



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΔΡΟΣΟΣ**

**ΠΡΟΟΔΕΥΤΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ  
(ΣΚΛΗΡΟΔΕΜΑ)**

**ΝΙΚΗ Δ. ΤΣΙΦΕΤΑΚΗ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»



Ημερομηνία αίτησης: 3/5/1993

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Συνεδρία αριθμ. 239<sup>α</sup>/22-6-1993

Ημερομηνία ορισμού Θέματος Διατριβής: 7-7-1993

### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Αλέξανδρος Δρόσος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, επιβλέπων
2. Φωτεινή Σκοπούλη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλος
3. Αντιγόνη Σιαμοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλος

### ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

### ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Αλέξανδρος Δρόσος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μωϋσής Ελισάφ, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Αντιγόνη Σιαμοπούλου-Μαυρίδου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Φωτεινή Σκοπούλη, Καθηγήτρια Παθολογίας-Ανοσολογίας, Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου Αθηνών
5. Μαρία Αργυροπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Ιωάννης Αλαμάνος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην επιδημιολογία, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Θωμάς Υφαντής, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία Κατάθεσης της Διδακτορικής Διατριβής: 3-3-2006

Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η Διδακτορική Διατριβή: ΑΡΙΣΤΑ

Η Γραμματέας της Ιατρικής Σχολής

Ευαγγελία Τσαγγαλάκη



Στην οικογένειά μου

Σαν μικρό αντίδοτο για τις ώρες που με στερήθηκαν

Στη μνήμη των γονέων μου

Που μου δίδαξαν:

« Ότι το χθες δε ξανάρχεται, το αύριο δεν είναι σίγουρο,  
μόνο το σήμερα είναι δικό μου και αν χρονοτριβώ το  
χάνω και αυτό και αυτή η απώλεια είναι ανεπανόρθωτη»



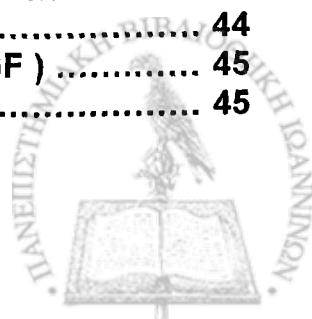


## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### ΠΡΟΛΟΓΟΣ

#### A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

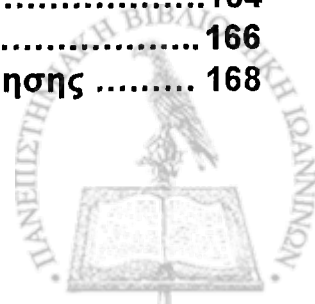
ΠΡΟΟΔΕΥΤΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ( ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ).....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	1
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	1
▪ Επίπτωση – επιπολασμός .....	1
▪ Ηλικία – φύλο – φυλή .....	3
▪ Οικογενείς – γενετικοί – περιβαλλοντικοί παράγοντες .....	6
▪ Επιβίωση .....	7
▪ Θνητότητα .....	12
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ.....	15
ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ .....	21
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	23
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	23
▪ Επιδερμίδα .....	23
▪ Πνεύμονες .....	24
▪ Καρδιά .....	26
▪ Γαστρεντερικό .....	26
▪ Νεφροί .....	27
▪ Μυοσκελετικό .....	27
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	29
Ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος .....	29
▪ Χυμική ανοσία .....	30
▪ Κυτταρική ανοσία .....	31
▪ Λεμφοκύτταρα .....	31
▪ Μακροφάγα .....	32
▪ Μαστοκύτταρα .....	33
Διαταραχή του μεταβολισμού του συνδετικού ιστού .....	33
Βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων .....	35
▪ Ενδοθηλιακά κύτταρα .....	35
▪ Αιμοπετάλια .....	36
▪ Κυτοκίνες .....	36
▪ Ιντερλευκίνη – 1 ( IL – 1 ) .....	38
▪ Ιντερλευκίνη – 2 ( IL – 2 ) .....	38
▪ Ιντερλευκίνη – 4 ( IL – 4 ) .....	39
▪ Ιντερλευκίνη – 6 ( IL – 6 ) .....	39
▪ Ιντερλευκίνη – 8 ( IL – 8 ) .....	39
▪ Ιντερλευκίνη – 17 ( IL – 17 ) .....	39
▪ Αυξητικός παράγων των αιμοπεταλίων ( PDGF ) .....	40
▪ Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας ( TGF – β ) .....	40
▪ Ιστικός αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (CTGF)....	41
▪ Φιμπρονεκτίνη .....	42
▪ Παράγοντας νέκρωσης των όγκων ( TNF – α ).....	43
▪ Ενδοθηλίνη .....	44
▪ Ιντερφερόνη – γ ( IFN – γ ) .....	44
▪ Αυξητικός αγγειακός παράγων ενδοθηλίνης ( VEGF ) .....	45
▪ Μη πεπτιδιακός καθοριστής .....	45



<b>ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....</b>	<b>47</b>
▪ Φαινόμενο Raynaud .....	47
▪ Δέρμα .....	48
▪ Μυοσκελετικό ( αρθρώσεις – τένοντες – μύες ) .....	54
▪ Γαστρεντερικός σωλήνας ( οισοφάγος – λεπτό έντερο – παχύ έντερο ) .....	55-57
▪ Πνεύμονες .....	58
▪ Καρδιά .....	61
▪ Νεφροί .....	62
▪ Νευρικό σύστημα .....	63
▪ Οφθαλμοί – σιελογόνοι αδένες .....	64
▪ Ενδοκρινείς αδένες .....	65
▪ Αναπαραγωγή – κύηση .....	65
▪ Κακοήθεια .....	66
<b>ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....</b>	<b>67</b>
<b>ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....</b>	<b>69</b>
▪ Ενδείξεις εξωδερματικής νόσου .....	69
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....</b>	<b>71</b>
<b>Ανοσοκατασταλτικά .....</b>	<b>76</b>
▪ κυκλοφωσφαμίδη .....	76
▪ μεθοτρεξάτη .....	76
▪ κυκλοσπορίνη-A .....	77
▪ αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη .....	77
▪ μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων του μυελού .....	77
▪ φυταφαίρεση .....	78
▪ μποβίνη .....	78
<b>Παράγοντες που αναστέλλουν την ίνωση .....</b>	<b>78</b>
▪ D-πενικιλλαμίνη .....	78
▪ ιντερφερόνη γ .....	78
▪ ιντερφερόνη α .....	79
▪ ρελαξίνη .....	79
▪ μινοκυκλίνη .....	79
<b>Παράγοντες που προλαμβάνουν την αγγειακή βλάβη .....</b>	<b>80</b>
<b>Μοριακή θεραπεία .....</b>	<b>81</b>
<b>Θεραπεία βασισμένη σε προσβολή οργάνων .....</b>	<b>81</b>
▪ δέρμα / υποδόριος ιστός .....	81
▪ σπλαχνικές εκδηλώσεις .....	82
▪ πνευμονική προσβολή ( διάμεση πνευμονική νόσος – πνευμονική υπέρταση ) .....	82-83
▪ νεφρική προσβολή .....	85
▪ καρδιακή προσβολή .....	87
▪ γαστρεντερική προσβολή .....	88
▪ προσβολή μυοσκελετικού .....	91
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>93</b>



<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	117
<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟ-ΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ ΑΠΟ ΤΟ 1981 ΕΩΣ ΤΟ 2002.....</b>	<b>119</b>
▪ Εισαγωγή .....	119
▪ Υλικό και μέθοδοι .....	119
▪ Αποτελέσματα .....	121
▪ Συζήτηση .....	126
▪ Συμπεράσματα .....	130
▪ Βιβλιογραφία .....	131
<b>ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΛΟΥ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ.....</b>	<b>133</b>
▪ Εισαγωγή .....	133
▪ Ασθενείς .....	134
▪ Μέθοδος .....	134
▪ Ορισμοί .....	135
▪ Στατιστικά .....	135
▪ Αποτελέσματα .....	135
▪ Κλινικές εκδηλώσεις .....	136
▪ Ορολογικά ευρήματα .....	136
▪ Πολυπαραγοντική ανάλυση .....	137
▪ Συζήτηση .....	137
▪ Βιβλιογραφία .....	144
<b>ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ. ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΚΝΣ ΜΕ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ, ΣΕ ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΑΚΟΛΟΥΘΙΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΜΑΓΝΗΤΙΣΗΣ.....</b>	<b>147</b>
• Εισαγωγή .....	147
• Ασθενείς και μέθοδοι .....	148
• Στατιστική ανάλυση .....	150
• Αποτελέσματα .....	150
• Συζήτηση .....	151
• Συμπέρασμα .....	153
• Βιβλιογραφία .....	155
<b>ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ ).....</b>	<b>157</b>
• Εισαγωγή .....	157
• Ασθενείς και μέθοδος .....	159
– μέθοδος και ερευνητικά εργαλεία .....	160
– κλινικά χαρακτηριστικά .....	162
– στατιστική ανάλυση .....	162
▪ Αποτελέσματα .....	163
– χαρακτηριστικά των ασθενών .....	163
– ψυχοπαθολογία – ψυχική καταπόνηση .....	164
– χαρακτηριστικά της προσωπικότητας .....	166
– πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής Παλινδρόμησης .....	168



- Κλινικά χαρακτηριστικά, χαρακτηριστικά της προσωπι-	
- κότητας και ψυχική καταπόνηση .....	170
▪ Συζήτηση .....	173
▪ Βιβλιογραφία .....	181
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	185
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	187
SUMMARY	191



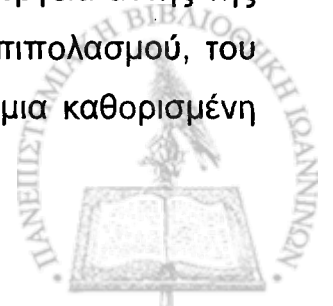
## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το συστηματικό σκληρόδερμα ( ΣΣ ) είναι μια πολυσυστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή κολλαγόνου, αυτοάνοση και εκτεταμένη αγγειακή βλάβη. Προσβάλλει πολλά όργανα ταυτόχρονα ή σε διαφορετικούς χρόνους και έχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων.

Έχει παγκόσμια κατανομή και χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια αναφορικά με την επιδημιολογία, την κλινική έκφραση και τους ορολογικούς δείκτες, ιδιαίτερα όταν αναφερόμαστε σε πληθυσμούς που ανήκουν σε διαφορετικές εθνότητες και φυλές.

Η φυσική πορεία της νόσου δεν έχει εντελώς διευκρινιστεί. Αν και δεν υπάρχει θεραπεία γι' αυτή τη νόσο, η νοσηρότητα και η θνητότητα έχουν σημαντικά βελτιωθεί την τελευταία 10ετία. Επιπρόσθετα λόγω της καλύτερης κατανόησης της παθογένειας, πολλοί τροποποιητικοί παράγοντες θα μπορούσαν να βοηθήσουν σε διαφορετικούς στόχους όπως, στην πρόληψη της αγγειακής βλάβης, στην ίνωση, στην καταστολή της ανοσολογικής απάντησης με στόχο τη βελτίωση της επιβίωσης και την καλύτερευση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Περιγραφικές επιδημιολογικές μελέτες σε διαφορετικές χώρες, εμφανίζουν σημαντικές αποκλίσεις σχετικά με τους δείκτες επίπτωσης και επιπολασμού, καταδεικνύοντας διαφορές στην έκθεση σε περιβαλλοντικούς, γεωγραφικούς, φυλετικούς, εθνικούς και γενετικούς παράγοντες. Δεν υπάρχουν πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες για τη Νότια Ευρώπη και τις Μεσογειακές χώρες. Υπάρχουν επίσης κάποιες αναφορές σχετικά με την κλινική έκφραση του ΣΣ σε διάφορους πληθυσμούς, ωστόσο πολύ λίγες αναφέρονται στην επίδραση της ηλικίας και του φύλου σε αυτούς τους ασθενείς. Αλλά και για τις ψυχιατρικές εκδηλώσεις, είναι λιγοστές οι αναφορές, που διερευνούν το εύρος στο οποίο τα διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά, οι δημογραφικοί παράγοντες ή τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχικής καταπόνησης σε ασθενείς με ΣΣ και ακόμα λιγότερα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τα ευρήματα σε μαγνητική τομογραφία (MR) εγκεφάλου, τα οποία είναι δημοσιεύσεις ενδιαφερόντων περιστατικών.

Υπό το φως των ανωτέρω δεδομένων, αποφασίστηκε η διενέργεια αυτής της μελέτης, με αντικείμενο τη διερεύνηση α) της επίπτωσης και του επιπολασμού, του ποσοστού επιβίωσης και της θνητότητας των ασθενών με ΣΣ, σε μια καθορισμένη



περιοχή της ΒΔ Ελλάδας, β) της συσχέτισης της ηλικίας και του φύλου με την κλινική και ορολογική έκφραση της νόσου, γ) του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) των ασθενών, με MR σε κλασικές ακολουθίες και με τεχνική μεταφοράς μαγνήτισης και δ) των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας και των κλινικών παραμέτρων για την εμφάνιση διαφόρων μορφών ψυχοπαθολογίας σ' αυτούς τους ασθενείς.

Η παρούσα εργασία δε θα μπορούσε να φτάσει στο όποιο αποτέλεσμα χωρίς τη συνεργασία ανθρώπων των οποίων η έμπνευση, η φαντασία, η βαθιά γνώση και η παρότρυνση αποτέλεσαν αναγκαίο συστατικό.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω βαθύτατα:

Τον Καθηγητή της Παθοφυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χαράλαμπο Μουτσόπουλο, ο οποίος από την αρχή της επιστημονικής μου σταδιοδρομίας, αρκετά χρόνια πριν, μου έδειξε εμπιστοσύνη και αμέριστη συμπαράσταση, ιδιαίτερα μάλιστα όσο αναφορά την παρούσα μελέτη του οφείλω την ευγνωμότητα μου, αλλά κυρίως για τη διδασκαλία, τον τρόπο προσέγγισης τόσο της ιατρικής έρευνας, όσο και της ζωής.

Τον Καθηγητή Παθολογίας-Ρευματολογίας κ. Αλέξανδρο Δρόσο για την ακούραστη καθοδήγηση, τις συμβουλές και τη βοήθειά του, όχι μόνο να τελειώσω αυτό το δύσκολο έργο αλλά και σε όλη τη διάρκεια της επαγγελματικής μου σταδιοδρομίας.

Την Καθηγήτρια Παθολογίας-Ανοσολογίας του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου Αθηνών κα Φωτεινή Σκοπούλη, για την καθοριστική συμβολή της με τη συνεχή επιστημονική καθοδήγηση και συμπαράσταση ιδιαίτερα κατά τα πρώτα μου βήματα στο χώρο της ειδικότητας της Ρευματολογίας.

Την Καθηγήτρια Παιδιατρικής και υπεύθυνη του Παιδορευματολογικού τμήματος, κα Αντιγόνη Σιαμοπούλου-Μαυρίδου, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την παρακολούθηση και την επωφελή κριτική που άσκησε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Τη Λέκτορα Ρευματολογίας κα Παρασκευή Βούλγαρη, για την ιδιαίτερα εποικοδομητική της συνεργασία στην παρούσα μελέτη.

Την Αναπληρώτρια καθηγήτρια Ακτινολογίας κα Μαρία Αργυροπούλου, για την καθοριστική της συμβολή όσο αναφορά στην εκτίμηση και αξιολόγηση των απεικονιστικών ευρημάτων που αναφέρονται στη μελέτη.



Τον Επίκουρο Καθηγητή Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας κ. Ιωάννη Αλαμάνο, για τη σημαντική συνεισφορά του στη λεπτομερή και άρτια στατιστική ανάλυση των δεδομένων αυτής της μελέτης.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Θωμά Υφαντή, για την πολύτιμη συνεργασία του στη μελέτη αυτή.

Την Επιμελήτρια Ακτινολογίας κα Αναστασία Ζήκου, για τη συμμετοχή της στην εκτίμηση των απεικονιστικών ευρημάτων της μελέτης.

Την Διευθύντρια Νευρολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Βέροιας κα Εριέττα-Συγκλητή Πελίδου, για τη φιλία, τη συνεργασία και τις ευγενείς παρατηρήσεις της.

Τους Επιμελητές Οφθαλμολογίας και Νεφρολογίας κ.κ. Κώστα Πασχίδη και Χαράλαμπο Παππά αντίστοιχα, την ιατρό κα Αλίκη Βενετσανοπούλου, την φοιτήτρια της Ιατρικής κα Σοφία Εξάρχου, για την ευγενική και ανιδιοτελή συνεισφορά τους σ' αυτή τη μελέτη.

Θερμά ευχαριστώ τις κ.κ. Γεωργία και Σοφία Χασάνη που επιμελήθηκαν άψογα τη δακτυλογράφηση και εμφάνιση του κειμένου.

Την εμπιστοσύνη όλων των ανωτέρω προσπάθησα με όλες μου τις δυνάμεις να τιμήσω και ελπίζω να μπορώ να το κάνω και στο μέλλον.



# Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ





# ΠΡΟΟΔΕΥΤΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ)

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το συστηματικό σκληρόδερμα (Σ.Σ.) είναι μια πολυσυστηματική νόσος, αγνώστου αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση και βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, πάχυνση και προοδευτική ίνωση του δέρματος, των τοιχωμάτων των αγγείων, καθώς επίσης και ορισμένων εσωτερικών οργάνων με αποτέλεσμα πλημμελή αιμάτωση και δυσλειτουργία αυτών (1,2,3).

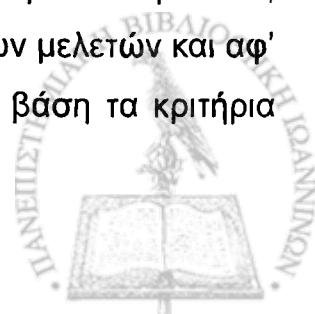
Αν και υπάρχουν ενδείξεις της νόσου στα γραπτά του Ιπποκράτη και του Γαληνού, εν τούτοις η πρώτη αξιόλογη περιγραφή της έγινε το 1753 από τον Carlo Cuzzio και αφορούσε μια νέα γυναίκα 17 ετών (4). Κατά τα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα ο Raynaud περιέγραψε το ομώνυμο φαινόμενο και ο Osler (5) το 1984 ανέφερε τη συστηματική φύση της νόσου. Το 1945 ο Goetz, πρότεινε τον όρο της «προοδευτικής συστηματικής σκλήρυνσης» δίνοντας έμφαση στη σπλαχνική προσβολή της νόσου (6), ενώ το 1969 διαπιστώθηκε σε νεκροτομικές μελέτες η γενικευμένη προσβολή των αγγείων των ασθενών που έπασχαν από συστηματικό σκληρόδερμα (7).

Έκτοτε ακολούθησαν πολλές κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, δίνοντας ώθηση στην καλύτερη κλινική εκτίμηση των ασθενών με σκληρόδερμα, στη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου και της παθογένειας της νόσου, καθώς και της σχέσης της με την αυτοάνοση ανοσολογική απάντηση.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

### Επίπτωση – επιπολασμός

Το συστηματικό σκληρόδερμα έχει παγκόσμια κατανομή και προσβάλλει κάθε φυλή. Η ετήσια επίπτωση και συχνότητα της νόσου ποικίλουν αναλόγως των χρονικών περιόδων που έγιναν οι μελέτες, τον τρόπο αναγνώρισης της νόσου στις μελέτες αυτές και των χωρών στις οποίες πραγματοποιήθηκαν (πίνακας 1). Η τάση για αύξηση της επίπτωσης της νόσου στις πιο πρόσφατες μελέτες, μπορεί να οφείλεται, αφ' ενός μεν στην ύπαρξη σημαντικών διαφορών στο σχεδιασμό των μελετών και αφ' ετέρου στην καλύτερη ταξινόμηση και διάγνωση των ασθενών με βάση τα κριτήρια



του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) το 1980 (8). Όμως η πραγματική αύξηση της επίπτωσης οφείλεται σε διάφορους περιβαλλοντικούς ή άλλους αδιευκρίνιστους παράγοντες, οι οποίοι δυνατόν να λειτουργούν ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση της νόσου και συνεπώς δεν μπορούν να αποκλειστούν. Η επίπτωση στις μελέτες αυτές κυμαίνεται από 0,6 έως 19 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο γενικού πληθυσμού ανά έτος.

Ο επιπολασμός της νόσου εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις σε διαφορετικούς πληθυσμούς, κυμαινόμενος από 21 έως 28,6 ασθενείς ανά εκατομμύριο γενικού πληθυσμού. Στους Ιάπωνες ο επιπολασμός είναι  $7/10^6$ , ενώ στους Ινδιάνους Chostaw ο επιπολασμός ανέρχεται σε  $472/10^6$ (9). Η παρατηρούμενη αύξηση του επιπολασμού της νόσου στο γενικό πληθυσμό τις τελευταίες δεκαετίες, φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα δύο παραγόντων, της έγκαιρης διάγνωσης και της αύξησης της επιβίωσης των ασθενών λόγω της σημαντικής προόδου στην αντιμετώπιση της σπλαχνικής προσβολής. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, η χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ( $\alpha$ -ΜΕΑ) στη νεφρική κρίση του σκληροδέρματος – κύρια αιτία θανάτου – η οποία συνετέλεσε σημαντικά στη μείωση της θνητότητας των ασθενών (10,).

### Πίνακας 1: Μελέτες αναφερόμενες στην επίπτωση και τη συχνότητα του συστηματικού σκληροδέρματος και στην κατανομή μεταξύ των φυλών

Χώρα προέλευσης	Περίοδος παρατήρησης	Επίπτωσης (ανά 1.000.000)	Συχνότητα (ανά 1.000.000)	Γ:Α (αναλογία)
<b>ΗΠΑ</b>				
Madsgen	1958-1962	21	4,1	
Steen	1973-1982	--	19,1	3:1
Michet	1950-1979	253	13	8:1
Maricq	1985	286	--	--
Mayers	1989-1991	242	18,7	5:1
Sydney Australia	1974-1988	--	86	4:1
England	1980-1986	30,8	3,7	6:1
Denmark	1977-1979	126	--	--
Germany	1980-1981	100	--	--
Japan	1988	38	--	14:1
Ireland	1975-1990	3,8	71	3:1



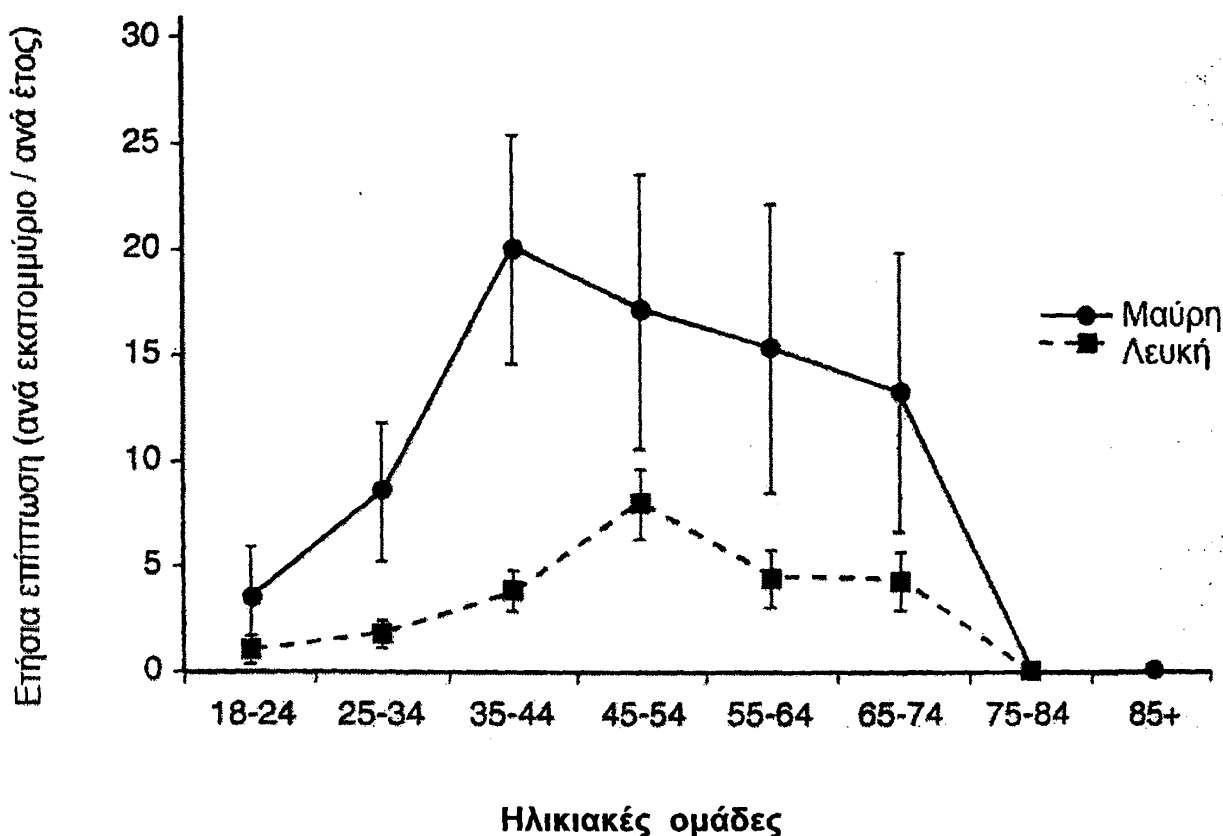
## Ηλικία – φύλο – φυλή

Η συχνότητα με την οποία εμφανίζεται η νόσος αυξάνει σταθερά με την ηλικία, με συνηθέστερη έναρξη μεταξύ 3<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής (10<sub>2</sub>). Σε πληθυσμό λευκών, η μέση ηλικία έναρξης της νόσου είναι τα 44 έτη στους άνδρες και τα 42 στις γυναίκες. Οι γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά από τους άνδρες. Η συχνότητα προσβολής μεταξύ γυναικών και ανδρών ποικίλλει από 3:1 έως 8:1 στους Ευρωπαίους, 8:15 στους Αμερικάνους, ενώ 14:1 στους Ιάπωνες ασθενείς (11-15). Η νόσος αναφέρεται σπάνια σε παιδιά κάτω των 13 ετών, σε άνδρες κάτω των 30 ετών ενώ είναι πιο συχνή στη μέση ηλικία (16). Η επίπτωσή της στα παιδιά είναι μόνο 0,1 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο γενικού πληθυσμού (17). Στην παιδική ηλικία η νόσος εκδηλώνεται με προσβολή της καρδιάς και των πνευμόνων και λιγότερο συχνά με νεφρική κρίση σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους. Αρκετές φορές όμως, τα κλινικά συμπτώματα προϋπάρχουν για πολλά χρόνια της τελικής διάγνωσης.

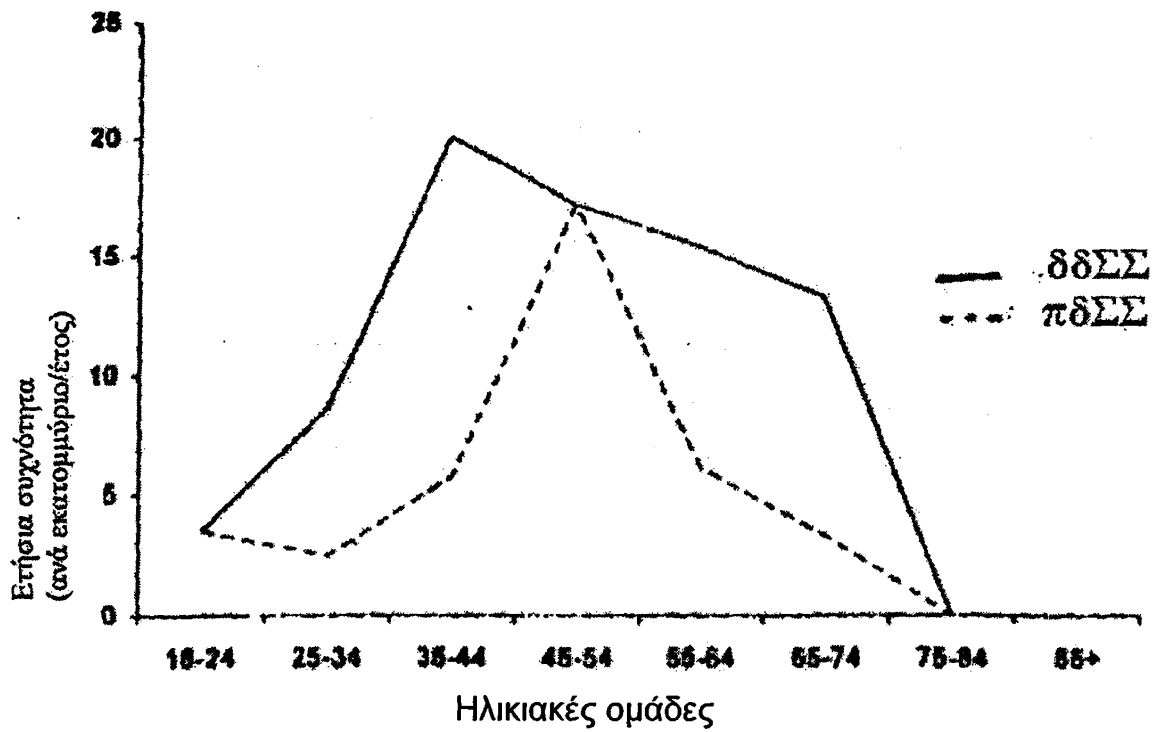
Μελέτες έδειξαν ότι τόσο σε άνδρες, όσο και σε γυναίκες της Αφρικοαμερικανικής φυλής, η νόσος και ειδικά η διάχυτος μορφή της, εμφανίζεται πιο νωρίς, συνήθως στην 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής και είναι πιο σοβαρή σε σχέση με αυτή της Καυκάσιας φυλής (18-19), (σχήμα 1). Η μέση ηλικία εμφάνισής της είναι το 41<sup>ο</sup> έτος για τους άνδρες και το 38<sup>ο</sup> έτος για τις γυναίκες αντίστοιχα. Η προτίμηση στο θήλυ φύλο της Αφρικοαμερικανικής φυλής είναι εμφανής και μάλιστα η νόσος είναι ασυνήθης για το άρρεν φύλο της ίδιας φυλής. Έτσι η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στις γυναίκες στην Αφρικοαμερικανική φυλή είναι 20/εκατομμύριο/έτος, κυρίως στην ηλικία των 35-45 ετών (σχήμα 2), ενώ η αντίστοιχη στην Καυκάσια φυλή είναι 8/εκατομμύριο/έτος και απαντάται στην ηλικία 45-55 ετών (20) (σχήμα 3). Αντίστοιχα η συχνότητα στους άνδρες είναι 4,3/εκατομμύριο/έτος σε σύγκριση με 3,6/εκατομμύριο/έτος στη λευκή φυλή. Η διαφορά είναι ακόμη μεγαλύτερη σε βετεράνους πολέμου (7,1 εκατομμύριο στους Αφρικοαμερικανούς σε σχέση με 1,9 εκατομμύριο σε λευκούς). Όσο για την περιορισμένη μορφή της νόσου δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην επίπτωση με την οποία εμφανίζεται μεταξύ της Καυκάσιας και της Αφρικοαμερικανικής φυλής. Εν τούτοις και σ' αυτήν την περίπτωση η περιορισμένη εμφανίζεται νωρίτερα στους Αφρικοαμερικανικής καταγωγής ασθενείς σε σχέση με τους Καυκάσιους.



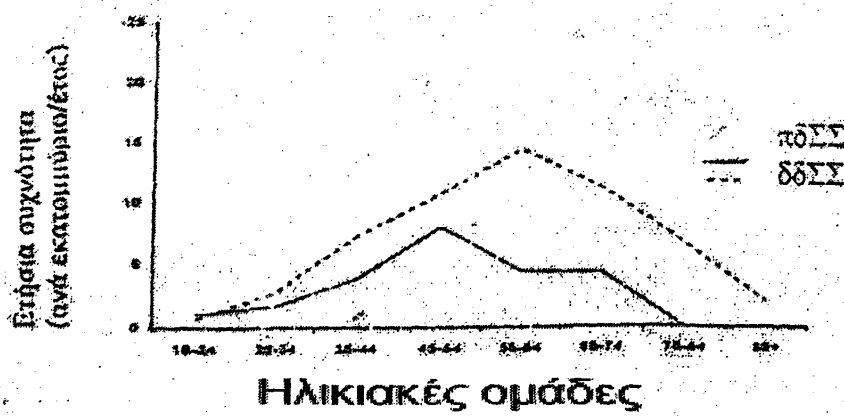
Όπως και σ' άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού πιστεύεται ότι η νόσος είναι πιο σοβαρή στη μαύρη φυλή. Όμως στην πραγματικότητα η σοβαρότητα της νόσου, φαίνεται να εξαρτάται κυρίως από τις υποομάδες της παρά από τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Η παρουσία anti-scl-70 και anti-U<sub>3</sub>-RNP αντισωμάτων συνδυάζονται με βαρύτερη προσβολή και αυτά απαντούν συχνότερα στη μαύρη φυλή, ενώ τα αντικεντρομεριδιακά αντισώματα που απαντούν συνηθέστερα στη λευκή φυλή συνδυάζονται με ηπιότερη νόσο. Αυτός φαίνεται άλλωστε να είναι και ο λόγος της μειωμένης επιβίωσης των μαύρων ασθενών σε σύγκριση με τους λευκούς (σχήμα 4).



Σχήμα 1 : Ηλικιακή κάρτα επίπτωσης του διάχυτου σκληροδέρματος γυναικών ανάλογα με τη φυλή.

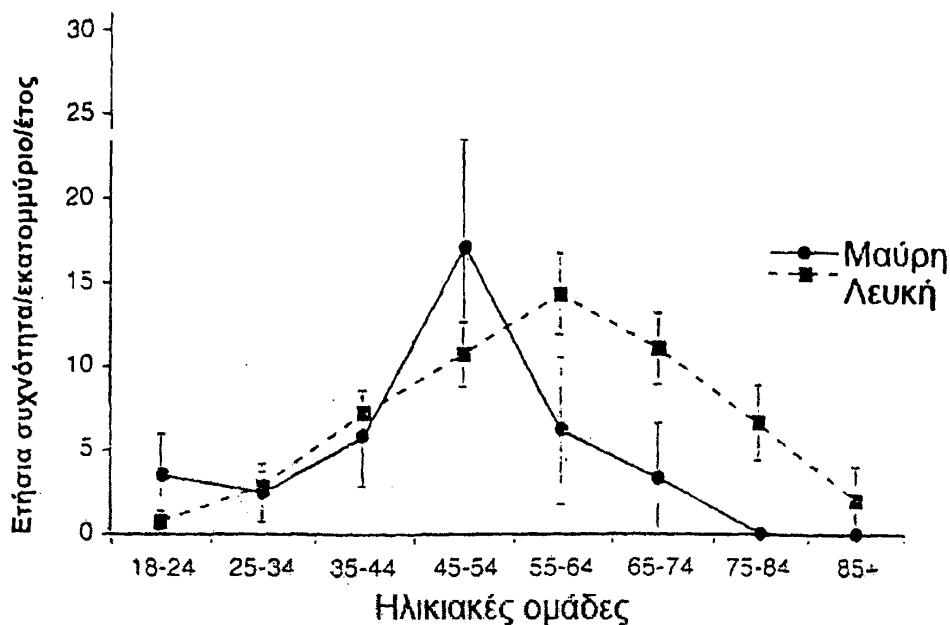


Σχήμα 2 : Ετήσια συχνότητα εμφάνισης της δδΣΣ και της πδΣΣ στις γυναίκες της Αφρικανικής φυλής ανάλογα με την ηλικία.



Σχήμα 3 : Ετήσια συχνότητα εμφάνισης της δδΣΣ και πδΣΣ στις γυναίκες της Καυκασίας φυλής, ανάλογα με την ηλικία





Σχήμα 4: Ομάδες κατά ηλικία (έτη)

## Οικογενείς – γενετικοί – περιβαλλοντικοί παράγοντες

Δεν υπάρχει σαφής οικογενής συσχέτιση της νόσου, αν και έχουν αναφερθεί αραιές περιπτώσεις οικογενούς συστηματικού σκληροδέρματος (21-27). Είναι γεγονός ότι άλλα αυτοάνοσα νοσήματα είναι συχνά στα μέλη οικογενειών ασθενών με συστηματικό σκληρόδερμα, υποδηλώνοντας την ύπαρξη κάποιου πιθανού γενετικού παράγοντα στην έκφραση της νόσου (21-25, 29-32). Αν και τα δεδομένα δεν είναι αρκετά, φαίνεται να υπάρχει κάποια ομοφωνία σχετικά με τη συσχέτιση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας HLA-DR<sub>1</sub> ή και HLA-DR<sub>5</sub> με τη νόσο (33-36).

Ορισμένα αντιγόνα συσχετίστηκαν με επί μέρους χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ή με ορολογικούς δείκτες, όπως είναι τα αντισώματα έναντι της Τοποϊσομεράσης I (anti-Topo I) (30-37). Τα anti-Topo I έχουν συσχετισθεί με ορισμένα HLA-DQB<sub>1</sub> αλληλία, τα οποία μοιράζονται μια τυροσίνη στη θέση 30 της λειτουργικής περιοχής του DQB<sub>1</sub> (30,29,38) σε αντίθεση με τα αντισώματα έναντι του κεντρομεριδίου (ACA) που εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με τα DQB<sub>1</sub> αλληλία που φέρουν γλυκίνη αντί τυροσίνης στη θέση 26 (29).

Ο απλότυπος HLA-DR<sub>3</sub>/DRW<sub>52</sub> είναι δυνατόν να αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση πνευμονικής ίνωσης (39), ενώ το DRW<sub>52</sub> συσχετίστηκε από άλλους ερευνητές με την πνευμονική υπέρταση (35).



Πρόσφατη μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση με το αλληλίο HLA-DRB<sub>1</sub>/104 το οποίο φαίνεται να συσχετίζεται όχι μόνο με τη νόσο, αλλά κυρίως με τη διάχυτη μορφή της, όπως και με την παρουσία των αντι-Τοπο Ι αντισωμάτων (40). Επομένως είναι δυνατόν ένα ή περισσότερα αλληλία να δρουν ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου, ή ως ρυθμιστές της ειδικής ανοσολογικής απάντησης παρουσία του κατάλληλου αντιγονικού ερεθισμού.

Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες ενοχοποιούνται για την προδιάθεση στην / ή την εμφάνιση της νόσου. Έτσι εργάτες ορυχείων χρυσού και πυριτίου και εκείνοι που χρησιμοποιούν βινυλ-χλωρίδιο και αρωματικούς υδρογονάνθρακες, είναι δυνατόν να αναπτύξουν κλινική συνδρομή ομοιάζουσα με το συστηματικό σκληρόδερμα (41-42,46). Ουσίες όπως το αναλγητικό πενταζοσίνη και το χημειοθεραπευτικό βλεομυκίνη, συσχετίζονται με σκληροδερματικού τύπου αλλοιώσεις συσχετιζόμενες με την εμφάνιση δερματικών οζιδίων, αλωπεκία γραμμοειδούς υπέρχρωσης του δέρματος, γάγγραινα των δακτύλων και πνευμονική ίνωση, κυρίως στους κάτω λοβούς (43,44). Προθέσεις σιλικόνης ή παραφίνης στο μαστό προδιαθέτουν επίσης για την εμφάνιση της νόσου (45,46). Τέλος, το 1981 στην Ισπανία, μετά από κατανάλωση μαγειρικού ελαίου νοθευμένο με ορυκτέλαιο - σύνδρομο τοξικού ελαίου - περιγράφηκε μια πολυσυστηματική νόσος, τύπου σκληροδέρματος, η οποία χαρακτηριζόταν αρχικώς από αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, μυαλγίες, μυοσίτιδα, εξάνθημα, διάμεση πνευμονίτιδα, ηωσινοφιλία και ακολούθως φαινόμενο Raynaud, πάχυνση δέρματος, απορρόφηση τελικών φαλάγγων, σύνδρομο ξηρότητας, περιφερική νευροπάθεια και πνευμονική υπέρταση (47).

## Επιβίωση

Τα τελευταία πενήντα χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες επιβίωσης, στις οποίες ποικίλουν τα αποτελέσματα όπως και οι γενετικοί συσχετισμοί (40,47-52)(πίνακας 2)



**Πίνακας 2. Ποσοστά επιβίωσης στο ΣΣ από διάφορες μελέτες**

Πρώτος Συγγραφέας	Έτος	Χώρα	Περίοδος	Αριθμός ασθενών	5ετής(%) επιβίωση	10ετής(%) επιβίωση	Επιβίωση άλλης διάρκειας(%)	ΤΛΘ
Tuffanellia	(41)	1961 US	1935-58	727	70	59		
Farmer	(39)	1960 US	1945-52	236	51			
Sackner	(40)	1966 US	1957-64	65	34		27(7ετής)	
Bennett	(31)	1971 UK	1947-70	67	73		50	
Medsgger	(32)	1971 US	1947-68	86	48		35(7ετής)	
Medsgger	(32)	1971 US	1955-70	210	51		35(7ετής)	
Medsgger	(33)	1973 US	1963-70	358	44		35(7ετής)	
Rowell	(34)	1976 UK		84			74	
Bernett	(42)	1978 AU	1953-78	118	70		55	
Eason	(35)	1981 NZ	1970-80	47	60		42	
Wynn	(43)	1985 US	1970-84	64	69		51 59(7ετής)	
Kuwana	(50)	1994 JAP	1971-90	275	89		77	
Lally	(37)	1988 US	1972-84	91	77		61(9ετής)	
Altman	(55)	1991 US	1973-77	264	62		42 57(6ετής)	
Englert	(58)	1999 AU	1974-88	715				4,1
Nishioka	(38)	1996 JAP	1974-94	496	93	82		
Geirsson	(51)	1994 ICE	1975-90	23	100	81		
Abu-Shaktra	(56)	1995 CA	1979-90	237				4,7
Simeon	(53)	1997 SP	1980-90	72		85		
Nagy	(52)	1997 HU	1982-93	171	82,9	70,4		
Bryan	(48)	1996 UK	1982-93	283	87	75		2,94
Bryan	(57)	1999 UK	1982-96	280	73			4
Hesselstrand	(54)	1998 SW	1983-95	249	86	69		4,6
Bulpitt	(44)	1993 US	1984-89	52	64			
Gzirjak	(49)	1993 HU	1982-92	118		76		
Vlachoyiannopoulos	(28)	2000 GR	1982-96	254		95(4ετής)		

ΤΛΘ:Τυποποιημένος λόγος θνησιμότητας

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι κλινικές υποομάδες, η προσβολή οργάνων και η χρήση διαφορετικών αρχικών χρόνων καταγραφής μέσα στην πορεία της νόσου για τον υπολογισμό της επιβίωσης, κάνουν δύσκολη τη σύγκριση των ευρημάτων από τις μελέτες αυτές. Όμως, οι περισσότερες συμφωνούν ότι η μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, ο κλινικός τύπος της νόσου και η προσβολή ειδικού οργάνου συνδυάζονται με χαμηλή επιβίωση. Άλλοι παράγοντες όπως η αναιμία, η ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών (ΤΚΕ), έχει φανεί ότι μπορεί να την επηρεάζουν. Παλαιότερες μελέτες, έχουν δείξει, ότι παρουσία προσβολής ενός βασικού οργάνου, συνοδεύεται από χαμηλή επιβίωση (53,54).





Πρόσφατες μελέτες έδειξαν, ότι η χαμηλή επιβίωση συσχετίζεται με σοβαρή προσβολή δέρματος, πνευμόνων, γαστρεντερικού σωλήνα, καρδιάς και νεφρών (35-58), (σχήμα 5).

Η πιο δραματική αλλαγή στην επιβίωση σημειώνεται στους ασθενείς εκείνους που εμφανίζουν τη νεφρική κρίση της νόσου. Η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου είναι ικανή να ρυθμίσει την αρτηριακή υπέρταση, να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία και σε ποσοστό μεγαλύτερο των 50% των περιπτώσεων να ανατρέψει την ανάγκη για μόνιμη εξωνεφρική κάθαρση. Η πενταετής συνολική επιβίωση για ασθενείς με νεφρική κρίση βελτιώθηκε στο 20% πριν τη χρήση των α – ΜΕΑ και φτάνει το 70% μετά τη χρήση τους. Τα προηγούμενα δέκα χρόνια ασθενείς με νεφρική κρίση που δεν απαιτούσαν ή απαιτήσαν παροδικά εξωνεφρική κάθαρση, εμφάνισαν συνολική επιβίωση παρόμοια με τους ασθενείς με διάχυτη μορφή της νόσου χωρίς νεφρική κρίση (περίπου 90% της αναμενόμενης).

Οι Αφρικοαμερικανοί εμφανίζουν χαμηλή επιβίωση λόγω της χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασής τους (53,54). Όμως, υπάρχει διχογνωμία για το ποιος παράγοντας κινδύνου είναι πιο σημαντικός για την επιβίωση και ειδικότερα στους Αφρικοαμερικανούς ασθενείς.

Είναι πιθανόν αυτοαντισώματα να είναι οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης (πίνακας 3). Είναι γνωστό ότι, οι Αφρικοαμερικανοί λόγω εθνικών και γενετικών αιτιών εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά παρουσίας anti-scl 70 και U<sub>3</sub>RNP αντισωμάτων. Αυτά τα αντισώματα συνδυάζονται με κακή πορεία της νόσου σ' όλες τις φυλές και ειδικά στην Αφρικοαμερικανική φυλή. Σε μια μελέτη από την Αγγλία, όπου χρησιμοποιήθηκε κατάλληλη στατιστική προσέγγιση, για την πρόγνωση 5<sup>ους</sup> επιβίωσης, διαπιστώθηκε ότι η πρωτεϊνουρία η αυξημένη ΤΚΕ και η παρουσία αντισωμάτων έναντι Τορο-Ισομεράσης Ι, εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία της τάξεως του 80% για την πρόγνωση της επιβίωσης (51). Παγκόσμιες μελέτες επιβίωσης που πρόσφατα διεξήχθησαν, έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα. Οι διακυμάνσεις των μελετών έχουν σχέση με τα ποσοστά συμμετοχής ασθενών με περιορισμένη ή διάχυτη μορφή της νόσου και την παρουσία anti-scl 70 και αντικεντρομεριδιακών αντισωμάτων (59).

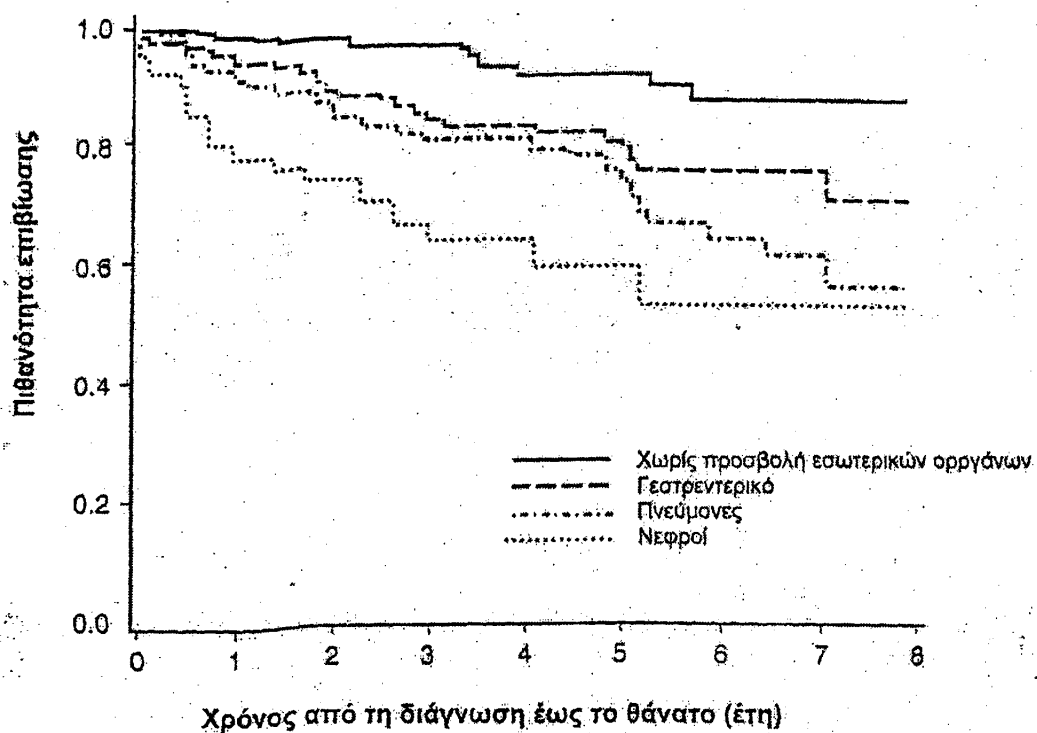


**Πίνακας 3: Συχνότητα αυτοαντισωμάτων του σκληροδέρματος σε διάφορες χώρες**

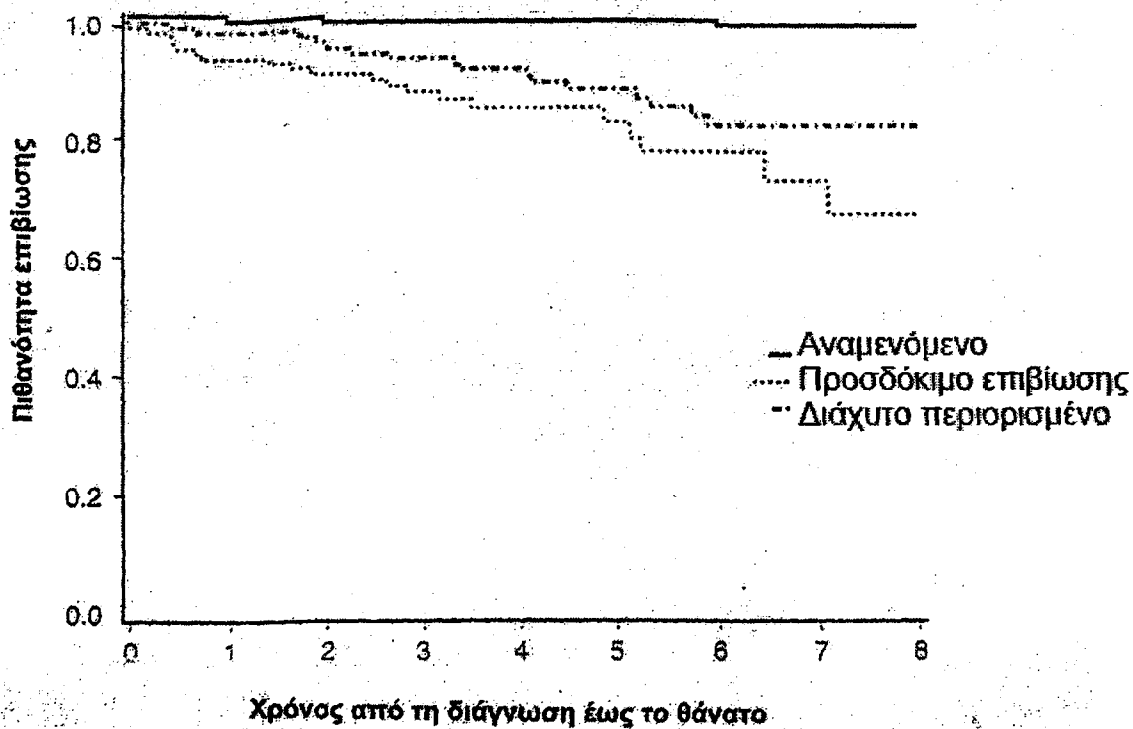
Χώρα	Περιορισμένο και Διάχυτο		Συχνότητα και ACA Scl-70	
	Περιορισμένο	Διάχυτο	ACA	Scl-70
ΗΠΑ	50	50	22	26
<i>Αφρικοαμερικανοί</i>	30	70	14	18,4
<i>Λευκοί</i>	69	31	35	18,6
<i>Αφρικοαμερικανοί</i>	-	-	4	37
<i>Λευκοί</i>	-	-	36	17
<i>Ινδιάνοι Choctaw</i>	8	92	-	83
Αυσταλία				
<i>Λευκοί</i>	85	15	51	26
<i>Μη Λευκοί</i>	0	100	2	76
Νότα Αφρική (μαύροι)	29	65	0	-
Δανία	-	-	36	14
Ιταλία	90	10	-	-
Ελλάδα	49	45	34	34

Γενικά, υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στα ποσοστά επιβίωσης με μέση πενταετή επιβίωση 60% (47,53,54,60) και δεκαετή 50% (47,53,54,60-63). Η διάχυτη μορφή γενικότερα έχει χειρότερη πρόγνωση, με δεκαετή επιβίωση περίπου 55% σε σύγκριση με το 70% της περιορισμένης μορφής(σχήμα 6). Οι βελτιωμένοι δείκτες επιβίωσης που αναφέρονται σε πιο πρόσφατες μελέτες (40,51,58,64) ενδεχομένως να οφείλονται στη διαφορετική στρατηγική επιλογής των ασθενών, στην έγκαιρη διάγνωση και στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ασθενών. Η επιβίωση των Ελλήνων ασθενών με συστηματικό σκληρόδερμα ήταν 94,8%, 4 χρόνια μετά την πρώτη επίσκεψη σε σχέση με άτομα του γενικού πληθυσμού (40).





Σχήμα 5: Πιθανότητα επιβίωσης από τη χρονική στιγμή της διάγνωσης έως το θάνατο, αναλόγως με την προσβολή συστήματος οργάνων



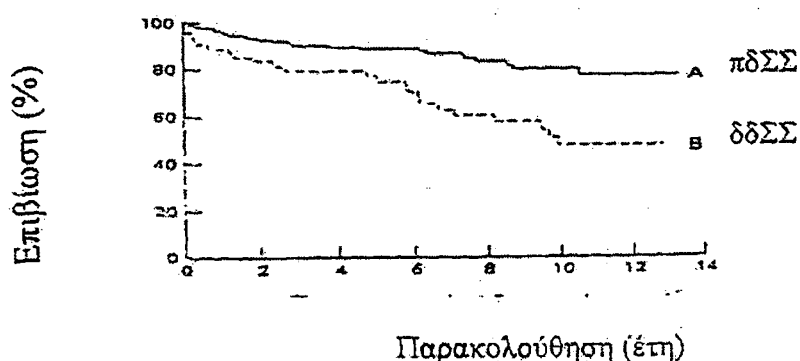
Σχήμα 6 : Πιθανότητα επιβίωσης απο τη χρονική στιγμή της διάγνωσης εως το θάνατο (αναλόγως με την υποομάδα)



## Θνητότητα

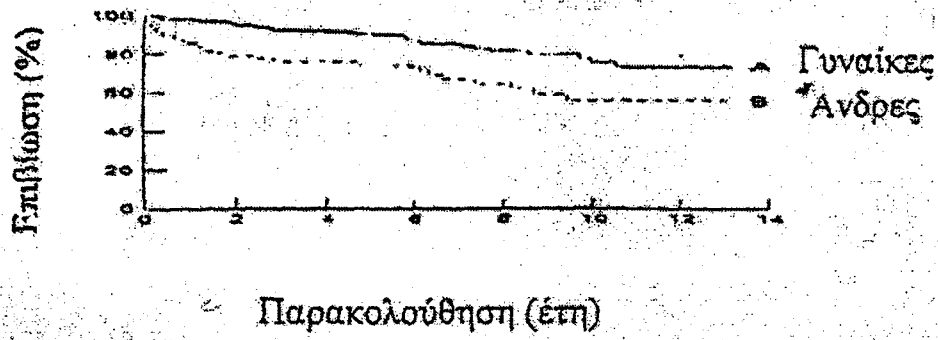
Μολονότι πολλοί ασθενείς έχουν μακρά πορεία νόσου και επιβίωσης άνω των 20 και πλέον ετών, άλλοι ασθενείς εμφανίζουν μια ιδιαίτερα γρήγορη και προοδευτική επιδεινούμενη νόσο, που οδηγεί μέσα σ' ένα σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα σε ανεπάρκεια οργάνων και θάνατο. Ωστόσο, η βελτίωση της πρόγνωσης, όσον αναφορά την έκβαση της νεφρικής κρίσης του σκληροδέρματος, μετά τη χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, έχει αναγάγει την πνευμονική υπέρταση ως το σημαντικότερο παράγοντα επικινδυνότητας που ευθύνεται για το θάνατο των ασθενών με συστηματικό σκληρόδερμα (53,57,58). Σε παλαιότερες μελέτες η θνητότητα φαίνεται να είναι υψηλότερη στους άνδρες και στη διάχυτη μορφή της νόσου σε σχέση με τις γυναίκες και την περιορισμένη μορφή (σχήμα 7 και 8).

Η θνητότητα των Ελλήνων ασθενών με συστηματικό σκληρόδερμα, είναι σημαντικά μικρότερη από αυτήν των Αφρικοαμερικανών ασθενών, όπως τουλάχιστον περιγράφεται σε σειρές ασθενών από κέντρα αναφοράς (40<sub>1</sub>). Πρόσφατες αναφορές από τη Ηνωμένο Βασίλειο, τη Νότιο Αφρική και την Ινδία περιγράφουν δεδομένα θνητότητας που προσεγγίζουν περισσότερο τα Ελληνικά δεδομένα, παρ' όλο που σ' αυτές τις αναφορές η θνητότητα των ασθενών με συστηματικό σκληρόδερμα ήταν μεγαλύτερη απ' αυτή του γενικού πληθυσμού (40<sub>2</sub>).



Σχήμα 7 : Συσχέτιση μεταξύ του τύπου του σκληροδέρματος και της επιβίωσης των ασθενών με ΣΣ.





Σχήμα 8 : Συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της επιβίωσης των ασθενών με ΣΣ.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Η επιδημιολογία και η φυσική ιστορία του σκληροδέρματος αναδεικνύει δύο τύπους προσβολής. Το 1980 η Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία – τώρα Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας - θέσπισε προκαταρκτικά κριτήρια για το διαχωρισμό – όχι διάγνωση - της νόσου, λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα μιας μεγάλης μελέτης που χρησιμοποίησε σαν πληθυσμό ελέγχου ασθενείς με πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud ή συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (65) (Πίνακας 4)

### Πίνακας 4: Προκαταρκτικά κριτήρια για την ταξινόμηση στο συστηματικό σκληρόδερμα

#### α. Μείζον κριτήριο

Εγγύς σκληρόδερμα:

Συμμετρική πάχυνση, τάση και σκλήρυνση του δέρματος των δακτύλων των χεριών και του δέρματος κεντρικά ως προς τις μετακαρπιοφαλαγγικές ή μεταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις

#### β. Ελάσσονα κριτήρια

1. Σκληροδακτυλία

2. Δακτυλικές ουλές με εντυπώματα ή απώλεια υποδόριων ιστών στις ράγες των δακτύλων των χεριών

3. Αμφοτερόπλευρη ίνωση στις πνευμονικές βάσεις

Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, η παρουσία ενός μείζονος ή δύο τουλάχιστον ελασσόνων κριτηρίων, αρκεί για τη διάγνωση της νόσου. Κρίθηκε όμως ανεπαρκής, αφ' ενός μεν λόγω της ετερογένειας των εκδηλώσεων της νόσου και αφ' ετέρου λόγω της περιορισμένης διαγνωστικής αξίας των προαναφερθέντων κριτηρίων (66). Έτσι, το 1988 μια μεγάλη ομάδα ερευνητών πρότεινε μια νέα ταξινόμηση, η οποία φαίνεται ότι τυγχάνει γενικότερης αποδοχής (67) (Πίνακας 5).

### Πίνακας 5: Νεότερη ταξινόμηση του συστηματικού σκληροδέρματος

#### 1. Διάχυτη δερματική σκλήρυνση

α. Εμφάνιση φαινομένου Raynaud μέσα σε ένα έτος από την έναρξη των δερματικών βλαβών

β. Προσβολή δέρματος κορμού και άκρων

γ. Παρουσία κριγμού τενόντων

δ. Πρώιμη προσβολή εσωτερικών οργάνων

ε. Διεύρυνση και καταστροφή τροχοειδών του παρωνυχίου

στ. Αντισώματα έναντι της Τοποϊσομεράσης I



## 2. Περιορισμένη δερματική σκλήρυνση

- α. Παρουσία φαινομένου Raynaud για πολλά χρόνια
- β. Προσβολή δέρματος περιορισμένη (ή απύουσα) στα άκρα χέρια και πόδια, πρόσωπο και αντιβράχια
- γ. Όψιμη εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης
- δ. Υποδόριες αποπιτανώσεις, τηλαγγειεκτασίες
- ε. Διεύρυνση χωρίς συνήθως αραίωση των τριχοειδών αγκυλών του παρωνυχίου
- στ. Υψηλή επίπτωση ACA

Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια οι ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα μπορεί να διακριθούν σε δυο υποομάδες με βάση την έκταση των δερματικών βλαβών και την απομόνωση των ειδικών για το σκληρόδερμα αυτοαντισωμάτων, κυρίως των αντικεντρομεριδιακών και των έναντι της τοπο-ισομεράσης (Πίνακας 6)

- α) ασθενείς με περιορισμένη δερματική σκλήρυνση και
- β) ασθενείς με διάχυτη δερματική σκλήρυνση

**Πίνακας 6: Εκδηλώσεις συνδυαζόμενες ισχυρά με την παρουσία ειδικών αυτοαντισωμάτων στο συστηματικό σκληρόδερμα**

ACA	Th/To	Pm/Sd	U1-RNP	U3-RNP	RNA pol-3	Sci-70
Λιγότεροι άνδρες			Νεώτεροι	Μαύροι, νεώτεροι		
Περιορισμένο	Περιορισμένο	Περιορισμένο	Περιορισμένο	Διάχυτο	Διάχυτο	Διάχυτο
Λιγότερες αρθρώσεις	Λιγότερες αρθρώσεις	Μύες	Μύες, αρθρώσεις	Λιγότερο φλεγμονώδεις μύες	τένοντες λιγότερο μύες	τένοντες
Ασβεστώσεις		Ασβεστώσεις				
Έλκη δακτύλων		Έλκη δακτύλων		Έλκη δακτύλων		Έλκη δακτύλων
	Λιγότερο ΓΕΣ(γαστρεντερικό)	Λιγότερο ΓΕΣ	Λιγότερο ΓΕΣ			
			Πνευμονική ίνωση	Πνευμονική ίνωση	Λιγότερο πνευμονική ίνωση	Πνευμονική ίνωση
Μεμονωμένη πνευμονική υπέρταση	Μεμονωμένη πνευμονική υπέρταση		Μεμονωμένη πνευμονική υπέρταση Καρδιά	Μεμονωμένη πνευμονική υπέρταση Καρδιά Νεφροί	Νεφροί	Καρδιά Νεφροί
5ετής συνολική επιβίωση 86% από τη διάγνωση	65%	92%	95%	77%	90%	80%



Στην περιορισμένη δερματική σκλήρυνση συμπεριλαμβάνεται και το σύνδρομο CREST (Calsinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly and Telangiectasia – υποδόριες αποπιτανώσεις, φαινόμενο Raynaud, υποκινητικότητα οισοφάγου, σκληροδακτυλία και τηλαγγειεκτασίες). Περιγράφηκε πριν πολλά χρόνια και θεωρήθηκε μια διαφορετική κλινική οντότητα. Υπήρξε σύγχυση και διχογνωμία για πολλά χρόνια για τη χρήση του όρου 'σύνδρομο CREST', καθ' ότι αποκλείστηκαν ασθενείς που δεν εμφάνιζαν και τις πέντε κλινικές εκδηλώσεις. Επιπρόσθετα ασθενείς που εμφάνιζαν για χρόνια διάχυτη μορφή σκληροδέρματος, παρουσίαζαν πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις και αποδίδονταν αυθαίρετα σ' αυτούς η διάγνωση του συνδρόμου.

Στο περιορισμένο σκληρόδερμα (π.Σ.Σ.) η πάχυνση του δέρματος περιορίζεται στα άπω τμήματα των άκρων και στο πρόσωπο. Το φαινόμενο Raynaud προϋπάρχει για πολλά χρόνια, η νόσος έχει βραδεία εξέλιξη, η σπλαχνική προσβολή είναι όψιμη και υπάρχει υψηλή επίπτωση αντικεντρομεριδιακών αντισωμάτων (anticentromere antibodies-ACA) (68,69)

Αντίθετα στο διάχυτο σκληρόδερμα (δΣ.Σ), η πάχυνση του δέρματος προσβάλλει τα άπω και τα εγγύς τμήματα των άκρων, το πρόσωπο και τον κορμό, εμφανίζεται εντός ενός έτους από την παρουσία φαινομένου Raynaud ή ταυτόχρονα με αυτό και χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη των αλλοιώσεων του δέρματος και πρώιμη σπλαχνική προσβολή και φέρει συνήθως αντισώματα εναντίον της DNA-τοποϊσομεράσης (DNA-Topo I) και της RNA-πολυμεράσης I/II/III (68,69,70).

Οι κυριότερες δημογραφικές και κλινικοεργαστηριακές διαφορές μεταξύ της περιορισμένης και της διάχυτης μορφής της νόσου φαίνονται στον πίνακα 7 (54,72)





**Πίνακας 7: Σύγκριση δημογραφικών και κλινικοεργαστηριακών χαρακτηριστικών μεταξύ ασθενών με διάχυτο και περιορισμένο συστηματικό σκληρόδερμα**

	Διάχυτη (συχνότητα%)	Περιορισμένη (συχνότητα%)
<b>Δημογραφικά</b>		
Ηλικία (<40 ετών κατά την έναρξη )	30	14
Φύλλο (γυναίκες)	76	84
Διάρκεια συμπτωμάτων (χρόνια)	3.0	11.7
<b>Προσβολή οργάνων</b>		
Δέρμα (βαθμός σκλήρυνσης)	39.5	8.6
Τηλαγγειεκτασίες	60	91
Φαινόμενο Raynaud	92	99
Αρθραλγίες ή αρθρίτιδα	72-98	56-90
Ηχος τριβής τενόντων	70	5
Αρθρικές συγκάμψεις	89	62
Μυοσίτιδα	9	6
Υπικινητικότητα οισοφάγου	80	90
Πνευμονική ίνωση	35-70	35
Πνευμονική υπέρταση	<1	7
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	11	2
Νεφρική κρίση	20	1
<b>Εργαστηριακά</b>		
Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)	90	90
Αντικεντρομεριδικά αντισώματα (ACA)	5	50
Αντι-Scl-70 αντισώματα (Anti-topo I)	20-30	10-15
<b>Επιβίωση</b>		
5 χρόνια	70	90
10 χρόνια	55	71

Το εντοπισμένο σκληρόδερμα μπορεί να εμφανίζεται με μορφή πλακών (μορφέα) ή με ταινιοειδή βλάβη του δέρματος, χωρίς προσβολή οργάνων (71).

Συστηματικό σκληρόδερμα χωρίς σκλήρυνση του δέρματος, είναι η κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από σκλήρυνση και δυσλειτουργία σπλάχνων χωρίς να συνυπάρχει σκλήρυνση του δέρματος (scleroderma sine scleroderma) (68,69)

Σύνδρομα τα οποία ομοιάζουν με συστηματικό σκληρόδερμα είναι καταστάσεις που εμφανίζουν παρατεταμένη φλεγμονή και οίδημα του υποδόριου ιστού, η οποία βραδέως οδηγεί σε σκλήρυνση και ατροφία του δέρματος και του υποδόριου ιστού.



Τέτοια σύνδρομα είναι καλά διαπιστωμένα: η ηωσινόφιλος περιτοναΐτιδα και το σύνδρομο ηωσινόφιλης μυαλγίας (68).

Αδιαφοροποίητη νόσος του συνδετικού ιστού είναι η νόσος που χαρακτηρίζεται από ποικίλους συνδυασμούς κλινικών εκδηλώσεων, συστηματικού ερυθρεματώδους λύκου, συστηματικού σκληροδέρματος, πολυμυοσίτιδας ή/ και ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Θεωρείται μια ευρεία κατηγορία νοσολογικών καταστάσεων, μια υποκατηγορία των οποίων είναι η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού (MCTD). Οι ασθενείς αυτής της οντότητας συνήθως έχουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων U<sub>1</sub>RNP και θεωρούνται δείκτες της νόσου (70,73)

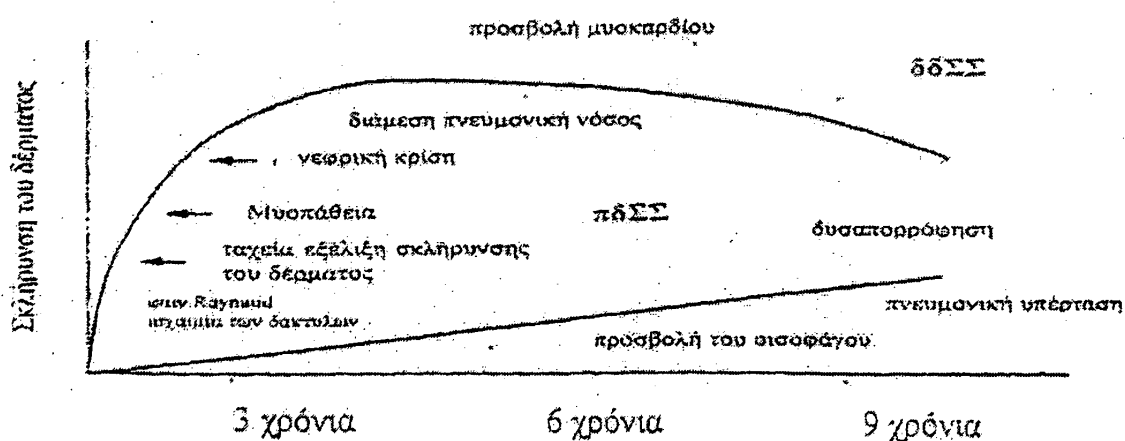
Τέλος, όταν οι ασθενείς έχουν κλινικά ή ορολογικά ευρήματα τα οποία δε συνιστούν κριτήρια για διάγνωση μιας αυτοάνοσης νόσου του συνδετικού ιστού, τότε τα κλινικά σύνδρομα περιγράφονται με τον όρο «αδιαφοροποίητη νόσος του συνδετικού ιστού».



## ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

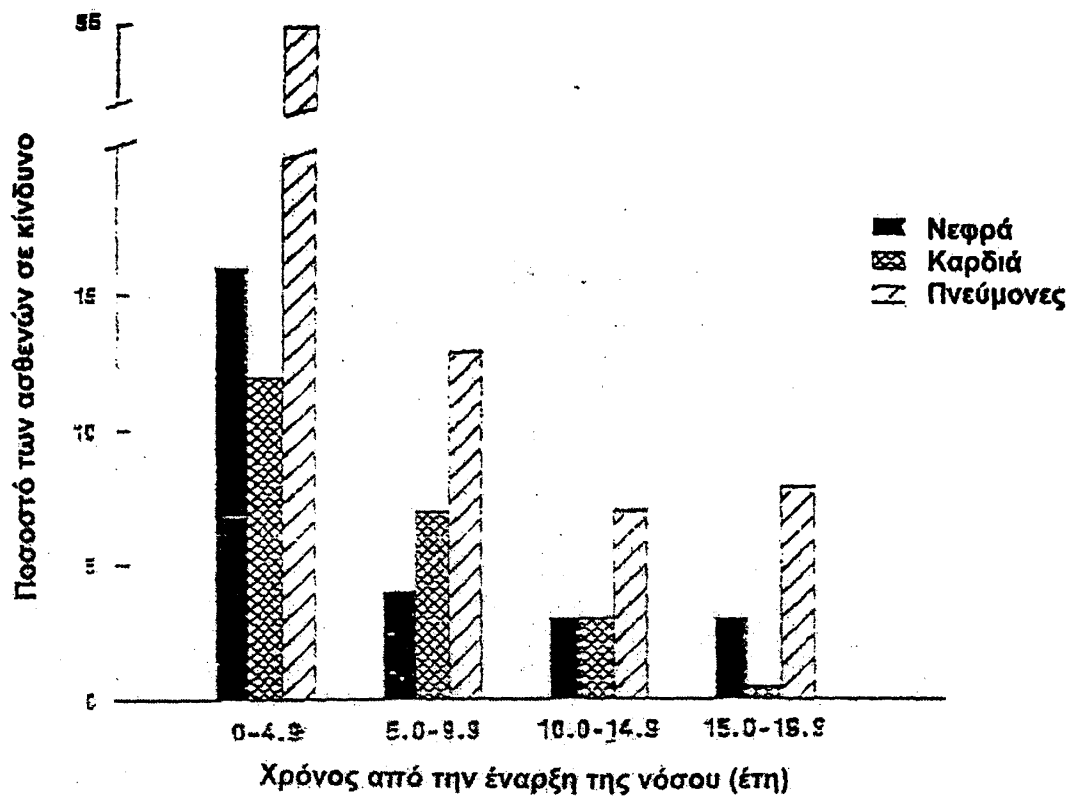
Η φυσική πορεία της νόσου δεν έχει ακόμη εντελώς διευκρινισθεί και φαίνεται να διαφέρει μεταξύ των υποομάδων του συστηματικού σκληροδέρματος. Μετά την εκδήλωση της νόσου οι ασθενείς με διάχυτο συστηματικό σκληρόδερμα έχουν διαφορετική κλινική πορεία από αυτή των ασθενών με το περιορισμένο συστηματικό σκληρόδερμα. Οι ασθενείς με περιορισμένη δερματική σκλήρυνση συνήθως έχουν φαινόμενο Raynaud πολλά χρόνια πριν από την εμφάνιση άλλων συμπτωμάτων. Σπανιότερα, εμφανίζουν σπλαχνική προσβολή ( πνευμόνων, καρδιάς και νεφρών ) εκτός από αυτή του γαστρεντερικού σωλήνα η οποία είναι η πιο συχνή σ' αυτούς τους ασθενείς μετά την πρώτη δεκαετία από την εκδήλωση της νόσου ( σχήμα 9 ).

Η πνευμονική υπέρταση με ή χωρίς σοβαρή πνευμονική ίνωση είναι η πιο σοβαρή εκδήλωση του περιορισμένου συστηματικού σκληροδέρματος. Σε αντίθεση οι ασθενείς με διάχυτο συστηματικό σκληρόδερμα, έχουν πιο γρήγορη εξέλιξη της νόσου. Η σκλήρυνση του δέρματος είναι ταχεία, ενώ 50% περίπου των ασθενών εμφανίζει κλινική ή και εργαστηριακή συμμετοχή του γαστρεντερικού σωλήνα και των πνευμόνων στα αρχικά στάδια της νόσου κυρίως μέσα στα 4 με 5 χρόνια από την εμφάνισή της. Καρδιακή συμμετοχή επίσης παρουσιάζουν οι περισσότεροι ασθενείς, χωρίς πάντα να εκδηλώνουν κλινικά συμπτώματα ενώ σοβαρή νεφρική βλάβη εμφανίζει το 10% περίπου των ασθενών κατά τα πρώτα 3 χρόνια της νόσου (σχήμα 10).



Σχήμα 9 : Φυσική πορεία των δύο υποομάδων της ΣΣ.





Σχήμα 10: Χρονικές στιγμές της προσβολής εσωτερικών οργάνων κατά την πορεία της νόσου ασθενών με διάχυτο σκληρόδερμα.

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Δύο διαδικασίες, η ίνωση και η μικροαγγειακή απόφραξη χαρακτηρίζουν την ιστολογική εικόνα όλων των ασθενών που πάσχουν από σκληρόδερμα. Κάθε υπόθεση για την παθογένεια της νόσου πρέπει να συμπεριλαμβάνει, τους μηχανισμούς της παραγωγής εξωκυττάριας ουσίας, την ενεργοποίηση ανοσιακών κυττάρων και την αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη.

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

### Επιδερμίδα

Η κυρίαρχη ιστολογική εικόνα της νόσου είναι η υπερβολική εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας στην επιδερμίδα, που οδηγεί σε πάχυνση του δέρματος. Παρόμοια εμφανίζονται τα ινίδια του κολλαγόνου στο δικτυωτό στρώμα της επιδερμίδας, ενώ το θηλώδες στρώμα είναι λεπτό (εικόνα 1). Παρατηρούνται επίσης εναποθέσεις φιβρονεκτίνης, γλυκοζοαμινογλυκανών και τενασκίνης.

Στα αρχικά στάδια της νόσου, τα αγγεία της επιδερμίδας περιβάλλονται από μονοκύτταρα, κυρίως T-κύτταρα (εικόνα 2) (75). Στο όριο ανάμεσα στην επιδερμίδα και στο υποδόριο λίπος, η πάχυνση του θηλώδους στρώματος οφείλεται στην εναπόθεση κολλαγόνου περιαγγειακά και περιβάλλει μικρές νησίδες λιπώδους ιστού, ρίζες τριχών ή υποδόριους αδένες. Η αγγειακή βλάβη περιλαμβάνει, υπερπλασία του μέσου χιτώνα με λέπτυνση του αυλού τόσο των αρτηριών, όσο και των αρτηριολίων. Η απώλεια των τριχοειδών είναι δυνατόν να διαπιστωθεί με ειδική τεχνική τριχοειδοσκόπηση (76). Άλλα τριχοειδή εμφανίζουν απόφραξη και άλλα διάταση. Οι τηλαγγειεκτασίες – ένα ιστολογικό χαρακτηριστικό - είτε της περιορισμένης μορφής (CREST) είτε της διάχυτης, εμφανίζονται ειδικά στο πρόσωπο, χέρια και θώρακα, οφείλονται σε διάταση των τριχοειδών του δέρματος.





Εικόνα 1 : Εναπόθεση κολαγόνου στην επιδερμίδα ασθενών με συστηματικό σκληρόδερμα



Εικόνα 2 : Φλεγμονώδης διήθηση της επιδερμίδας στο συστηματικό σκληρόδερμα

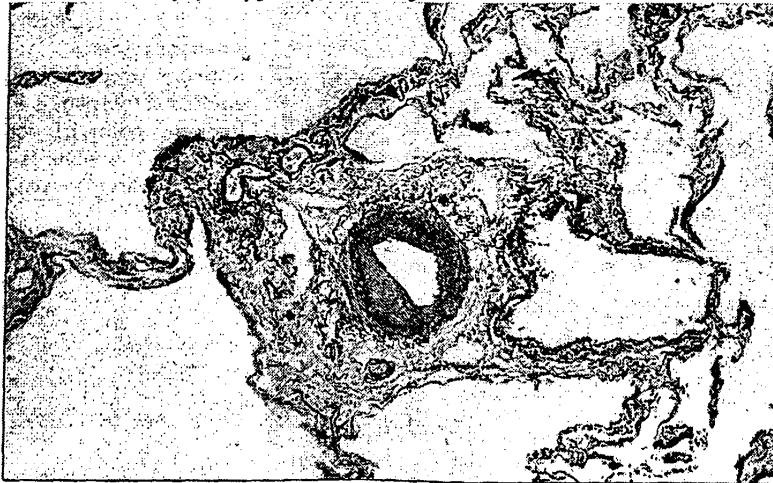
## Πνεύμονες

Τόσο οι ινώδεις όσο και οι αγγειακές βλάβες χαρακτηρίζουν την ιστολογική εικόνα των πνευμόνων, σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα. Αν και οι δυο μορφές βλαβών συνυπάρχουν, εν τούτοις υπάρχει μια ομάδα ασθενών που εμφανίζει μόνο τη μία. Στο περιορισμένο σκληρόδερμα, για πολλές δεκαετίες, εμφανίζεται μόνο αγγειακή βλάβη, η οποία οφείλεται σε εξεσημασμένη υπερπλασία του μέσου χιτώνα με αποτέλεσμα στένωση του αυλού (εικόνα 3). Επακόλουθο των ανωτέρω διαταραχών είναι η πνευμονική υπέρταση που μπορεί να οδηγήσει σε εμφανή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια με πολλαπλά πνευμονικά έμβολα, εμφανή στην αυτοψία των πνευμόνων. Στο αρχικό στάδιο, λόγω των ινωδών βλαβών εμφανίζεται φλεγμονή εντός των κυψελίδων(77). Παρατηρείται αυξημένος αριθμός κυττάρων στη βρογχοκυψελιδική έκπλυση, ιδίως κυψελιδικών μακροφάγων αλλά ουδετερόφιλων και ηωσινοφίλων.

Η ιστολογική εικόνα της ίνωσης χαρακτηρίζεται από έκπτυξη του φυσιολογικά λεπτού κυψελιδικού διάμεσου χώρου, με εναποθέσεις κολλαγόνου αλλά και άλλων τύπων συνδετικών πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα στο επίπεδο των κυψελίδων να εμφανίζεται περισσότερη ίνωση παρά περιοχές πλήρωσης με αέρα (εικόνα 4). Η διαταραχή αυτή της διάχυσης των αερίων, οδηγεί σε αύξηση της διαφοράς κυψελιδικού - αρτηριακού οξυγόνου και της αιματώσεως - αερώσεως στους πνεύμονες.

Η πνευμονική υπέρταση είναι επακόλουθο τόσο της κυψελιδικής ίνωσης, όσο και των αγγειακών βλαβών. Η υπέρταση στην πνευμονική, στην τριγλώχινια και στον δεξιό κόλπο και κοιλία, είναι η ίδια που παρατηρείται σε κάθε είδος αυτής.

Ο υπεζωκότας μπορεί να προσβληθεί, αλλά σε μικρότερο ποσοστό και συνήθως είναι άνευ λειτουργικής σημασίας.



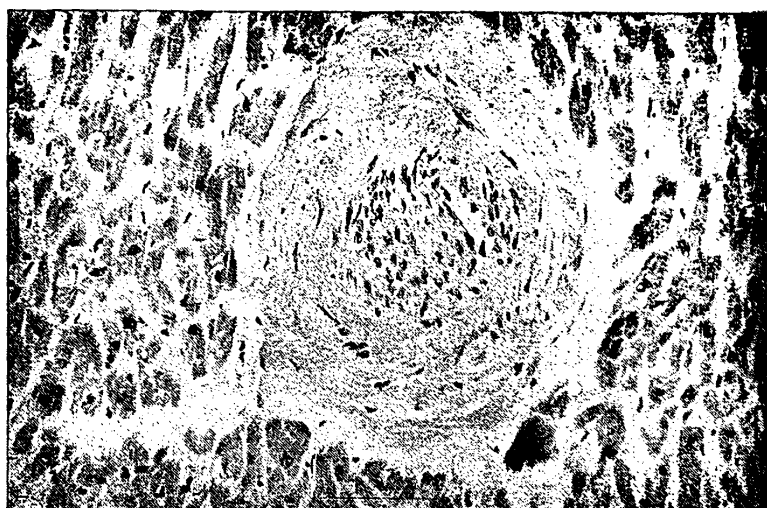
Εικόνα 3 : Αγγειακή ίνωση της πνευμονικής αρτηρίας με ασθενών συστηματικό σκληρόδερμα



Εικόνα 4 : Διάμεση πνευμονική ίνωση στο συστηματικό σκληρόδερμα

## Καρδιά

Το περικάρδιο και το μυοκάρδιο μπορεί να εμφανίσουν βλάβη. Η περικαρδιακή νόσος χαρακτηρίζεται από ίνωση, περιστασιακά ξηρά περικαρδίτιδα, ενώ σπάνια είναι η περικαρδιακή συλλογή με επιπωματισμό. Το μυοκάρδιο εμφανίζει υπερπλασία του μέσου χιτώνα των μικρών αγγείων με στένωση του αυλού τους (εικόνα 5). Οι αρχικές βλάβες είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε έμφραγμα μυοκαρδίου. Τα ιστολογικά αυτά ευρήματα δείχνουν ως κύρια διαταραχή την ισχαιμία στο μυοκάρδιο, αποτέλεσμα τόσο δομικών και αγγειακών βλαβών, όσο και του αγγειόσπασμου.



Εικόνα 5 : Αρτηριακή νόσος στο μυοκάρδιο ασθενών με συστηματικό σκληρόδερμα

## Γαστρεντερικό

Κάθε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, που έχει μυϊκή στοιβάδα, μπορεί να προσβληθεί και συνηθέστερα ο οισοφάγος. Παρατηρείται ίνωση στη βασική-υποβλεννογόνια και μυϊκή στοιβάδα, με περιαγγειακή συνάθροιση φλεγμονωδών κυττάρων, παρόμοια με εκείνη των δερματικών βλαβών. Η ανάπτυξη ίνωσης οδηγεί τελικά σε μείωση των περισταλτικών κινήσεων. Το αποτέλεσμα του συνδυασμού της ίνωσης, της μυϊκής ατροφίας και του ελαττωμένου περισταλτισμού, είναι η δημιουργία εκκολπωμάτων με ευρύ στόμιο στο παχύ έντερο. Υποτροπιάζοντα έλκη στο κατώτερο τμήμα του οισοφάγου καταλήγουν σε ουλοποίηση με σχηματισμό στενώσεων. Επίσης μεταπλασία Barrett's μπορεί να παρατηρηθεί.





## Νεφροί

Οι μικρές αρτηρίες και τα αρτηριόλια του νεφρού, είναι τα αγγεία που κυρίως προσβάλλονται με υπερτροφία και αναδιπλασιασμό του ελαστικού πετάλου και ινιδοειδή νέκρωση (εικόνα 6). Παρατηρείται πάχυνση της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων, παρόμοια με εκείνη στο σακχαρώδη διαβήτη, χωρίς όμως την παρουσία σπειραματονεφρίτιδας. Η τοπική ισχαιμία οδηγεί σε ατροφία σπειραμάτων με συμμετοχή σπειραματικών τριχοειδών κατά τόπους. Η σκλήρυνση των σπειραμάτων είναι χαρακτηριστική των ισχαιμικών εμφράκτων του νεφρικού φλοιού και του τελικού σταδίου νεφρικής προσβολής στη συστηματικό σκληρόδερμα. Ένα συχνό συνυπάρχον νεφρικό σύμπτωμα, είναι η μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση, η οποία προέρχεται από την καταστροφή των ερυθρών λόγω της διαταραχής της νεφρικής κυκλοφορίας (εικόνα 7).



Εικόνα 6 : Νεφρικό αγγείο στο συστηματικό σκληρόδερμα



Εικόνα 7 : Αιμόλυση στο συστηματικό σκληρόδερμα

## Μυοσκελετικό

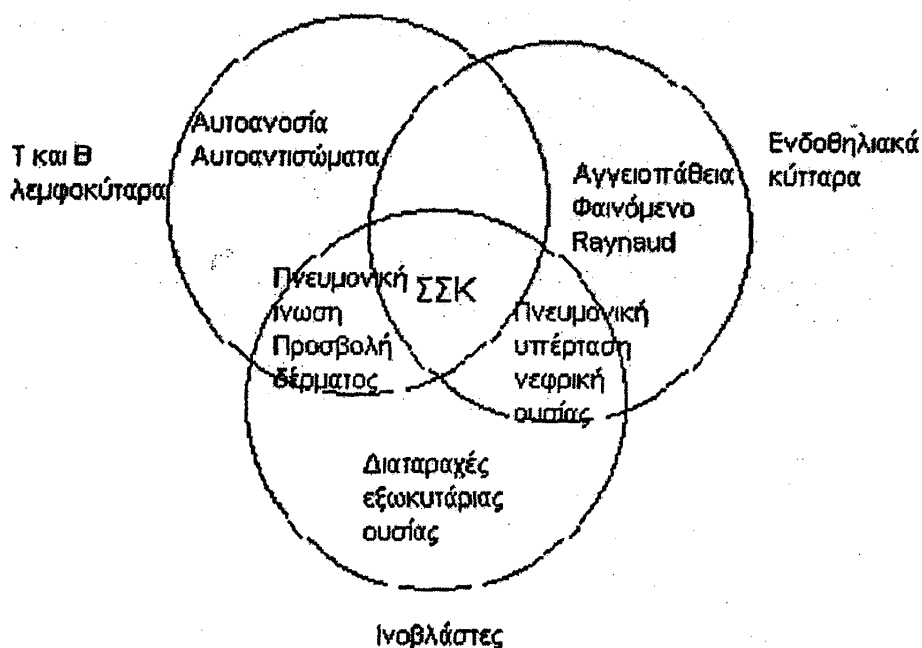
Η προσβολή των μυών συμβαίνει πιο συχνά σαν αποτέλεσμα της επέκτασης της περιτοναϊκής ίνωσης και της διαταραχής των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων

που οδηγούν σε μείωση του αριθμού των τριχοειδών. Αυτοί οι τύποι της μυϊκής βλάβης χαρακτηρίζονται κλινικά, μόνο από μικρή έκπτωση της μυϊκής ισχύος και πολύ ήπια αύξηση των μυϊκών ενζύμων στον ορό. Φλεγμονώδης μυϊκή προσβολή, παρόμοια με της πολυμυοσίτιδας - δερματομυοσίτιδας, με περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση, μυϊκή νέκρωση και εναλλαγή εκφύλισης - αναγέννησης μυϊκών ινών, είναι συνήθως σπάνια και εκφράζεται κλινικά με σημαντική κεντρομελική αδυναμία και μεγάλη αύξηση των μυϊκών ενζύμων στον ορό. Οι τένοντες εμφανίζουν εναπόθεση ινικής και κολλαγόνου, που καταλήγουν σε μείωση των κινήσεών τους και ανάπτυξη εκτατικών συσπάσεων κυρίως στα δάκτυλα. Ελυτρίτιδα μπορεί περιστασιακά να παρατηρηθεί, αλλά η διαβρωτική αρθρίτιδα είναι σπάνια.



## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

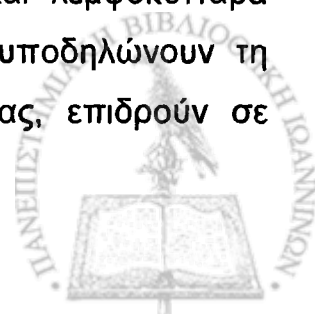
Τρεις δρόμοι φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του συστηματικού σκληροδέρματος: α) διαταραχές του μεταβολισμού του συνδετικού ιστού, β) πολύ πρώιμη, πριν την εμφάνιση της σκλήρυνσης του δέρματος, βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων, της οποίας πιθανότατα προηγείται ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα να προσελκύνονται φλεγμονώδη κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο – στους ιστούς – και γ) ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος (σχήμα 11) (78).



Σχήμα 11

## Ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος

Το ανοσολογικό σύστημα συμμετέχει ενεργά στην παθογένεια του σκληροδέρματος. Η διήθηση του δέρματος από μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα καθώς και η ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό των ασθενών υποδηλώνουν τη συμμετοχή του. Αντιδράσεις της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας, επιδρούν σε



κύτταρα – στόχους – ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες με συνέπεια την εμφάνιση των διαταραχών του σκληροδέρματος (79).

## Χυμική ανοσία

Μη ειδικές ορολογικές διαταραχές μπορεί να παρατηρηθούν στο σκληρόδερμα (80). Οι πιο κοινές είναι η ποικιλία των αντισωμάτων έναντι κυτταρικών και ιστικών αντιγόνων. Η πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία, η κρουσφαιριναιμία η παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα και η ψευδώς θετική VDRL, παρατηρούνται συχνά στον ορό των ασθενών σε ποσοστά υψηλότερα από τον υγιή πληθυσμό. Η ταχύτητα καθιζήσεως των ερυθρών (ΤΚΕ) κυμαίνεται από φυσιολογική έως αυξημένη. Περίπου 95% των ασθενών και 57% συγγενών πρώτου βαθμού, έχουν ανιχνεύσιμα αντιπυρηνικά αντισώματα, όταν χρησιμοποιούνται ως υπόστρωμα ανθρώπινα κύτταρα Hep 2 (81,82)

Αντισώματα έναντι κεντρομεριδίου (ACA) παρατηρούνται στο 40% των ασθενών με την περιορισμένη μορφή της νόσου και μόνο στο 2-5 % των ασθενών με διάχυτη μορφή. Αυτά τα ειδικά αντισώματα έχουν ονομασθεί CENP-A, CENP-B και CENP-C (83). Αντιθέτως αντισώματα έναντι της τοποϊσομεράσης- I (scl-70), εμφανίζονται συχνότερα στη διάχυτη μορφή της νόσου και σε ποσοστό (30-40)% . Η τοποϊσομεράση-I, είναι ένα πυρηνικό ένζυμο σημαντικό για το ζετύλιγμα του DNA και την αντιγραφή του RNA. Η παρουσία της συσχετίζεται με ταχεία πάχυνση του δέρματος, διάχυτη πνευμονική ίνωση και νεφρική κρίση σκληροδέρματος.

Τα Τ-λεμφοκύτταρα φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή αντισωμάτων έναντι τοποϊσομεράσης I, από τα Β-λεμφοκύτταρα(22-Κ) Αντισώματα έναντι της RNA πολυμεράσης, τύπου I,II και III εμφανίζονται συχνά στο σκληρόδερμα (84). Υπάρχει κάποια συσχέτιση στην παρουσία διαφόρων τύπων αυτοαντισωμάτων και του συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA).

Το πώς ακριβώς τα αντισώματα ενέχονται στην παθογένεια της νόσου δεν είναι απόλυτα καθορισμένο. Υποθέσεις περιλαμβάνουν, την ενδοθηλιακή βλάβη, την τροποποίηση γονιδίων και των τροποποιητικών παραγόντων, λόγω της παρουσίας αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Φυσικά αυτά μπορεί να είναι ένα επιφαινόμενο, να αποτελούν ένα ενδιάμεσο προϊόν του μηχανισμού της νόσου και να μη διαδραματίζουν κάποιο άμεσο ρόλο.



Αντισώματα έναντι του κολλαγόνου τύπου I,II, IV και VI, έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς, ειδικά στην έναρξη της νόσου. Επίσης έχουν περιγραφεί αντισώματα έναντι της λαμινίνης και με τον τύπο IV του κολλαγόνου, που διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια της νόσου και μάλιστα έχουν συνδεθεί με τη σοβαρότητα της διάμεσης πνευμονικής νόσου (85,86)

Στον πίνακα 8 φαίνονται τα διάφορα αυτοαντισώματα που χαρακτηρίζουν τη συστηματικό σκληρόδερμα και οι συσχετίσεις αυτών με τις υποομάδες της νόσου και την προσβολή των εσωτερικών οργάνων (87)

### Πίνακας 8: Αντισώματα στο συστηματικό σκληρόδερμα

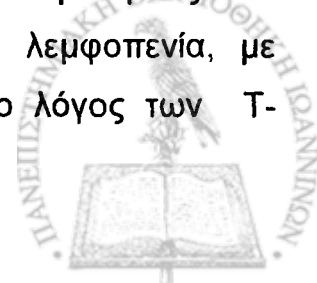
Αντισώματα	Επί της % των ασθενών	Τύπος σκληροδέρματος
Πυρηνικά	95	δΣΣ και πΣΣ
Κεντρομερίδιο	10-20	πΣΣ
Τοπο-ϊσομεράσης I (scl-70)	15-25	δΣΣ
RNA πολυμεράση (I,II,III)	10-25	δΣΣ
U3 RNP	5-45	δΣΣ
Th/To/RNP	5	πΣΣ
U1 RNP	5-35	πΣΣ
Pn/scl	4	πΣΣ και μυοσίτιδα

### Κυτταρική ανοσία

Έχει περιγραφεί ποικιλία διαταραχών του συστήματος κυτταρικής ανοσίας στο σκληρόδερμα.

### Λεμφοκύτταρα

Πολλές μελέτες έχουν αναλύσει τους κυκλοφορούντες υποπληθυσμούς των λεμφοκυττάρων και τη λειτουργία τους. Υπάρχει μια απόλυτη λεμφοπενία, με φυσιολογικό λόγο T / B-λεμφοκύτταρα, ενώ αυξημένος είναι ο λόγος των T-



βοηθητικών προς τα T-κατασταλτικά κύτταρα (88). Τα φλεγμονώδη μονοπύρρηνα, σχεδόν όλα είναι ενεργοποιημένα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, τα οποία εισέρχονται στην επιδερμίδα πολύ νωρίς στην πορεία της νόσου (75). Στο δέρμα των ασθενών κυριαρχούν τα CD<sub>4</sub> T-λεμφοκύτταρα, ενώ στους πνεύμονες προεξάρχουν τα CD<sub>8</sub> T-λεμφοκύτταρα (89). Αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης (IL-2) – παράγονται σχεδόν αποκλειστικά από τα T-λεμφοκύτταρα – διαπιστώθηκαν στον ορό των ασθενών με σκληρόδερμα, όχι όμως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και συστηματικό ερυθματώδη λύκο (90). Επίσης παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα διαλυτών υποδοχέων της IL-2 τόσο στο συστηματικό σκληρόδερμα όσο και σ' άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (91,92). Συνεπώς η IL-2, οι υποδοχείς της και τα συμπλέγματά τους οδηγούν στην ενεργοποίηση των φυσικών κυτοκινών που πιθανά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση ενδοθηλιακής βλάβης (78)

Επιπρόσθετα επειδή το συστηματικό σκληρόδερμα εμφανίζει ομοιότητες με τη χρόνια νόσο αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστού που συμβαίνει μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών, πολλοί ερευνητές υποστήριξαν την άποψη ότι έμμεσα αποτελεί κάποια διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας, η οποία ενέχεται στην παθογένεια της ίνωσης και οφείλεται στα T-λεμφοκύτταρα του δότη (93,94). Κυκλοφορούντα πλακουντιακά ανοσιακά κύτταρα ανιχνεύονται αρκετά χρόνια μετά τον τοκετό, στο περιφερικό αίμα ή στους ιστούς γυναικών με συστηματικό σκληρόδερμα (95). Αυτά τα κύτταρα λέγονται «χίμαιρες» - πιστεύεται ότι είναι δραστικά T-λεμφοκύτταρα-και το φαινόμενο «μικροχίμαιρισμός» (96). Έρευνες επίσης έδειξαν, ότι το Υ χρωμόσωμα παρατηρείται στα κύτταρα του περιφερικού αίματος, στα T-λεμφοκύτταρα και στις βιοψίες δέρματος σε ποσοστό 46% των γυναικών με σκληρόδερμα και μόνο 4% υγιών γυναικών (97)

Το συστηματικό σκληρόδερμα σε άνδρες θα μπορούσε να εξηγηθεί με μικροχίμαιρισμό μητρικών λεμφοκυττάρων σαν αποτέλεσμα διαπλακουντιακής κυκλοφορίας.

## Μακροφάγα

Τα μακροφάγα διηθούν την επιδερμίδα και είναι αυξημένα στις πνευμονικές κυψελίδες σε ασθενείς με σκληρόδερμα (98). Τα κύτταρα εμφανίζουν πολλαπλές δράσεις και μπορούν να συνθέτουν ή να επηρεάζουν άλλους τύπους κυττάρων. Τα



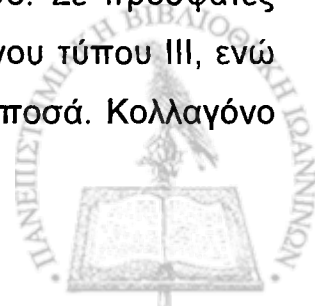
κυψελιδικά μακροφάγα είναι ενεργοποιημένα και συνθέτουν μεγάλα ποσά φιμπρονεκτίνης *in vitro* και παράγουν διάφορος διαλυτούς μεσολαβητές, όπως TGF- $\beta$ -, PDGF, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , πρωτεάσες και άλλους που μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου.

## Μαστοκύτταρα

Τα μαστοκύτταρα γεινιάζουν στις μικροαγγειακές βλάβες στο σκληρόδερμα και περιέχουν ουσίες σε μεταχρωματικά κοκκία, ικανά να επηρεάσουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και να ενεργοποιήσουν τους ινοβλάστες. Έτσι, η τρυπτάση μια ενδοπεπτιδάση, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα και να ενεργοποιήσουν τον TGF- $\beta$ . Επίσης η ισταμίνη συμβάλλει στη σύνθεση και στην υπερπαραγωγή της μεσοκυττάριας ουσίας, μέσω ινοβλαστών και προκαλεί διαταραχές στην επικοινωνία μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα μαστοκύτταρα είναι εμφανή σε αρκετές ινώδεις διαδικασίες, όπως διάμεση πνευμονική ίνωση και στο μοντέλο (TSK/+) του ποντικίου με σκληρόδερμα (99). Επίσης είναι αυξημένα στις δερματικές βλάβες.

## Διατάραχές του μεταβολισμού του συνδετικού ιστού

Η εναπόθεση μεγάλης ποσότητας κολλαγόνου, φιμπρονεκτίνης και γλυκοαμινογλυκανών, στους πάσχοντες ιστούς είναι η κύρια κλινική εκδήλωση του συστηματικού σκληροδέρματος (100). Η εναπόθεση του κολλαγόνου διαπιστώθηκε στο δέρμα, τους νεφρούς, την καρδιά, τους πνεύμονες και το γαστρεντερικό και οφείλεται κυρίως στην αύξηση του ρυθμού της βιοσύνθεσης και λιγότερο στη μείωση του ρυθμού αποδομής του. Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι η προκολλογεννάση εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες στο δέρμα (101). Ινοβλάστες από πνευμονικές βλάβες και δέρμα-κυρίως της δικτυωτής στοιβάδας του – συνεχίζουν να παράγουν μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου *in vitro* για πολλές γενιές (102-104). Συνεπώς η ίνωση της νόσου οφείλεται πιθανά σε διαταραχή της βιοσύνθεσης του κολλαγόνου. Υπερπαραγωγή κολλαγόνου τύπου I και III παρατηρείται στη νόσο. Σε πρόσφατες δερματικές βλάβες διαπιστώνεται αύξηση του ποσού του κολλαγόνου τύπου III, ενώ στις προχωρημένες βλάβες επανέρχεται περίπου σε φυσιολογικά ποσά. Κολλαγόνο

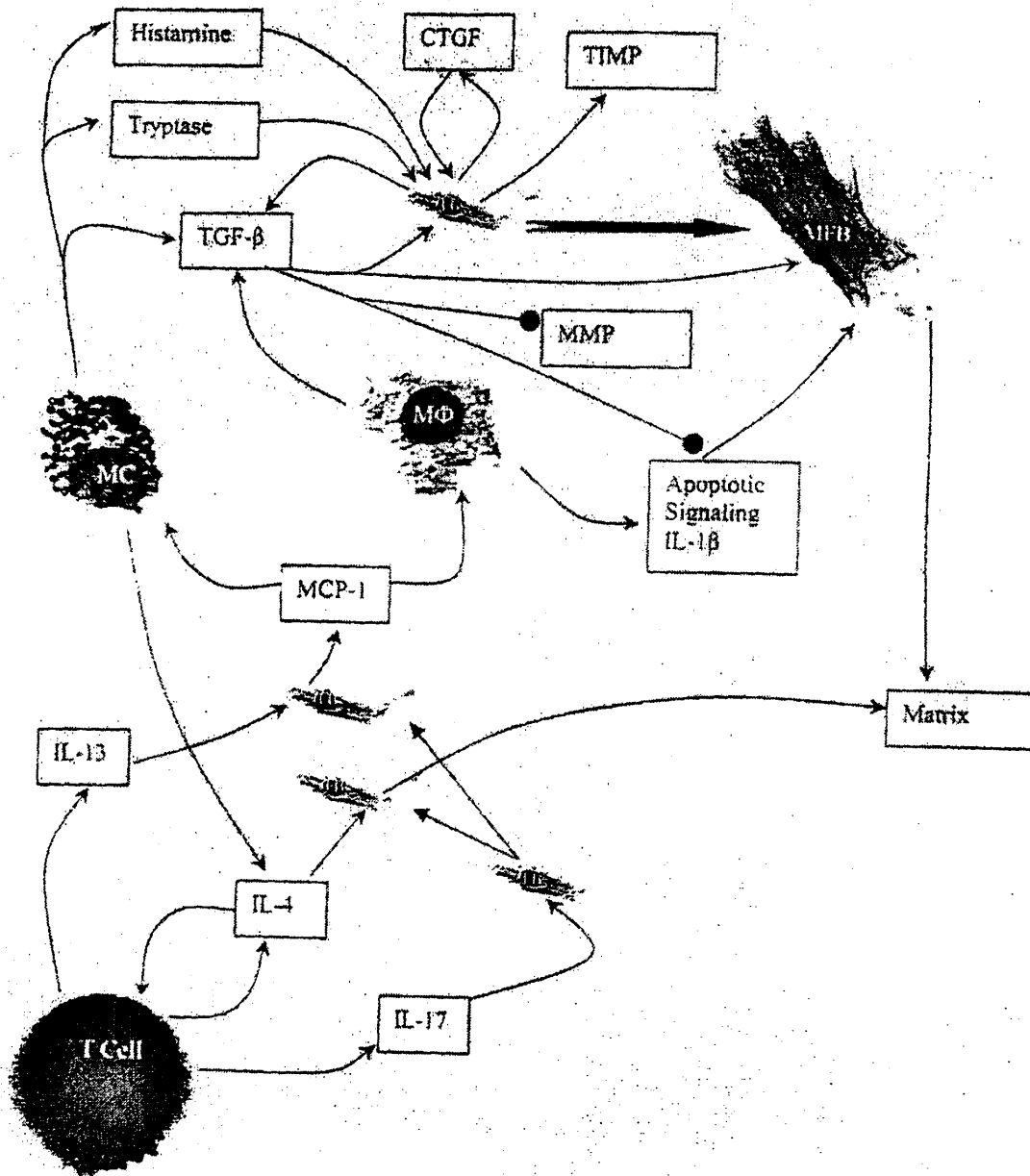


τύπου VI, εντοπίζεται γύρω από τα αγγεία και το mRNA του προκολλαγόνου α2 (I) κυρίως γύρω από αυτά. Επίσης, εναπόθεση κολλαγόνου παρατηρείται περιαγγειακά στους μύες, το μυοκάρδιο και τους νεφρούς. Σήμερα ο τρόπος παραγωγής και εναπόθεσης του κολλαγόνου, έχει γίνει καλύτερα κατανοητός για τον τύπο I κυρίως, έτσι ώστε να παράγονται συνεχώς οι ίνες του. Ο ακριβής όμως τρόπος απορρύθμισης της παραγωγής και της εναπόθεσής του από τους ινοβλάστες στο συστηματικό σκληρόδερμα δεν έχει γίνει απόλυτα κατανοητός. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι οι διαταραχές αφορούν περισσότερο τη μετάφραση παρά τη μεταγραφή του RNA του κολλαγόνου (105).

Έχει διαπιστωθεί, ότι οι ινοβλάστες συνοδεύουν κύτταρα με μεγάλη ικανότητα σύνθεσης κολλαγόνου, χωρίς να είναι γνωστό αν χημικοί και κυτταρικοί μηχανισμοί εμπλέκονται σ' αυτή τη διαδικασία. Ινοβλάστες από δερματικές βλάβες εκφράζουν και σε καλλιέργειες παρόμοιο φαινότυπο για μακρύ χρονικό διάστημα, χωρίς να είναι γνωστό αν αυτό οφείλεται σε κλινική επιλογή ή επιλεκτική ενεργοποίηση (106). Επιπρόσθετα, οι ινοβλάστες *in vitro* στη διαταραχή της σύνθεσης μεσσοκυταρίων ουσιών και στις καλλιέργειες δε μεταμορφώνονται αλλά αυξάνουν σε μέγεθος. Μάλιστα εκφράζουν το πρωτο-ογκονίδιο (c-myc, σε καταστάσεις απομόνωσης και την αυξημένη σύνδεση της ομοδιμερούς A αλυσίδας του PDGF, σαν απάντηση στην κυτοκίνη TGF-β, κάτι που δεν έχει παρατηρηθεί σε φυσιολογικούς ινοβλάστες (107) (σχήμα 12).





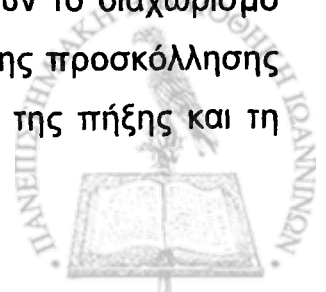


Σχήμα 12: Ο καταρράκτης της ίνωσης στο συστηματικό σκληρόδερμα

## Βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων

### Ενδοθηλιακά κύτταρα

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε υγιές μικροπεριβάλλον επιτελούν το διαχωρισμό των στοιχείων του αίματος από το διάμεσο χώρο, την πρόληψη της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων, την αναστολή του καταρράκτη ενεργοποίησης της πήξης και τη



ρύθμιση του αγγειακού τόνου, μέσω του μυϊκού χιτώνα των αγγείων, εκκρίνοντας πλήθος ρυθμιστικών ουσιών. Η παραγόμενη από τα ενδοθηλιακά κύτταρα προστακυκλίνη, αναστέλλει την προσκόλληση και αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τον υπενδοθηλιακό συνδετικό ιστό. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, γίνεται μέσω φλεγμονωδών διαδικασιών, που ελέγχονται από την IL-1 και τον TNF- $\alpha$ , προάγοντας την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και αυξάνοντας την περιεκτικότητα του πλάσματος σε παράγοντα VIII-von Willebrand στη νόσο (108,109).

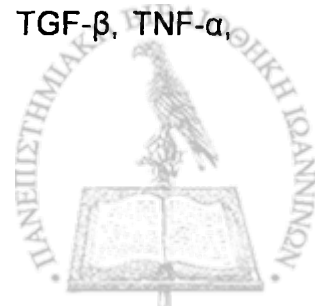
Η έκφραση, μορίων προσκόλλησης των αγγείων (VCAM-1) ενδοκυτταρικών μορίων προσκόλλησης (ICAM-1), E-σελεκτίνης και P-σελεκτίνης -ενδοθηλιακά μόρια προσκόλλησης- στο ενδοθήλιο επιβεβαιώνει τη σημασία τους, στην αρχική φάση της νόσου και μάλιστα οι συγκεντρώσεις τους είναι αυξημένες στη κυκλοφορία των ασθενών (110-112).

## Αιμοπετάλια

Ενδείξεις για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στο σκληρόδερμα αποτελούν, αφ' ενός μεν η αυξημένη ποσότητα κυκλοφορούντων ενεργοποιητικών ουσιών, αφ' ετέρου δε των ουσιών ( $\beta$ -θρομβογλουβαλίνης) των προερχομένων από τα κοκκία των αιμοπεταλίων (113). Άλλα μόρια των κοκκίων τους είναι ο παράγων IV των αιμοπεταλίων, η θρομβοσπονδίνη, ενεργοποιητικοί παράγοντες των ινοβλαστών, ο TGF- $\beta$  και ο PDGF, τα οποία δρουν τόσο στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όσο στους ινοβλάστες και στα ανοσιακά κύτταρα. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων πιθανά είναι αποτέλεσμα της ρήξεως του ενδοθηλίου, παρά πρωτοπαθής διαταραχή της δράσης τους, η οποία οδηγεί στην αποκοκκίωσή τους. Η αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων επιτρέπει τη διείσδυση των ουσιών που προέρχονται από τα αιμοπετάλια στο διάμεσο χώρο, προκαλώντας υπερπλασία, χυμιοταξία και παραγωγή μεσοκυττάριας ουσίας.

## Κυτοκίνες

Αυξημένα ποσά IL-2, IL-4, IL-6 και IL-8, έχουν βρεθεί στον ορό ασθενών με σκληρόδερμα, εμπλέκοντας έτσι τις ιντερλευκίνες και άλλες κυτοκίνες στην παθογένεια της νόσου (πίνακας 9). Αυξημένες συγκεντρώσεις PDGF, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ,



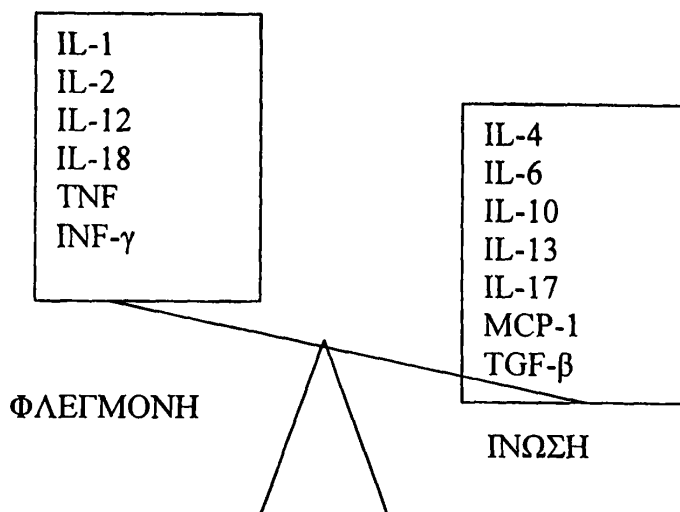
IL-8 και RANTES έχουν ανιχνευθεί στις κυψελίδες των ασθενών (114). Κυτταροκίνες που άμεσα επηρεάζουν την υπερπλασία των ινοβλαστών και τη σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας ανευρίσκονται σε ινώδεις βλάβες της νόσου.

(σχήμα 13)

**Πίνακας 9: ΚΥΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΠΟΥ ΕΝΕΧΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑΤΟΣ**

Κυτοκίνη	Πηγή	Φυσιολογική δράση
TGF-β	Μακροφάγα Αιμοπετάλια	Παραγωγή κολλαγόνου, φιβρονεκτίνης, IL-1 Αναστολή ενδοθηλιακών κυττάρων Έμμεσο μιτογόνο των ινοβλαστών Προσελκύει ινοβλάστες, μακροφάγα Προετοιμασία ινοβλαστών για το PDGF
PDGF	Μακροφάγα	Μιτογόνο ινοβλαστών Προσελκύει ινοβλάστες
IL-1	Μακροφάγα	Μιτογόνο ινοβλαστών Παραγωγή κολλαγόνου
IL-2	Λεμφοκύτταρα	Ενεργοποιεί τα φονικά κύτταρα Αύξηση παραγωγής TGF-β από μακροφάγα
IL-4	Λεμφοκύτταρα	Παραγωγή κολλαγόνου Προσελκύει ινοβλάστες
IL-6	Μακροφάγα Ινοβλάστες	Παραγωγή κολλαγόνου
IL-8	Μακροφάγα Ουδετερόφιλα Ινοβλάστες	Προσελκύει ουδετερόφιλα Μιτογόνο ινοβλαστών
IL-17	CD4 <sup>+</sup> T-κύτταρα	Παραγωγή IL-6 και IL-8
Φιβρονεκτίνη	Μακροφάγα Ινοβλάστες Ηπατοκύτταρα	Προσελκύει μονοκύτταρα Ινοβλάστες Μιτογόνο των ινοβλαστών
Ενδοθηλίνη	Ενδοθηλιακά κύτταρα	Αγγειόσπασμος Αύξηση σύνθεσης κολλαγόνου
TNF-α	Μακροφάγα	Διαταραχή ενδοθηλιακών κυττάρων Παραγωγή IL-1, IL-6 και IL-8
CTGF	Ινοβλάστες	Μιτογόνο των ινοβλαστών





Σχήμα 13 Η ισορροπία κυττοκινών που ρυθμίζουν την ένταση της φλεγμονής και της ίνωσης

### Ιντερλευκίνη-1 (IL-1)

Η Ιντερλευκίνη-1 (α και β), παράγεται από τα μακροφάγα και έχει την ικανότητα να ρυθμίζει την υπερπλασία των ινοβλαστών καθώς και τη σύνθεση κολλαγόνου τύπου I και III, αλλά δεν προάγει τη χυμιοταξία (115,116). Οι περισσότερες δράσεις της IL-1, στηρίζονται στην υπόθεση αλληλεπίδρασής της με αυξητικούς παράγοντες (κυρίως PDGF και TGF-β), χωρίς να είναι απόλυτα κατανοητό. Ινοβλάστες από το δέρμα ασθενών, παράγουν IL-1α, που είναι υπεύθυνη για την παραγωγή A αλυσίδας του PDGF και IL-6 από αυτούς.

### Ιντερλευκίνη-2 (IL-2)

Η ιντερλευκίνη-2 παράγεται από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, συμπεριφέρεται ως αυξητικός παράγοντας και ενεργοποιεί την κυτταροτοξικότητα λεμφοκινών-ενεργοποιημένων φονικών κυττάρων. Η ιντερλευκίνη-2 και οι διαλυτοί υποδοχείς της (IL-2R), αυξάνονται στον ορό των ασθενών και η συγκέντρωσή τους συνδυάζεται με την ταχύτητα πάχυνσης του δέρματος (92). Επίσης μπορεί να προάγει την παραγωγή TGF-β από τα μονοκύτταρα, λόγω αλληλεπίδρασης της ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων και της ίνωσης.

### Ιντερλευκίνη-4 (IL-4)

Η ιντερλευκίνη-4 παράγεται από Τ-λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα, αναστέλλει τα Τ και Β- λεμφοκύτταρα καθώς και τα μακροφάγα. Ρυθμίζει τη σύνθεση εξωκυττάριας ουσίας και αποτελεί συνδετικό κρίκο μεταξύ φλεγμονής και ίνωσης. Επίσης βρίσκεται σε αυξημένες ποσότητες στον ορό των ασθενών.

### Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Η ιντερλευκίνη-6 είναι προϊόν των μακροφάγων και των ινοβλαστών και μάλιστα η παραγόμενη *in vitro* από τους ινοβλάστες, είναι 30 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς συγκριτικά με υγιή πληθυσμό (117). Αν και η IL-6 ενεργοποιεί τη σύνθεση κολλαγόνου όταν εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες, εν τούτοις αναστέλλει τη σύνθεση του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης από τους ινοβλάστες. Με αυτόν το μηχανισμό μπορεί να προκαλεί ίνωση, λόγω αναστολής της δραστηριότητας της κολλαγενάσης, όταν παράγεται τοπικά. Μελέτες σ' ασθενείς έχουν δείξει αυξημένα ή φυσιολογικά επίπεδα στον ορό και η διακύμανση αυτή μπορεί να οφείλεται στην παρουσία αντισωμάτων έναντι της IL-6 (118).

### Ιντερλευκίνη-8 (IL-8)

Η χυμοκίνη αυτή παράγεται από τα μακροφάγα, τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και τους ινοβλάστες και είναι ένας δυναμικός παράγοντας προσκόλλησης και ενεργοποίησης των PMN. Η παραγωγή της αυξάνεται μέσω του TNF-α, κυρίως στις βρογχοκυψελιδικές εκκρίσεις ασθενών με κυψελιδίτιδα και διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στην αρχική φλεγμονώδη φάση της ινώδους πνευμονικής βλάβης (119). Δύο πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα της IL-8 (CXCR-2) έχουν συσχετισθεί με τη διενθοθηλιακή μετανάστευση των εδραζόμενων στο δέρμα Τ-λεμφοκυττάρων και με τον αυξημένο αριθμό δερματικών Τ-λεμφοκυττάρων που παρατηρούνται στο συστηματικό σκληρόδερμα (120).



## Ιντερλευκίνη –17 (IL-17)

Εκκρίνεται από τα CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T-λεμφοκύτταρα. Προάγει την παραγωγή IL-6 και IL-8 από τους ινοβλάστες και την έκκριση IL-6 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αν και καθορίζει την υπερπλασία των ινοβλαστών, δεν αυξάνει τη σύνθεση του κολλαγόνου. Ανευρίσκεται αυξημένη στον ορό των ασθενών και μάλιστα σε πρόσφατη έναρξη νόσου (121).

## Αυξητικός παράγων των αιμοπεταλίων (PDGF)

Αποτελεί το βασικό μιτογόνο παράγοντα των ινοβλαστών. Ανευρίσκεται σε κοκκία των αιμοπεταλίων, παράγεται όμως και από τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες. Εκτός από μιτογόνο των ινοβλαστών είναι και των λείων μυϊκών κυττάρων, αλλά και σημαντικός παράγοντας προσκόλλησης για την εμφάνιση των ινοβλαστών στις βλάβες. Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων (α και β) για τον PDGF. Αυξημένα ποσά PDGF ανευρίσκονται στις βρογχοκυψελιδικές εκκρίσεις των ασθενών με σκληρόδερμα (122).

## Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας (TGF-β)

Παράγεται στα μεγακαρυοκύτταρα –μεταφέρεται με την κυκλοφορία στα κοκκία των αιμοπεταλίων – στα μακροφάγα, επιδερμικά κύτταρα, ινοβλάστες και T-λεμφοκύτταρα. Εμφανίζει ποικιλία δράσεων σε πολλά είδη κυττάρων που συμμετέχουν στην παθολογία. Ο TGF-β είναι υπεύθυνος για τη σύνθεση κολλαγόνου και φιβρονεκτίνης από τους ινοβλάστες και την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας (123). Όταν, ενίεται υποδόρια σε ζώα, παρατηρείται μια έντονη μονοκυτταρική φλεγμονή, νεοαγγειογένεση και ίνωση, σε διάστημα λίγων ημερών (124). Ο TGF-β προάγει την αγγειογένεση *in vitro*, την παραγωγή του τύπου L-ν κολλαγενάσης και αναστέλλει την τύπου II ιστικό αναστολέα της μεταλοπρωτεϊνάσης. Παρομοίως, αναστέλλει την αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και ειδικά των αγγειακών στη νόσο (125).

Επειδή, το κολλαγόνο τύπου IV, είναι ένα βασικό συστατικό της βασικής μεμβράνης των αγγείων, ο TGF-β, δυνατόν να προκαλέσει κατακερματισμό αυτής -



ένα σημαντικό μηχανισμό- που προκαλεί τη διακλάδωση και την νεοαγγείωση του αγγειακού δικτύου. Έτσι, θα μπορούσε να συμβάλλει στην εμφάνιση των τηλεγγειεκτασιών στο συστηματικό σκληρόδερμα. Άλλες σημαντικές δράσεις του TGF-β είναι η αναστολή της χυμιοτακτικής ουσίας των ινοβλαστών, οδηγώντας σε ίνωση και προάγοντας τόσο τη χυμιοταξία των μονοκυττάρων, όσο και την παραγωγή IL-1, καθορίζοντας έτσι τη φλεγμονώδη απάντηση. Η χορήγηση του TGF-β σε ινοβλάστες *in vitro*, αυξάνει την παραγωγή του και την έκφραση του DTGF-α και του υποδοχέα του (126,127). Οι δράσεις αυτές εμμένουν όταν ο TGF-β μετακινηθεί από το μέσο μιας καλλιέργειας, δείχνοντας έτσι ότι ο παθολογικός φαινότυπος των ινοβλαστών *in vitro*, είναι το αποτέλεσμα της *in vivo* έκθεσης σ' αυτή την κυτοκίνη στο συστηματικό σκληρόδερμα. Αν και δεν έχει παρατηρηθεί αυξημένη ποσότητα TGF-β στο πλάσμα ασθενών, εν τούτοις έχει διαπιστωθεί αυξημένη έκφραση του TGF-β1 - όχι του TGF-β2 σε δερματικές βλάβες και σε εκκρίσεις της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης αυτών (128,129).

Ορισμένοι ερευνητές, παρατήρησαν αυξημένη δραστικότητα των ινοβλαστών στο m-RNA του TGF-β, ενώ άλλοι δεν κατάφεραν να δείξουν αυξημένη παραγωγή ή σύνδεσή του με τους ινοβλάστες *in vitro* (130,131). Προσπάθειες να εντοπισθεί το m-RNA -του TGF-β με *in situ* υβριδισμό σε βιοψίες δέρματος, έχουν δείξει διάφορα αποτελέσματα (132,133).

### **Ιστικός αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (CTGF)**

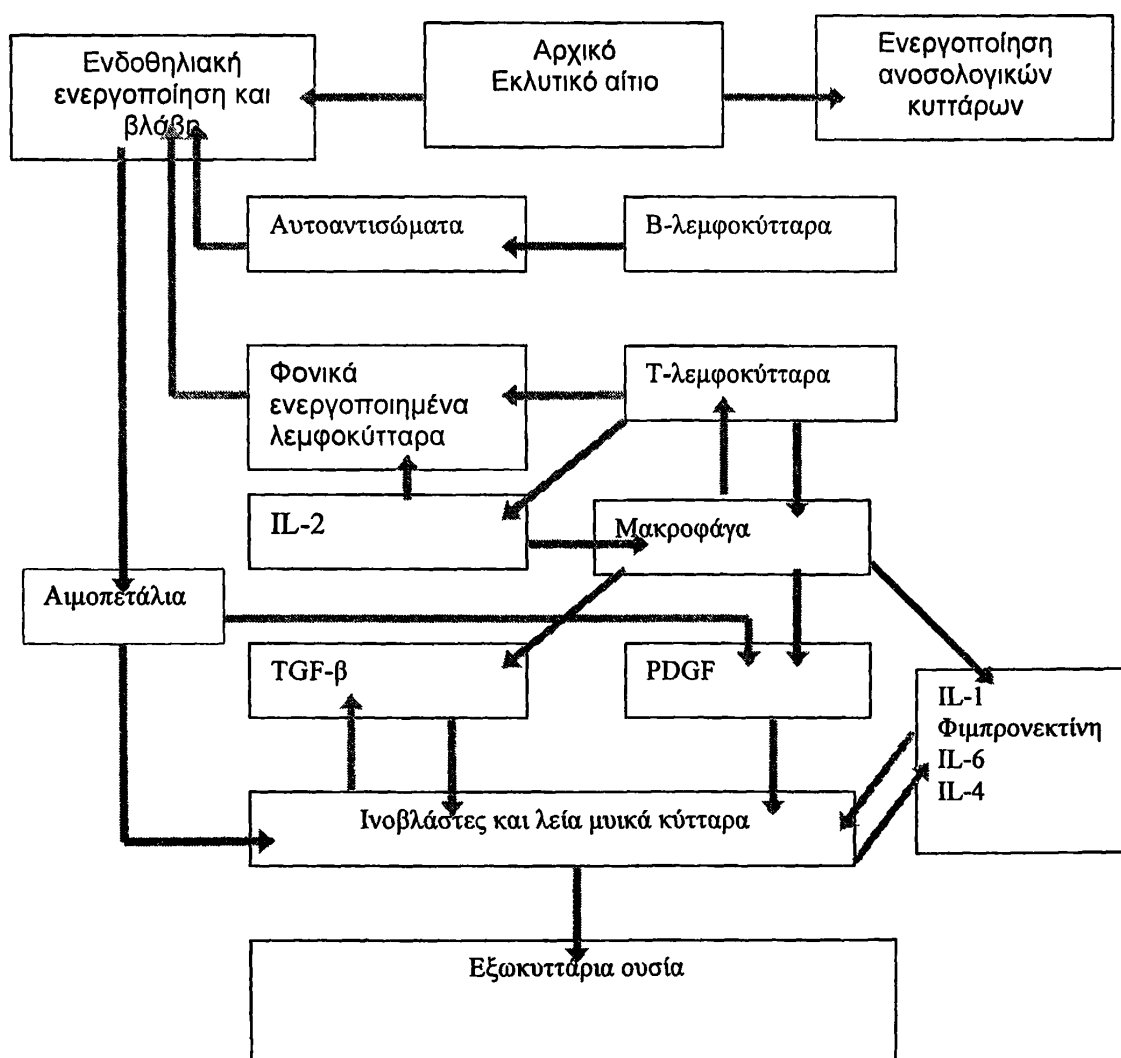
Ο CTGF εμφανίζει άμεση μιτογόνο δράση στους ινοβλάστες ενώ ο TGF-β έμμεση, μέσω της παραγωγής CTG-F. Ανευρίσκεται αυξημένος στην επιδερμίδα και στις καλλιέργειες ινοβλαστών ασθενών. Οι συγκεντρώσεις του στο πλάσμα αυξάνονται τόσο στη διάχυτη όσο και στην περιορισμένη μορφή της νόσου. Η μέγιστη συγκέντρωση παρατηρείται τα τρία πρώτα χρόνια καθώς και στην πνευμονική προσβολή (134). Ο TNF-α καταστέλλει την αύξηση του CTGF, μέσω του TGF-β σε φυσιολογικούς ινοβλάστες, ενώ αδυνατεί να αναστείλει την έκφρασή του σε ινοβλάστες της νόσου. Πιθανολογείται λοιπόν, ότι τα υψηλά επίπεδα έκφρασής του και η αδυναμία απάντησης σε μια αρνητική ανατροφοδότηση κυτοκινών, εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου (135)



## Φιμπρονεκτίνη

Η φιμπρονεκτίνη είναι μια μεγάλη πρωτεΐνη της εξωκυττάριας ουσίας (διμερές των 220 kd) αυξημένη στη νόσο. Παράλληλα με το δομικό της ρόλο εμφανίζει σημαντική κυτταρική δράση συμμετέχοντας στην παθογένεια της νόσου (σχήμα 14)

**Σχήμα 14. Υποθετικό σχήμα της παθογένειας του συστηματικού σκληροδέματος**



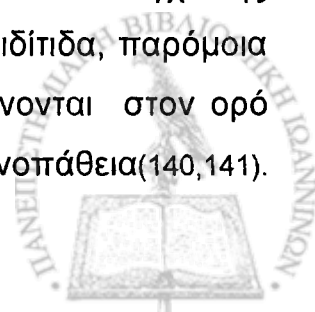


Παράγεται από πολλά είδη κυττάρων, όπως ινοβλάστες ενδοθηλιακά, μακροφάγα και ηπατοκύτταρα και αποτελείται από λειτουργικές υποομάδες ειδικών ρόλων –σύνδεση με ηπαρίνη και κολλαγόνο. Τα μονοκύτταρα και οι ινοβλάστες φέρουν υποδοχείς ιντεγκρίνης και φιμπρονεκτίνης, απαραίτητους για τη γεινίαση, τη διασπορά, την κινητικότητα και την απάντηση των κυττάρων στο εξωτερικό περιβάλλον. Επιπρόσθετα αποτελεί ένα ήπιο αυξητικό παράγοντα και ένα δυνητικό συνθέτη του TGF-β (αποθήκη TGF-β *in vitro*). Ινοβλάστες ασθενών, παρουσία TGF-β συνθέτουν *in vitro* περισσότερη φιμπρονεκτίνη σε σχέση με εκείνους των υγιών, όπως και τα κυψελιδικά μακροφάγα ανάλογα με τη σοβαρότητα της πνευμονικής βλάβης (77). Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν η *in vitro* παραγόμενη φιμπρονεκτίνη προέρχεται και από τους δύο τύπους κυττάρων ή μόνο από τους ινοβλάστες. Ενδεχομένως να αποτελεί ένα απλό δέκτη ενεργοποίησης κάποιων άλλων λειτουργιών των μακροφάγων σημαντικότερων για την ανάπτυξη ινωδών βλαβών στη νόσο.

### Παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α)

- Ο TNF-α είναι μια φλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία παράγεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα και αποτελεί κλειδί στην παθογένεια των λοιμώξεων και των φλεγμονωδών νόσων συμπεριλαμβανομένων και των αυτοάνοσων. Δρα σε αρκετά είδη κυττάρων, όπως ινοβλάστες, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά και επιθηλιακά, προάγοντας την απελευθέρωση άλλων κυτοκινών (IL-1, IL-6 και IL-8) και αναστέλλοντας την αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε συνδυασμό με την ιντερφερόνη-γ (κυτταρόλυση). Παράλληλα αυξάνει τη διαβατότητα της μικροκυκλοφορίας λόγω δημιουργίας μορίων προσκόλλησης για τα λεμφοκύτταρα (136) και καθορίζει την έκφραση και δραστηριότητα της IL-8, υπεύθυνης για την παρουσία λεμφοκυττάρων σε περιοχές φλεγμονής(137).

Ο ρόλος του στη νόσο είναι αβέβαιος, λόγω του ότι μειώνει τη σύνθεση κολλαγόνου και αναστέλλει την αύξηση της παραγωγής του CTGF, μέσω του TGF-β (138). Όμως σε πειραματικά μοντέλα ποντικών, η έκφραση του γονιδίου του υπό τον έλεγχο της ανθρώπινης επιφανειακής πρωτεΐνης SP-6, οδηγεί σε ινώδη κυψελιδίτιδα, παρόμοια με την πνευμονική νόσο (139). Οι συγκεντρώσεις του TNF-α αυξάνονται στον ορό των ασθενών και ειδικά σ' αυτούς με περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια(140,141).



Η στιγμιαία παραγωγή του από μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό (142). Οι ποσότητες κυκλοφορούντων υποδοχέων I και II του TNF-α, στα μονοκύτταρα του δέρματος και τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι αυξημένη στη νόσο και συνδυάζονται με τα εργαστηριακά ευρήματα της φλεγμονής και την εξέλιξη της νόσου (143).

## Ενδοθηλίνη

Η ενδοθηλίνη είναι ένα πεπτίδιο που συντίθεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αποτελεί την ισχυρότερη αγγειοσυσπαστική ουσία (144). Προάγει την σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I και III από τους ινοβλάστες και μειώνει την έκφραση της μεταλλο-πρωτεΐνης-I της εξωκυττάριας ουσίας(145). Αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης του πλάσματος, ανιχνεύονται σ' ασθενείς με φαινόμενο Raynaud (146). Ουσίες που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια, όπως η θρομβίνη, η επινεφρίνη και ειδικά ο TGF-β, είναι ισχυροί καθοριστές της μεταγραφής και της έκκριση ενδοθηλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (147,148)

Έτσι, ο TGF-β, ένας από τους ισχυρότερους καθοριστές της ίνωσης δυνατόν να αυξάνει ένα πεπτίδιο που προκαλεί αγγειόσπασμο.

## Ιντερφερόνη -γ (IFN-γ)

Η Ιντερφερόνη-γ παράγεται από T-λεμφοκύτταρα και φυσικά κυτταροκτόνα και είναι ένας ισχυρός ενεργοποιητής των μακροφάγων, σημαντικός για τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων σε κυτταροτοξικά και για την παραγωγή B-λεμφοκυττάρων. Η κυτοκίνη αυτή, σαν ένα ισχυρός καθοριστής του ανοσολογικού συστήματος, συμβάλλει στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και εμφανίζει ισχυρή ανασταλτική δράση για τη σύνθεση του κολλαγόνου από τους ινοβλάστες στο συστηματικό σκληρόδερμα (149). Οι συγκεντρώσεις της στον ορό των ασθενών είναι μειωμένη. Έτσι, δυσλειτουργία των T-λεμφοκυττάρων θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για την αδυναμία καταστολής της νόσου.



## Αυξητικός αγγειακός παράγων ενδοθηλίνης (VEGF)

Αυξημένες συγκεντρώσεις VEGF, συνδυάζονται με διάχυτη μορφή της νόσου και τη σοβαρότητα της περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθειας (150).

## Μη πεπτιδιακός καθοριστής

Το νιτρικό οξείδιο συντίθεται από τα επιθηλιακά κύτταρα και είναι ισχυρό αγγειακό διασταλτικό. Κυτοκίνες της φλεγμονής αυξάνουν την παραγωγή τους από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι συγκεντρώσεις του συνδυάζονται με τη σοβαρότητα προσβολής διαφόρων οργάνων. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι το οξειδωτικό stress διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Αυξημένη παραγωγή ισοπροστονών παρατηρείται στο συστηματικό σκληρόδερμα και οφείλεται στην υπεροξειδάση του αραχιδονικού οξέος (151).



## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα κυριότερα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι:

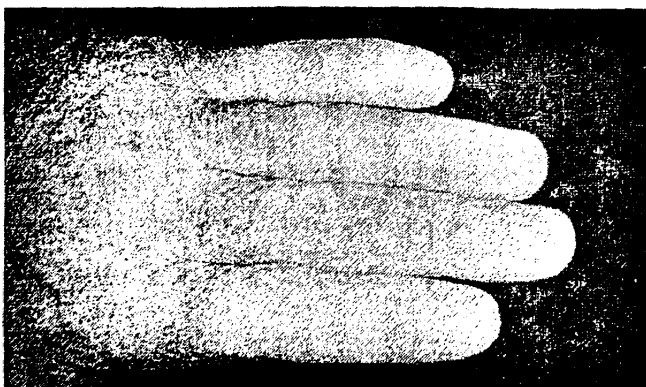
### Φαινόμενο Raynaud

Εμφανίζεται σχεδόν σ' όλους τους ασθενείς με σκληρόδερμα ( $\approx 90\%$ ) και έχει κύριο ρόλο στην παθολογία της νόσου. Συχνά είναι η πρώτη εκδήλωση. Εκλυτικοί παράγοντες θεωρούνται η έκθεση στο κρύο και ή συναισθηματική φόρτιση. Αρχικά εμφανίζεται ωχρότητα του δέρματος των δακτύλων, η οποία ακολουθείται από κυάνωση και στη συνέχεια από ερυθρότητα (τριχρωμία). (εικόνα 8, 9).

Το φαινόμενο Raynaud διαφέρει από το ιδιοπαθές γιατί δεν ακολουθείται από περιόδους αγγειοδιαστολής (152). Δευτεροπαθής απόφραξη μπορεί να συμβεί λόγω ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων αλλά και των καταρρακτών (ενεργοποίησης) της πήξεως. Εάν συμβεί απόφραξη, τότε αφορά μεγάλες αρτηρίες της κυκλοφορίας, που μπορεί να οδηγήσει σε έμφρακτα, σπάνια νέκρωση, η οποία συμβαίνει στο σύνδρομο CREST (153). Υπάρχουν πολλές αναφορές ότι υπάρχει μια γενικευμένη αγγειοσύσπαση στο σκληρόδερμα, η οποία αφορά το τελικό αρτηριακό σύστημα των νεφρών αλλά και της καρδιάς. Η νεφρική κρίση σκληροδέρματος, είναι ένα καθαρό παράδειγμα αναστρέψιμης σύσπασης των αγγείων και διαταραχής της αιματικής ροής των νεφρών (154).

Η επαγόμενη αγγειοσύσπαση της πνευμονικής κυκλοφορίας από το κρύο, είναι δύσκολο να αποδειχθεί και αυτό συμβαίνει επειδή υπάρχουν δομικές αλλαγές των αρτηριών οι οποίες είναι μη αναστρέψιμες σε πολύ πρώιμα στάδια (155, 156).

Η διάγνωση του φαινομένου γίνεται με υπέρυθρη θερμογραφική απεικόνιση (infrared thermographic imaging) οπότε εκτιμάται η έκταση και η διάρκεια της πτώσης της αιματικής ροής έπειτα από έκθεση στο ψύχος. Επίσης η έκθεση των δακτύλων των χεριών στο κρύο, μπορεί να επάγει το φαινόμενο Raynaud,



Εικόνα 8 : Φαινόμενο Raynaud





Εικόνα 9α : Φαινόμενο Raynaud



Εικόνα 9β : Φαινόμενο Raynaud

## Δέρμα

Η δερματική προσβολή στο σκληρόδερμα ακολουθεί μια πορεία που χαρακτηρίζεται από τρεις φάσεις: α) μια φλεγμονώδη οίδηματική, β) μια φάση συνέχισης και γ) μια ατροφική. Υπάρχει μεγάλο εύρος διακύμανσης της διάρκειας των σημείων φλεγμονής, στη σοβαρότητα και στο μέγεθος προσβολής του δέρματος. Μελέτες έδειξαν υποκλινικές φλεγμονώδεις διαδικασίες ακόμα και σε περιοχές με φυσιολογικό κλινικά δέρμα.

Στην αρχική οίδηματώδη φάση το δέρμα εμφανίζεται οίδηματώδες και μειώνεται η ελαστικότητα του κυρίως στα αντιβράχια, στις άκρες χείρες και άκρους πόδες. Έντονος κνησμός μπορεί να συνοδεύει αυτά τα συμπτώματα. Αυτή η φάση

μπορεί να διαρκέσει μήνες (εικόνα 10). Στη συνέχεια τα δάκτυλα εμφανίζονται πεπαχυσμένα και αίσθημα πληρότητας «σαν γεμάτο φεγγάρι» στις ράγες των δακτύλων. Υπάρχει απώλεια της φυσιολογικής πτύχωσης του δέρματος, μείωση της εφίδρωσης και της παραγωγής λιπαρών ουσιών με αποτέλεσμα ξηρότητα της επιφάνειας του δέρματος και πιθανά δημιουργία σχισμών. Η παρωνυχία είναι επίσης συνηθισμένη επιπλοκή. Απώλεια της ερυθρότητας των ραγών των δακτύλων, σαν απότοκος της ισχαιμίας της περιοχής, μπορεί συχνά να φανεί στην αρχική φάση της νόσου.

Σκλήρυνση του δέρματος στο ανώτερο θωρακικό τοίχωμα και στους ώμους είναι επίσης συχνό στο διάχυτο σκληρόδερμα.

Στο πρόσωπο εμφανίζεται απώλεια της εκφραστικότητας εξαιτίας της μειωμένης ικανότητας για χαμόγελο αλλά και της κινητικότητας των βλεφάρων και των παρειών. Το ανοικτό στόμα εμφανίζεται κυκλικό με μια αξιοσημείωτη μείωση της μέγιστης διάνοιξης. Κάθετες γραμμώσεις ή αυλακώσεις γύρω από τα χείλη μοιάζουν σαν κάποιος να τραβά τα όρια του έτσι ώστε να κλείνει το στόμα (εικόνα 11). Το σκληρό δέρμα γύρω από το στόμα ορισμένες φορές κάνει το άνω χείλος να προέχει ειδικά σε περιπτώσεις που συνοδεύονται από υπερτροφία ούλων σαν απότοκος τοπικής ίνωσης και οστικής διόγκωσης. Η μύτη μοιάζει σαν τσιμπημένη και οι πτυχές του προσώπου γίνονται τόσο λείες, έτσι ώστε το πρόσωπο να μοιάζει σαν ποντίκι, «μούρη ποντικιού». Σοβαρή πάχυνση του δέρματος επίσης εμφανίζεται στη μεσότητα της ράχης, στο κατώτερο τμήμα του λαιμού και στα κατώτερα τμήματα του κορμού. Το δέρμα στην κοιλιακή χώρα μπορεί να είναι διάχυτα πεπαχυσμένο ή μπορεί να εμφανίζει κηλίδες υπέρχρωσης συνήθως σε περιοχές αυξημένης πίεσης, όπως κάτω από τη ζώνη.

Διαταραχές του χρώματος του δέρματος συμβαίνουν στη διάρκεια της οιδηματώδους αλλά και της ινώδους φάσης της νόσου και ποικίλλουν στην έκταση και στην κατανομή. Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν περιοχές αποχρωματισμού στο τριχωτό της κεφαλής, γύρω από τα μάτια, στο ανώτερο μέρος της ράχης, στο θώρακα και σε περιοχές τραύματος που θυμίζουν «αλατοπίπερο» (εικόνα 12). Περιοχές ακάνθωσης περιστασιακά μπορεί να εμφανίζονται ειδικά στις πτυχώσεις του δέρματος, κατά μέσο όρο μετά από ένα έως τρία χρόνια δραστηριότητας της νόσου.

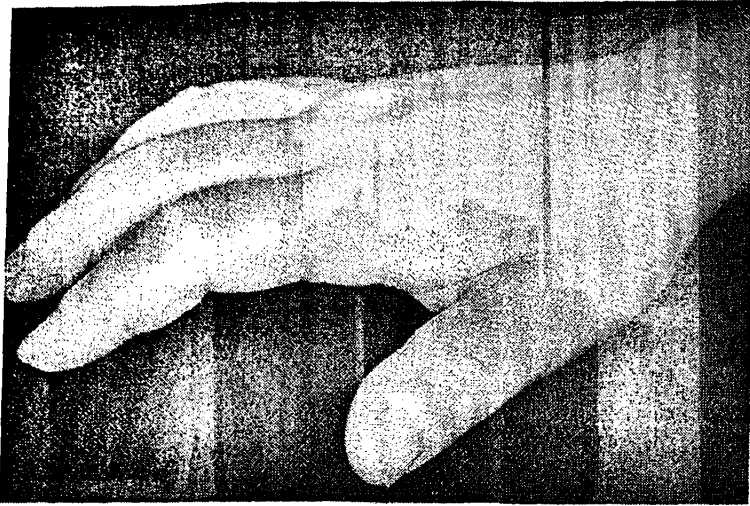


Η φλεγμονώδης και ινώδης διεργασία σταματά. Τότε περιοχές του δέρματος αρχίζουν να δραστηριοποιούνται έτσι ώστε να εμφανίζονται σχεδόν κλινικά υγιείς, ειδικά στο κορμό και τις κνήμες. Τα πρώτα σημάδια βελτίωσης είναι η επανάκτηση της τριχοφυΐας στα αντιβράχια. Στην τελευταία φάση του σκληροδέρματος, το δέρμα γίνεται ατροφικό ειδικά στα δάκτυλα των χεριών και στο κατώτερο τριτημόριο των κνημών και λεπταίνει χωρίς να μπορεί να υπεργερθεί εξαιτίας ίνωσης των υποδερματικών ιστών. Περιοχές λέπτυνσης του δέρματος μπορεί να εξελκωθούν ακόμα και με ελάχιστο τραύμα, ειδικά στους αγκώνες στις ποδοκνημικές ή σε άλλες περιοχές συνάρθρωσης. Πάχυνση και ίνωση των ιστών της παλάμης και των τενόντων του χεριού μειώνουν την κινητικότητα και οδηγούν σε μυϊκή ατροφία και απώλεια της λειτουργικότητας των χεριών.

Σε περιορισμένη νόσο πιο εμφανή είναι τα σημεία νεοαγγείωσης, σαν μικρές ή μεγάλες τηλαγγειεκτασίες στο πρόσωπο, στο ανώτερο θωρακικό τοίχωμα, στις παλάμες, στις ράγες των δακτύλων και στο επιθήλιο του στόματος (εικόνες 13,14). Οι τηλαγγειεκτασίες αυτές αυξάνουν στη διάρκεια πολλών χρόνων, ενώ στη διάχυτη νόσο συνήθως εμφανίζονται σε τελικό στάδιο.

Υποδόριες ασβετώσεις από εναποθέσεις υδροξυαπατίτη σε περιοχές τραύματος, όπως στα αντιβράχια, γόνατα, δάκτυλα συμβαίνουν σε όλους τους τύπους του σκληροδέρματος και είναι πιο εμφανής σε περιορισμένη νόσο και σε ασθενείς με ACA(εικόνες 15,16,17). Οι ασβετώσεις συνήθως παραμένουν υποδερματικές και δημιουργούν μια εικόνα τοπικής φλεγμονής που μπορεί να μιμηθεί λοίμωξη – τοπική – αλλά μπορεί να γίνουν επιφανειακές να εξελκώσουν το δέρμα και να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή φλεγμονή. Εξέλκωση του δέρματος συμβαίνει για διάφορους λόγους στο σκληρόδερμα. Ξαφνικά επεισόδια ισχαιμικών ελκών είναι συνηθισμένα και συμβαίνουν συχνά κατά τη διάρκεια των ψυχρών περιόδων του χειμώνα. Εμφανίζονται στις ράγες των δακτύλων των χεριών και των ποδών και είναι μικρά σε βάθος. Μπορεί να σχηματισθούν και υπονύχια (εικόνες 18,19,20). Η επούλωσή τους διαρκεί έξι εβδομάδες ή μήνες και παραμένει εντύπωμα (ουλή). Ατροφία μπορεί να συμβεί και χωρίς ξεκάθαρο έλκος. Τραύμα και έλκος εμφανίζονται σε περιοχές συνάρθρωσης όπως στο τράγο του ωτός και στη ραχιαία επιφάνεια των εγγύς φαλαγγικών αρθρώσεων των δακτύλων. Έλκη στις ποδοκνημικές δυνατόν να αποδοθούν είτε σε τραύματα είτε να συνοδεύουν αγγειίτιδα. Η αγγειίτιδα στο σκληρόδερμα συνυπάρχει με σύνδρομο Sjogren (157).

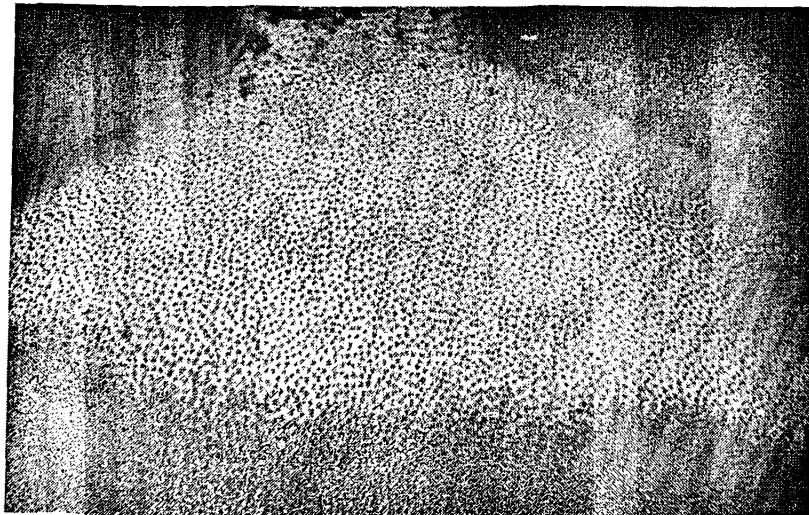




Εικόνα 10 : Πρώιμη εμφάνιση σκληροδέρματος  
(οιδηματώδη χέρια)

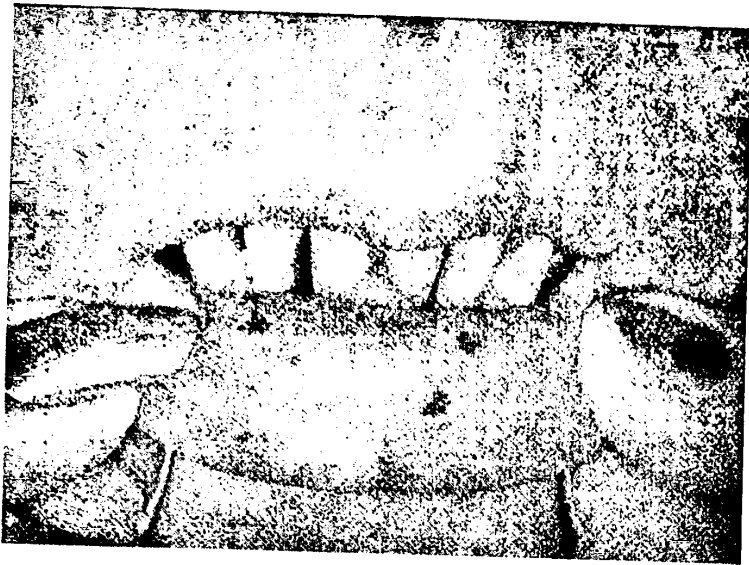


Εικόνα 11 : Στόμα δίκηνη ψαριού

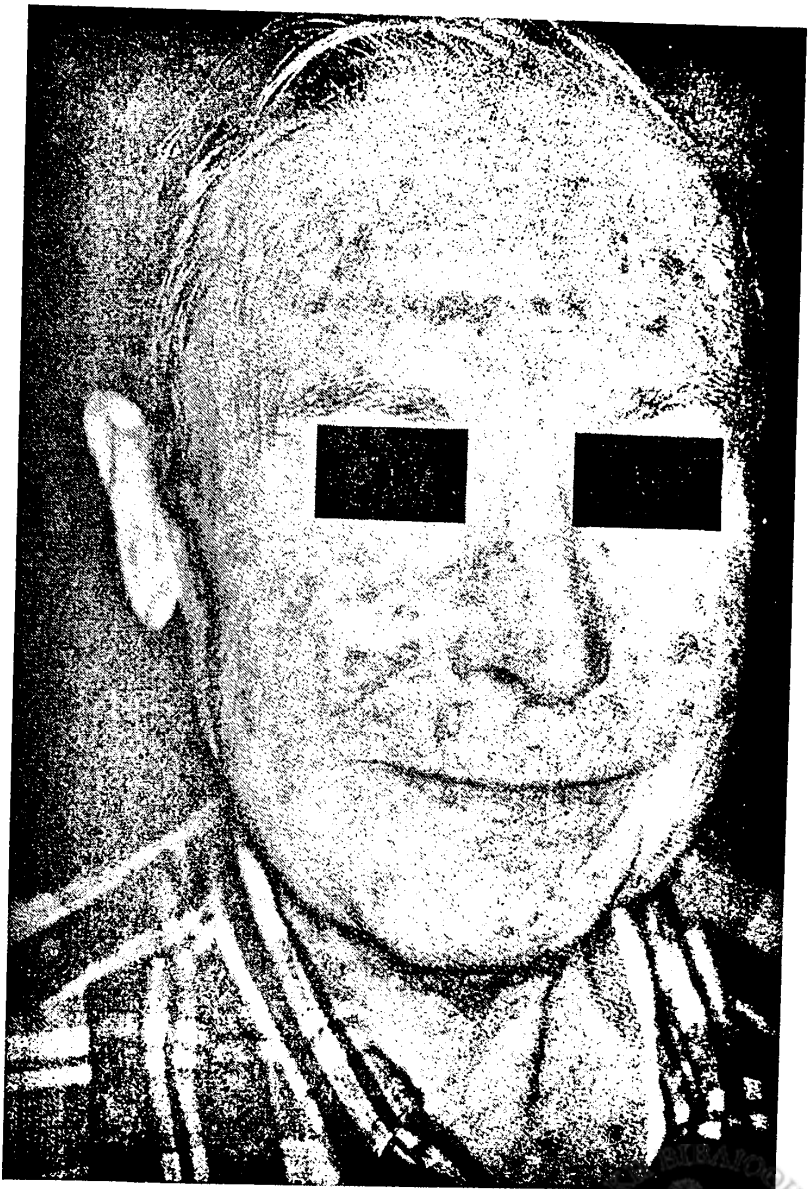


Εικόνα 12 : Αποχρωματισμός δέρματος  
(σημείο αλατοπίπερο)





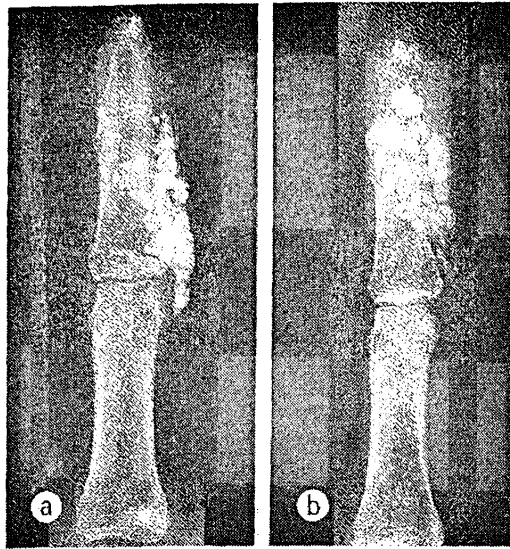
Εικόνα 13 : Τηλαγγειεκτασίες χείλους



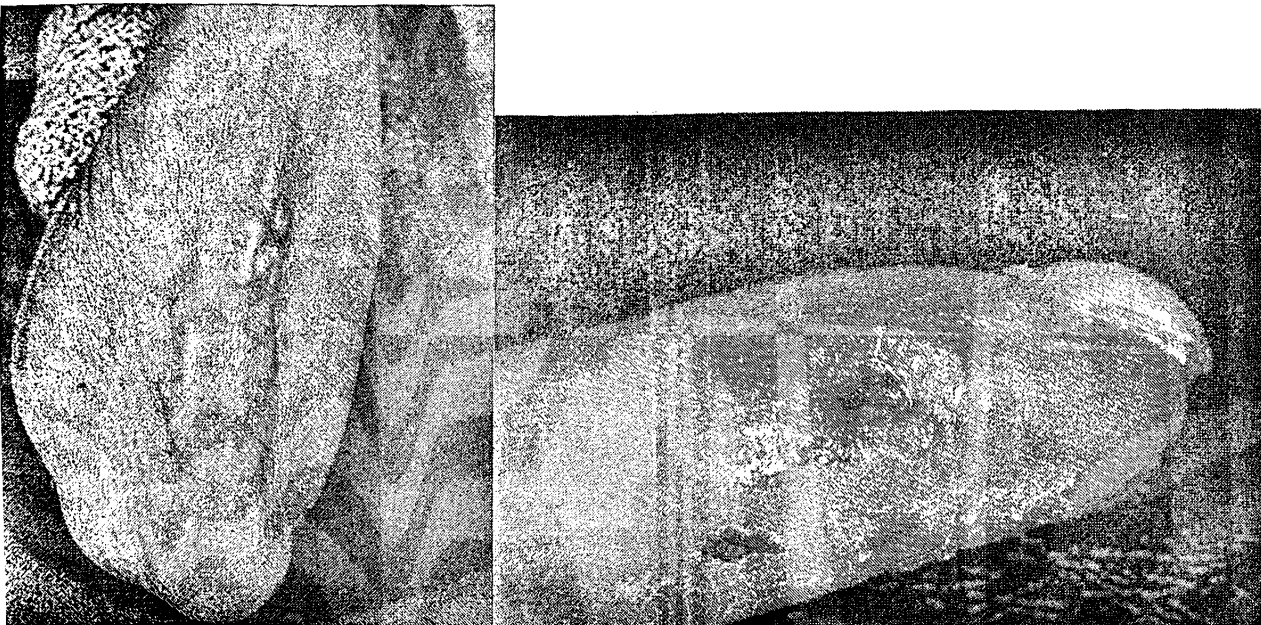
Εικόνα 14 : Τηλαγγειεκτασίες προσώπου



Εικόνα 15 : Υποδόριες αβεστώσεις

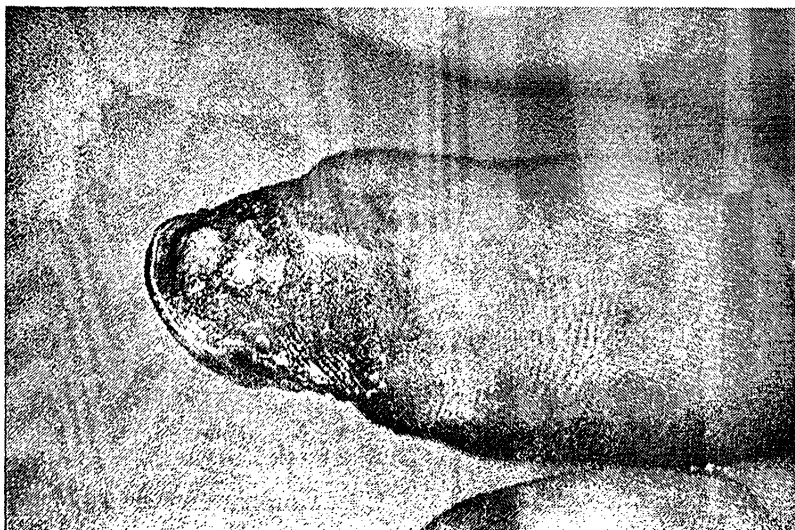


Εικόνα 16 : Υποδόριες αβεστώσεις

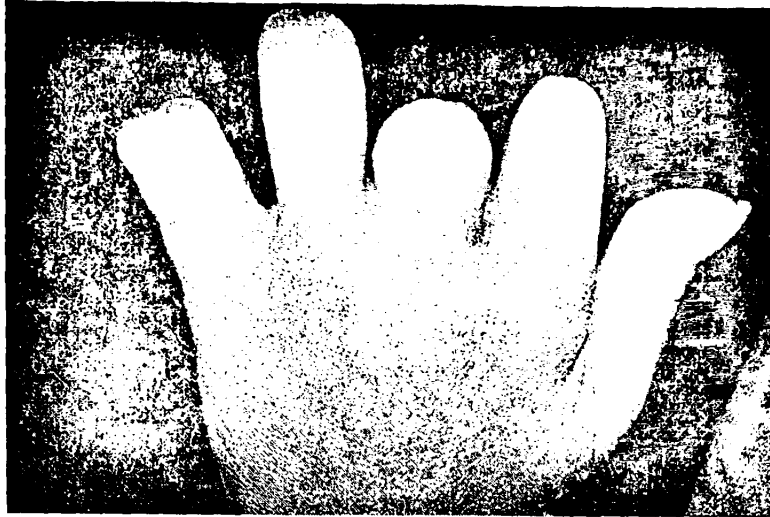


Εικόνα 17 : Υποδόριες αβεστώσεις

Εικόνα 18 : Ισχαιμικά έλκη



Εικόνα 19 : Ισχαιμική νέκρωση δακτύλων



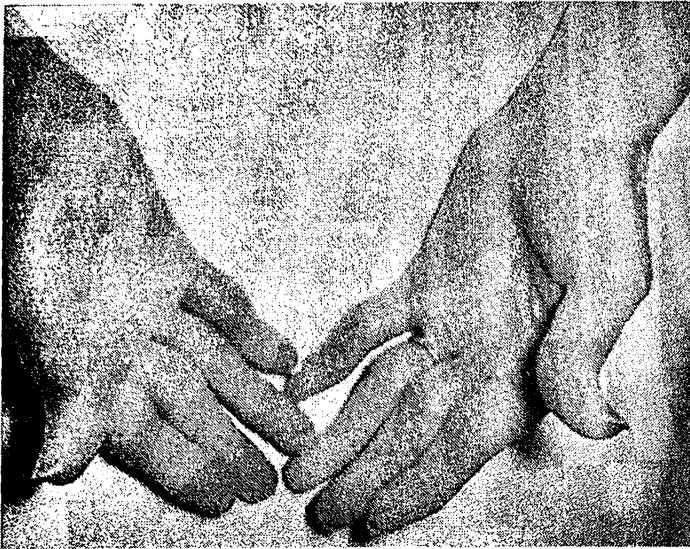
Εικόνα 20 : Απώλεια δακτύλων

## Μυοσκελετικό

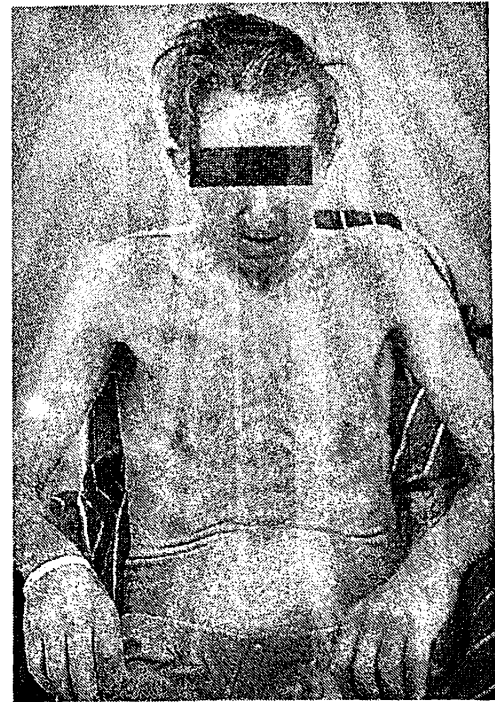
### Αρθρώσεις – Τένοντες – Μύες

Αρθραλγίες και μυαλγίες είναι κάποια από τα πρώιμα συμπτώματα της νόσου. Η αρθρίτιδα των δακτύλων, των καρπών, των γονάτων και των ποδοκνημικών είναι συχνή, αλλά το άλγος και η δυσκαμψία είναι πιο έκδηλα απ' ότι τα φλεγμονώδη σημεία (εικόνα 21). Παρατηρείται χρόνια φλεγμονώδης διήθηση (αρθρικών υμένων) από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα και ίνωση των αρθρικών υμένων και των τενόντων. Η προσβολή των τενόντων εκδηλώνεται ως δυσκαμψία, κριγμός κατά την κίνηση των αρθρώσεων ή σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Ρήξη τενόντων είναι δυνατόν να συμβεί και μάλιστα αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα (158). Η μυϊκή ατροφία και η μειωμένη κινητικότητα των αρθρώσεων είναι αποτέλεσμα της πάχυνσης και της σκλήρυνσης του υπερκείμενου δέρματος. Πιο έκδηλη ατροφία παρατηρείται στα δάκτυλα, στον κορμό και στους ώμους (εικόνα 22). Ακτινογραφίες των οστών δείχνουν οστεοπενία και λιγότερο ελάττωση του μεσάρθριου διαστήματος, διαβρώσεις ή αγκύλωση. Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται απορρόφηση των τελικών και σπανιότερα των μέσω φαλάγγων που προσομοιάζει με πηρωτική αρθρίτιδα. Η μυϊκή αδυναμία είναι συχνή στο σκληρόδερμα και συνήθως δεν έχει μόνο μια αιτιολογία (159). Στο διάχυτο σκληρόδερμα η ατροφία και η αδυναμία είναι αποτέλεσμα της μειωμένης κινητικότητας. Μυοπάθεια μπορεί να συμβεί λόγω ίνωσης στους μύες. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν αδυναμία με μικρή αύξηση των επιπέδων

της κινάσης κρεατινίνης (CPK) και ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) μυοπαθητικού τύπου (160).



Εικόνα 21 : Αλλοιώσεις τύπου κεφαλής κύκνου (καταστροφική αρθρίτιδα των εγγύς φαλαγγικών αρθρώσεων)



Εικόνα 22 : Μυοσίτιδα μυϊκών μαζών

## Γαστρεντερικός σωλήνας

Κάθε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να προσβληθεί. Ωστόσο πολλοί ασθενείς με διάχυτο ή περιορισμένο σκληρόδερμα δεν εμφανίζουν συμπτωματολογία, και συχνά τα συμπτώματα είναι τα πρώτα σημεία της νόσου. Περιοδοντική νόσος μπορεί να συμβεί. Δυσκολία στη μάσηση, απώλεια οδόντων είναι αποτέλεσμα σκλήρυνσης του βλεννογόνου του στόματος. Η λειτουργικότητα του ανωτέρου μέρους του φάρυγγα είναι μάλλον φυσιολογική εκτός εάν προσβληθούν οι παραφαρυγγικοί μύες από φλεγμονώδη μυοσίτιδα ή από νευρομυϊκή νόσο. Στην περίπτωση αυτή η μετακίνηση της τροφής από το στόμα στον οισοφάγο είναι δύσκολη και οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν βήχα και αδυναμία κατάποσης.

Η αρχική βλάβη στο έντερο είναι μάλλον δευτεροπαθής σαν μικροαγγειοπάθεια που δημιουργεί βλάβες στο νευρικό πλέγμα. Αργότερα ατροφία και ίνωση των υποβλεννογονίων στρωμάτων και των λείων μυϊκών ινών οδηγούν σε πιο εμφανή συμπτωματολογία και σε μη ανατάξιμη δυσλειτουργία. Ασθενείς με σοβαρή προσβολή του εντέρου μπορεί να έχουν απώλεια βάρους παρά την επαρκή πρόσληψη θερμίδων εξαιτίας κακής απορρόφησης.



## Οισοφάγος

Προσβάλλεται το (80-90%) των ασθενών και εκδηλώνεται με δυσφαγία, δυσπεψία, οπισθοστερνικό καύσος και ναυτία. Σοβαρή οισοφαγική παλινδρόμηση και οισοφαγίτιδα, παρατηρείται σ' ασθενείς με περιορισμένο αλλά και με διάχυτο σκληρόδερμα. Ωστόσο τα συμπτώματα αυτά δε συμβαδίζουν με τον αριθμό των επεισοδίων γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να επιπλακούν με μια λοίμωξη τοπική από μύκητες (candida). Η δυσλειτουργία του οισοφάγου συνοδεύεται συχνά από την παρουσία φαινομένου Raynaud. Μειωμένη ή και απώλεια της περισταλτικότητας του κατώτερου αρτηριακού τριτημορίου του οισοφάγου, ανεπάρκεια του γαστροοισοφαγικού σφικτήρα και φυσιολογική λειτουργικότητα του ανώτερου τμήματος του οισοφάγου μπορεί να συμβεί (εικόνα 23) (161). Μεταπλασία Barrett και αδενοκαρκίνωμα μπορεί να συνοδεύουν όλες αυτές τις καταστάσεις. Αιμορραγία πεπτικού είναι σπάνια αλλά οισοφαγική γαστρίτιδα ή τηλαγγειεκτασίες του στομάχου ή του λεπτού και του παχέος εντέρου είναι δυνατόν να συμβούν. Αγγειακή δυσπλασία του άντρου του στομάχου μπορούν να παρατηρηθούν και να οδηγήσουν σε αιμορραγία. Η ένταση των συμπτωμάτων δε συμβαδίζει πάντα με το βαθμό της προσβολής (162).



Εικόνα 23 : Υποκινησία του οισοφάγου σε βαριούχο γεύμα





## Λεπτό έντερο

Η υποκινητικότητα του λεπτού εντέρου συνήθως είναι ασυμπτωματική, αλλά μπορεί να δημιουργηθούν ψευδοαποφράξεις που συνοδεύονται από κοιλιακό άλγος, διάταση και εμετούς με συνέπεια δυσαπορρόφηση, απώλεια βάρους και διάρροια. Σε προχωρημένες καταστάσεις τα αέρια του εντέρου μπορεί να εισχωρήσουν στο τοίχωμα του και να εμφανισθεί μια εικόνα με φυσαλίδες. (κύστεις με φυσαλίδες). Εάν οι φυσαλίδες εισχωρήσουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα δημιουργείται η εικόνα ρήξεως του εντέρου.

## Παχύ έντερο

Το παχύ έντερο και το ορθό επίσης προσβάλλονται στο σκληρόδερμα. Σπάνια έχουμε διάρροιες και πιο συχνά δυσκοιλιότητα. Εξαιτίας της μυϊκής ατροφίας του τοιχώματος του εντέρου έχουμε διάταση του κοιλιακού τοιχώματος. Ασυμπτωματική εκκολπωματώση αφορά κυρίως στο εγκάρσιο και το κατιόν κόλον(εικόνα 24). Δυσλειτουργία του ορθού μπορεί να οδηγήσει και σε πρόπτωση η οποία συνήθως είναι αποτέλεσμα δυσκοιλιότητας (163).



Εικόνα 24 : Διαταραχές της κινητικότητας του παχέος εντέρου σε βαριούχο υποκλιισμό



## Πνεύμονες

Οι πνεύμονες προσβάλλονται συχνά στο σκληρόδερμα, ερχόμενοι δεύτεροι σε συχνότητα μετά τον οισοφάγο (164). Η πνευμονική προσβολή μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλους τρόπους (165). Η διάμεση πνευμονική ίνωση είναι η συχνότερη πνευμονική εκδήλωση, ανευρίσκεται στο 60% έως 100% σε νεκροτομικές μελέτες και η συχνότερη αιτία θανάτου ασθενών με σκληρόδερμα (166,167) μετά τη μείωση της θνητότητας την οφειλόμενη στη νεφρική κρίση με τη χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. (5-7-π) Απαντάται κυρίως στους ασθενείς με διάχυτη και σοβαρή νόσο και οι οποίοι έχουν αντισώματα έναντι της τοποϊσομεράσης-Ι. Ιστολογικά στον πνεύμονα παρατηρείται διάμεση ίνωση, πάχυνση και ίνωση του κυψελιδικού τοιχώματος, περιβρογχική ίνωση και υπερπλασία των κυττάρων του βρογχικού επιθηλίου (170).

Το σύνηθες αρχικό σύμπτωμα είναι η δύσπνοια στην κόπωση και αργότερα εμφανίζεται βήχας μη παραγωγικός. Θωρακικό άλγος είναι σπάνιο και αν συνυπάρχει μπορεί να οφείλεται σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα καθώς και μυοσκελετικό άλγος. Η αντικειμενική εξέταση αποκαλύπτει τους χαρακτηριστικούς ξηρούς ρόγχους στις πνευμονικές βάσεις, ταχύπνοια και ήχο τριβής όταν υπάρχει πλευρίτιδα. Από το λειτουργικό έλεγχο στα πρώιμα στάδια συνήθως βρίσκουμε μείωση της διαχυτικής ικανότητας του μονοξειδίου του άνθρακα (Carbon Monoxide Diffusion Capacity, DLCO), ενώ πιο όψιμα έχουμε ευρήματα περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθειας, όπως ελάττωση της βίαιας εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας (Forced, Vital Capacity, FVC), του ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρα σε 1' δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>) και της ολικής χωρητικότητας των πνευμόνων (Total Lung Capacity, TLC) (171) Η μειωμένη διαχυτική ικανότητα μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε της ίνωσης είτε της πνευμονικής υπέρτασης. Εάν η DLCO ελαττώνεται ταχέως ή είναι < 40% του αναμενόμενου τότε προδικάζεται υψηλή θνητότητα.

Η απλή ακτινογραφία δεν είναι συνήθως ευαίσθητη και εμφανίζει εικόνα πνευμονικής ίνωσης κυρίως στις βάσεις με δικτυωτές γραμμοειδείς ή μικροζώδεις σκιάσεις (εικόνα 25). Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (High Resolution Computer Tomography, HRCT) των πνευμόνων αποκαλύπτει εικόνες «θολής υάλου» που ιστολογικά αντιστοιχούν σε φλεγμονώδη κυψελιδίτιδα (δυσνητικά αναστρέψιμη



κατάσταση) και σε εικόνες διάμεσης δικτύωσης ή μελισσοκηρύθρας που ιστολογικά αντιστοιχούν σε ίνωση (θεωρούμενη ως μη αναστρέψιμη κατάσταση) (172) (εικόνα 26).

Στα βρογχοκυψελιδικά εκπλύματα (Bronchoalveolar Lavage-BAL) ενός σημαντικού αριθμού ασθενών διαπιστώνονται ευρήματα που συνηγορούν για φλεγμονώδη αντίδραση του κυψελιδικού τοιχώματος (κυψελιδίτιδα). Η παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης είναι αποτέλεσμα ποικίλων γνωστών και άγνωστων φλεγμονωδών εξεργασιών που λαμβάνουν χώρα στους πνεύμονες, οδηγώντας τελικά στην αύξηση τόσο του αριθμού όσο και της βιοσυνθετικής δραστηριότητας των ινοβλαστών (173).

Η πνευμονική υπέρταση είναι επίσης μια σοβαρή επιπλοκή του σκληροδέρματος, η οποία εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις της επίπτωσης κυμαινόμενη από 5-50%, λόγω διαφοράς των διαγνωστικών κριτηρίων και του επιλεγέντος πληθυσμού (174) (εικόνα 27). Απαντά μεμονωμένα και με σοβαρή μορφή στην περιορισμένη δερματική νόσο, με διάμεση πνευμονική ίνωση και τέλος αντανakλά την αγγειακή παθολογία της νόσου και εμφανίζεται με μια ήπια και αργή διαδικασία. Η αιτιολογία είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική. Πολλές ομοιότητες αλλά και κάποιες διαφορές υπάρχουν στην παθογένεια και την ιστολογική εικόνα, ανάμεσα στην ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση και σ' αυτήν που συνοδεύει το σκληρόδερμα. Φαίνεται ότι εμπλέκονται, γενετικού τύπου αλληλία, από διάφορες θέσεις, είτε προστατευτικά είτε ευοδοτικά, που αλληλεπιδρούν στο επίπεδο έκφρασης ή παραγωγής γονιδίων και τροποποιήσεις σε ομάδες υποδοχέων του TGF- $\beta$  (175-177). Επιπρόσθετα υπάρχει αφ' ενός μεν ένας αγγειακός φαινότυπος, που εμφανίζεται σαν τηλαγγειεκτασίες στο δέρμα ή σαν αγγειοδυσπλασία στους βλεννογόνους και αφ' ετέρου έχει διαπιστωθεί δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων στο συστηματικό σκληρόδερμα αλλά και στην πνευμονική υπέρταση. Η αρχική συμπτωματολογία μπορεί να είναι ένα αίσθημα ελλείψεως αέρα ή μείωση της ικανότητας για άσκηση και αργότερα δύσπνοια στην κόπωση αλλά και στην ανάπαυση. Επίσης θωρακικό άλγος από στηθάγχη, λόγω μείωσης των καρδιακών εφεδρειών και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εμφανισθούν στα τελικά στάδια της νόσου.

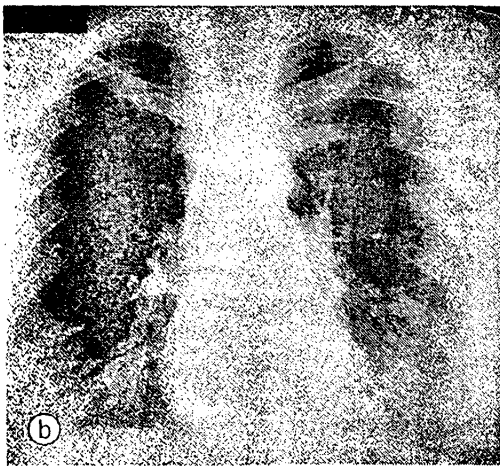
Η πνευμονική υπέρταση διαπιστώνεται με τις λειτουργικές πνευμονικές δοκιμασίες (PFTs), συνηθέστερη και τυπικότερη διαταραχή είναι η ελάττωση της



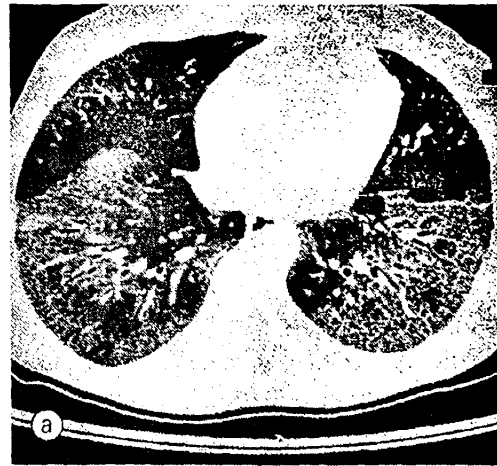


μεταφοράς μονοξειδίου του άνθρακα ( CO ) και το Doppler-ηχοκαρδιογράφημα σε συνδυασμό με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα. (178). Έχει προταθεί μια μέθοδος υπερηχογραφίας κατά τη διάρκεια της άσκησης ή μετά ( Stress-Echo ) για τη βελτίωση τόσο της ευαισθησίας όσο και της ειδικότητας (179). Τέλος ο δεξιός καθετηριασμός της καρδιάς (RHC) αποτελεί τη μέθοδο επιλογής για τη διάγνωση, η οποία θεωρείται απαραίτητη πριν τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Η πνευμονική υπέρταση έχει μεγάλη επίπτωση τόσο στην πορεία της νόσου όσο και στην επιβίωση. Σε μελέτες φάνηκε ότι η επιβίωση είναι μόνο 50% σε 12 μήνες , όταν διαπιστώνεται με ηχοκαρδιογράφημα, ενώ νεότερες με Doppler – υπερηχοκαρδιογραφία και σε ασθενείς με μέγιστη πνευμονική πίεση >30 mmHg δείχνουν μια θνητότητα 20%, σε 20 μήνες.

Παράγοντες κινδύνου για την πνευμονική προσβολή είναι η Αφρικοαμερικανική φυλή, το άρρεν φύλο και το ιστορικό καρδιακής προσβολής. Δευτεροπαθώς μπορεί να εμφανισθεί ως απάντηση στην προβολή του οισοφάγου ή στην αναπνευστική δυσχέρεια εξ αιτίας της προσβολής των μυών.



Εικόνα 25 : Διάμεση πνευμονική ίνωση (α/α Θώρακος)



Εικόνα 26 : Διάμεση πνευμονική ίνωση (CT θώρακος)



Εικόνα 27 : Πνευμονική υπέρταση  
(εξαφάνιση αρ. χείλους της καρδιάς)

## Καρδιά

Οι κλινικές εκδηλώσεις από την προσβολή της καρδιάς στο σκληρόδερμα ποικίλλουν. Συχνά, ενώ δεν υπάρχουν συμπτώματα ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις μπορούν να αναδείξουν την παρουσία της.

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια στην κόπωση, αίσθημα παλμών και λιγότερο συχνά αίσθημα βάρους στο θώρακα. Περικαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, και αρρυθμίες είναι οι κύριες κατηγορίες καρδιακής νόσου και έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον τόσο σε διάχυτο όσο και σε περιορισμένο σκληρόδερμα. Προσβολή του μυοκαρδίου είναι πιο συχνή στους ασθενείς με διάχυτη νόσο. Επίσης υπάρχει μια συσχέτιση της καρδιακής νόσου και της παρουσίας των αντισωμάτων, της τοποϊσομεράσης I και RNA πολυμεράσης. Με τον υπέρηχο καρδιάς διαπιστώνεται μικρή ή μεγαλύτερη περικαρδιακή συλλογή στο 30-40% των ασθενών. Όμως σοβαρή περικαρδίτιδα είναι ασυνήθης αν και επιπωματισμός μπορεί να

συμβεί. Μεγάλη περικαρδιακή συλλογή θεωρείται κακής πρόγνωσης όταν συνδυάζεται με νεφρική προσβολή.

Μελέτες με θάλιο δείχνουν αγγειακή δυσλειτουργία σε ασθενείς τόσο σε ηρεμία όσο και σε άσκηση. Η επιδείνωση του φαινομένου Raynaud με το κρύο μπορεί να αυξήσει το ποσοστό των αγγειακών ελλειμμάτων στην εξέταση με θάλιο και μπορεί να αναδείξει ανωμαλίες στην κινητικότητα των κοιλιών (180). Τα ευρήματα με το θάλιο είναι προγνωστικά κακής πορείας για έμφραγμα και για πιο σοβαρή νόσο. Παρ' όλα αυτά όμως στηθάγχη ή έμφραγμα είναι ασυνήθεις κλινικές εκδηλώσεις στο σκληρόδερμα. Ασθενείς με μυοσίτιδα μπορεί πιο συχνά να εμφανίσουν καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο θάνατο συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έχουν μυοσίτιδα (181).

Μειωμένο κλάσμα εξώθησης μπορεί να διαπιστωθεί με scanning καρδιάς και αποτελεί δείκτη αργής εξέλιξης της νόσου και αφορά συνήθως τη διάχυτη νόσο. Υπερηχογραφικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει δυσλειτουργία τόσο στη δεξιά όσο και στην αριστερή κοιλία στο σκληρόδερμα και ότι η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι συστολικής δυσλειτουργίας. Ανεξήγητη δύσπνοια μπορεί να υποκρύπτει διαστολική δυσλειτουργία.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) συνήθως δείχνει αρρυθμίες οι οποίες μπορεί να είναι κλινικά εμφανείς. Αυτό γίνεται πιο εμφανές με τη 24ωρη καταγραφή του ρυθμού (Holter). Έκτακτες κοιλιακές ή κολπικές συστολές, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή άλλη νόσος μεταβίβασης του ηλεκτρικού ερεθίσματος παρατηρούνται λιγότερο συχνά (182). Η παρουσία αρρυθμιών και αποκλεισμών αφορά συνήθως ασθενείς με βαριά νόσο και συνδυάζεται με κακή πρόγνωση. Όταν υπάρχει βαριά πνευμονική υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Πνευμονική ανεπάρκεια χωρίς σημαντική πνευμονική ίνωση είναι ασυνήθης και συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά σε περιορισμένο σκληρόδερμα (CREST).

## Νεφροί

Οι πιο σημαντικές εκδηλώσεις από τους νεφρούς είναι η κακοήθης υπέρταση και η ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (183). Μελέτες δείχνουν ότι μόνο το



10% των ασθενών με σκληρόδερμα εμφανίζουν νεφρική κρίση και στο 80% των περιπτώσεων η κρίση γίνεται μέσα στα 4 πρώτα χρόνια της νόσου (184). Οι ασθενείς με νεφρική κρίση έχουν τυπική σημειολογία κακοήθους υπέρτασης, δηλαδή κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) όπως σπασμούς παράλληλα με αυξημένη αρτηριακή πίεση (150/90 mmHg). Όμως μπορεί να συμβεί νεφρική κρίση με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Από τις εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να έχουμε αυξημένη ή φυσιολογική κρεατινίνη ορού, λευκωματουρία, μικροσκοπική αιματοουρία, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία.

Πτωχή πρόγνωση προβλέπεται σε άνδρες, ηλικιωμένους ασθενείς και σ' αυτούς που έχουν κρεατινίνη >3 mg/dl (185). Παράγοντες κινδύνου για νεφρική κρίση, είναι η διάχυτη μορφή, η ανεξήγητη αναιμία και η παρουσία αντι-DNA πολυμεράσης III. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι η νεφρική κρίση μπορεί να έπεται της χρήσης υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών ή και χαμηλών δόσεων κυκλοσπορίνης.

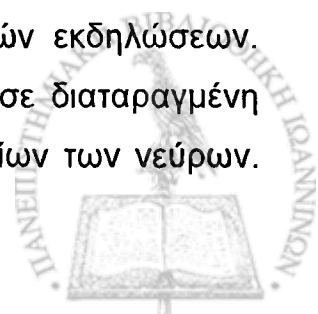
Υπέρταση, παθολογική γενική ούρων, αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (186) και η παρουσία αντικεντρομεριδιακών αντισωμάτων ή αντι Τορο-ισομεράσης-I δεν προδικάζουν νεφρική κρίση σκληροδέρματος αν και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα δείχνουν την παρουσία αγγειακού τύπου αγγειοπάθεια στο σκληρόδερμα.

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι τόσο συχνή.

## Νευρικό σύστημα

Αν και είναι βέβαιο ότι οι κλινικές εκδηλώσεις του σκληροδέρματος θα μπορούσαν να επηρεάσουν και το νευρικό σύστημα, εν τούτοις δεν υπάρχουν αποδείξεις για κάποια πρωτοπαθή προσβολή. Το σκληρόδερμα γενικά σέβεται το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και ως εκ τούτου οποιαδήποτε συμπτωματολογία είναι άλλης αιτιολογίας. Εξαίρεση αποτελεί η νευροπάθεια του τριδύμου η οποία μπορεί να πρωτοεμφανισθεί με αιμωδία και μετέπειτα με άλγος.

Νευρολογικές διαταραχές είναι δευτεροπαθείς και μικροαγγειακές βλάβες της νόσου μπορούν να εξηγήσουν την πρώιμη έναρξη γαστρεντερικών εκδηλώσεων. Παρομοίως το φαινόμενο Raynaud, μπορεί εν μέρει να οφείλεται σε διαταραγμένη αδρενεργική δραστηριότητα των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων των νεύρων.



Ειδικές δοκιμασίες των περιφερικών νεύρων μπορεί να δείξουν παθολογική ουδών αισθητικότητα. Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα μπορεί να οδηγήσει σε νευροπάθεια από παγίδευση του μέσου νεύρου. Παρόμοια μπορεί να προσβληθεί στον ταρσαίο σωλήνα το οπίσθιο κνημιαίο νεύρο.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το 50% των ασθενών εμφανίζουν κατάθλιψη. Η σοβαρότητα της οποίας συσχετίζεται με την προσωπικότητα του κάθε ασθενούς και με την παρεχόμενη υποστήριξη παρά με τη σοβαρότητα της νόσου (187). Σεξουαλική δυσλειτουργία είναι επίσης συχνή στο σκληρόδερμα. Η ανικανότητα στους άνδρες είναι συνήθως δευτεροπαθής λόγω νευροαγγειακών επιπλοκών της νόσου, αν και μη οργανικού τύπου δυσλειτουργία πρέπει να διερευνάται. Μελέτες ασθενών με σκληρόδερμα έχουν δείξει την παρουσία οπτικής νευρίτιδας σε ποσοστό 16% (188), ενώ στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί σποραδικοί σπασμοί (188-191), τύφλωση σε συνδυασμό με βαρηκοΐα και αποπροσανατολισμό λόγω ανεπάρκειας λιπαρών οξέων, ιδίως λινολεϊκού. Μη ειδική αρτηρίτιδα εγκεφάλου επίσης έχει αναφερθεί (192). Προοδευτική ημιατροφία του προσωπικού νεύρου και διαταραχές του ύπνου έχουν επίσης συσχετισθεί με το σκληρόδερμα (193).

## Οφθαλμοί-σιελογόνοι αδένες

Αίσθηση ξηρού ματιού και στόματος (Sicca σύνδρομο), είναι συνηθισμένη στους ασθενείς με σκληρόδερμα. Οι μικροί σιελογόνοι αδένες στη βιοψία εμφανίζουν ίνωση χωρίς λεμφοκυτταρική διήθηση, η οποία είναι τυπική στο σύνδρομο Sjogren (εικόνα 28). Επιπρόσθετα η πλειονότητα των ασθενών με σκληρόδερμα δεν έχουν αντισώματα SSA(Ro) και SSB(La), αποδεικνύοντας ότι οι μηχανισμοί βλάβης των βλεννογόνων στο σκληρόδερμα δεν είναι αποτέλεσμα του συνδρόμου Sjogren. Προσβολή των οφθαλμοκινητικών μυών και των βλεφάρων ασθενών με σκληρόδερμα, ατροφία της ίριδας (194), ετεροχρωμική ιριδίτιδα (195) έχουν επίσης σποραδικά συσχετισθεί (196-199).





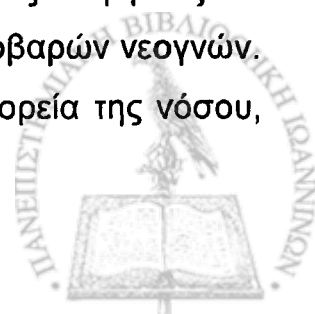
Εικόνα 28 : Σύνδρομο Sjogren

## Ενδοκρινείς αδένες

Δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός μπορεί να προκύψει σε ασθενείς με σκληρόδερμα, εξ αιτίας ίνωσης του θυροειδούς ή λόγω αυτοάνοσης θυροειδίτιδας (Hashimoto). Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι όλοι οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν κάποιου βαθμού ίνωση. Σε ιστολογικό επίπεδο κάποιοι από αυτούς παρουσιάζουν λεμφοκυτταρική διήθηση (200). Υποκλινικά η νόσος του θυροειδούς έχει διαπιστωθεί στο 20% των ασθενών όταν διερευνήθηκαν με μια πιο ευαίσθητη μεθοδολογία (201). Άλλες ενδοκρινοπάθειες εμφανίζονται στο σκληρόδερμα όπως και στο γενικό πληθυσμό.

## Αναπαραγωγή και κύηση

Οι ασθενείς με σκληρόδερμα μπορεί να έχουν πρόβλημα στη σύλληψη και μειωμένη γονιμότητα, συγκρινόμενοι με φυσιολογικούς ασθενείς. Εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτόματης αποβολής αλλά και γέννησης ελλιποβαρών νεογνών. Δε φαίνεται να υπάρχει μια απ' ευθείας δράση της κύησης στην πορεία της νόσου,



αλλά κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επιδεινώνονται οι εκδηλώσεις της νόσου από το γαστρεντερικό σωλήνα, την καρδιά και τους πνεύμονες (202). Υπάρχουν επίσης ενδείξεις για εμφάνιση νεφρικής κρίσης σκληροδέρματος στην κύηση. Για το λόγο αυτό οι εγκυμονούσες πρέπει να παρακολουθούνται στενά από έναν εξειδικευμένο γυναικολόγο, με συχνές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και γενικές εξετάσεις των ούρων.

## Κακοήθεια

Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι ανάλογα με την ηλικία η επίπτωση της κακοήθειας είναι 2,1 φορές αυξημένη σε ασθενείς με σκληρόδερμα σε σχέση με την αναμενόμενη (203,204). Οι τύποι κακοήθειας που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν, τον καρκίνο του πνεύμονα (βρογχοκυψελιδικό και αδenoκαρκίνωμα), το μη μελανωτικό καρκίνωμα του δέρματος και τον καρκίνο του μαστού (203). Αν και υπάρχουν ορισμένες διγνώμιες αναφορικά με τη συνύπαρξη σκληροδέρματος και καρκίνο του μαστού και ενδομητρίου, εν τούτοις υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι ο καρκίνος πνεύμονα εμφανίζεται συχνότερα απ' ότι στο γενικό πληθυσμό. Αυτό πιθανά συσχετίζεται με την παρουσία διάμεσης πνευμονικής νόσου (205). Επίσης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς και αυτοί που έχουν αντισώματα έναντι Τοπο-ίσομεράσης-I έχουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας.



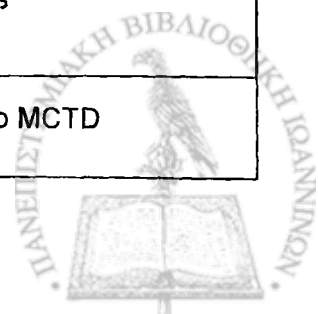
## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Είναι αξιοσημείωτο ότι στους ασθενείς με σκληρόδερμα τα αποτελέσματα των συνήθων εργαστηριακών εξετάσεων είναι φυσιολογικά (206).

Η ταχύτητα καθιζήσεως των ερυθρών (ΤΚΕ) είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη. Αναιμία συνήθως παρατηρείται όταν υπάρχει γαστρεντερική ή νεφρική προσβολή. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία είναι σπάνια. Ήπια υπεργαμσφαιριναιμία (IgG) και ρευματοειδής παράγοντας (RF) ανευρίσκονται στον ορό των ασθενών και ιδιαίτερα σε εκείνους με σύνδρομο επικάλυψης. Σχεδόν σ' όλους τους ασθενείς με σκληρόδερμα ανευρίσκονται στον ορό τους αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA). Στον πίνακα 10 φαίνονται τα διάφορα αυτοαντισώματα που χαρακτηρίζουν το σκληρόδερμα και οι συσχετίσεις αυτών με τις υποομάδες και την προσβολή των οργάνων (207-209). Ωστόσο υπάρχει χαμηλή ευαισθησία οπότε όταν ο ορολογικός έλεγχος που συνήθως αποστέλλεται (ANA, ACA, αντί - Scl-70) είναι αρνητικός, δεν αποκλείεται η νόσος.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 10: Αυτοαντισώματα και κλινικές συσχετίσεις στο σκληρόδερμα

Αυτοαντιγόνα	Υποομάδα	Προσβολή οργάνων
DNA τοποϊσομεράση I (scl-70 ή Topo I)	Διάχυτο	Διάχυτη πνευμονική ίνωση Περιφερική αγγειακή προσβολή
RNA πολυμεράση (I, II και III)	Διάχυτο	Νεφρική προσβολή (πτωχή πρόγνωση) Διάμεση πνευμονική ίνωση (λιγότερο συχνή)
Κεντρομερίδιο (ACA)	Περιορισμένο σύνδρομο CREST	Ασβεστώσεις τηλαγγεικτασίες Πνευμονική υπέρταση (λιγότερο συχνή)
Ινιδίνη (U <sub>3</sub> RNP)		Πνευμονική, καρδιακή και μυϊκή προσβολή
Φωσφοπρωτεΐνη (B <sub>23</sub> )		Πνευμονική υπέρταση
Πρωτεϊνικό σύμπλεγμα (PM - scl)	Σύνδρομο επικάλυψης overlap	Μυοσίτιδα Αρθροπάθεια
Th/ To	Περιορισμένο	Οιδηματώδη δάχτυλα προσβολή λεπτού εντέρου Υποθυρεοειδισμός Αρθροπάθεια (λιγότερο συχνή)
U <sub>1</sub> RNP	Σύνδρομο επικάλυψης Overlap	Overlap σύνδρομο MCTD





## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Βασίζεται στα κλινικά χαρακτηριστικά. Έτσι στο περιορισμένο σκληρόδερμα η βιοψία δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, αν και γίνεται συχνά. Ωστόσο χρειάζεται προσοχή στα εξής σημεία:

-Ποικίλλουν τα ποσοστά σκλήρυνσης του δέρματος με ιδιαίτερη έμφαση στο πρόσωπο και τα χέρια, κυρίως στα αρχικά στάδια.

-Στο διάχυτο σκληρόδερμα η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη επειδή στα αρχικά στάδια δυνατόν να προεξάρχουν οι αρθραλγίες και το οίδημα των μαλακών μορίων και όχι η σκλήρυνση του δέρματος. Άλλες δερματικές εκδηλώσεις, όπως ασβετώσεις, τηλαγγειεκτασίες, βοηθούν για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, αλλά ποικίλλουν ειδικά στην αρχή της νόσου.

### Ενδείξεις εξωδερματικής νόσου

Ο συνδυασμός δερματικής προσβολής και παθολογικών δοκιμασιών που αφορούν άλλα όργανα μπορεί να βοηθήσει τη διάγνωση. Έτσι η διάγνωση του σκληροδέρματος σε ασθενείς με φαινόμενο Raynaud ενισχύεται με την ανεύρεση διαταραχών της κινητικότητας του οισοφάγου (βαριούχο γεύμα).

Γενικά η παρουσία «σκληρυντικού» δέρματος και μιας εκ των ακόλουθων εκδηλώσεων μας ενισχύει τη διάγνωση συστηματικής σκλήρυνσης.

- α) Οξεία έναρξη νεφρικής ανεπάρκειας και αρτηριακής υπέρτασης χωρίς παθολογικά ευρήματα στα ούρα.
- β) Δύσπνοια οφειλόμενη σε διάμεση πνευμονική ίνωση
- γ) Πνευμονική υπέρταση
- δ) Διάρροια με δυσαπορρόφηση



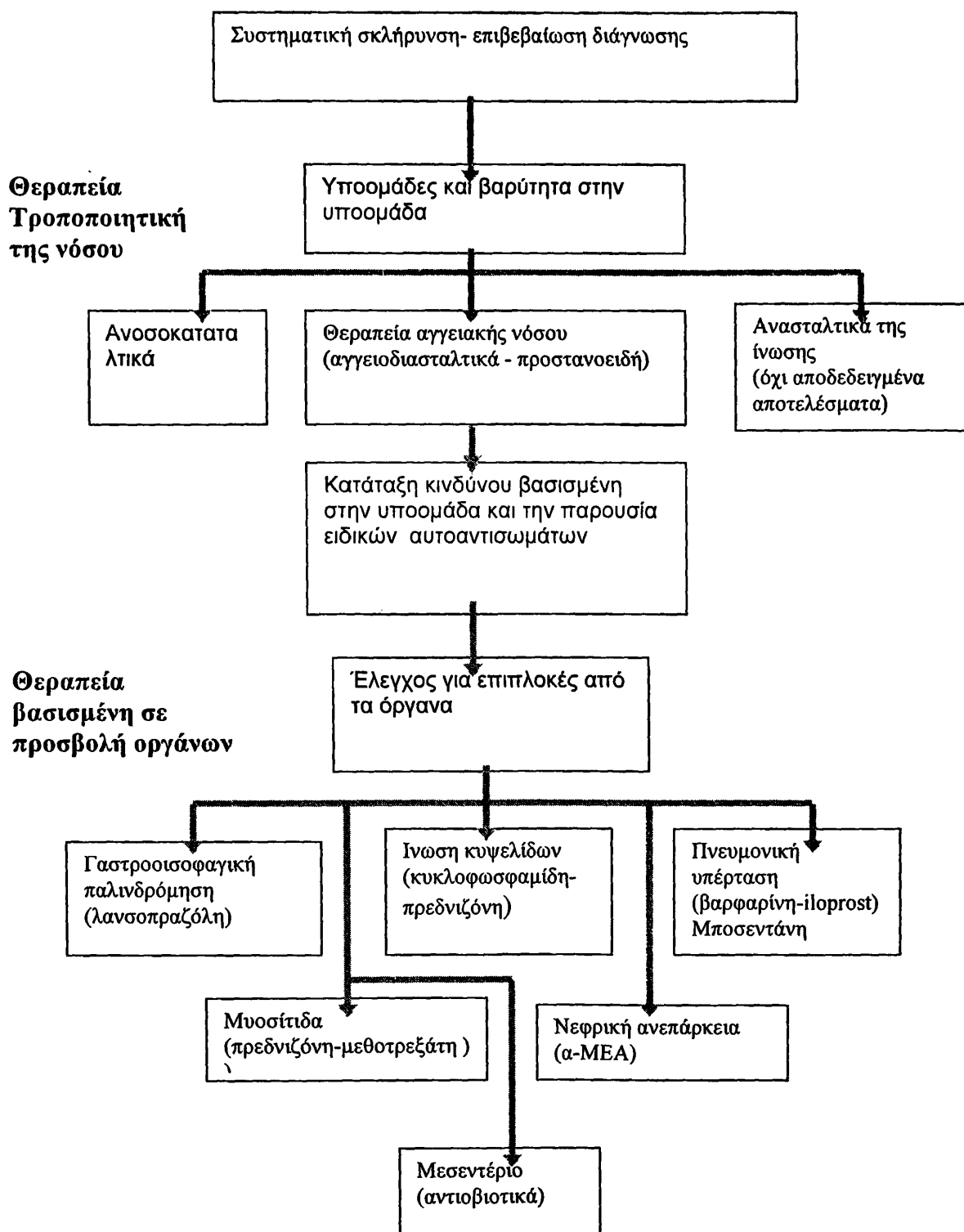
## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρά τη σημαντική πρόοδο των τελευταίων ετών στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου, δεν υπάρχει ικανοποιητική θεραπευτική προσέγγιση και ειδικότερα όταν αυτή αφορά ένα πάσχον όργανο καθοριστικό για την επιβίωση του ασθενούς. Τις περισσότερες φορές βασίζονται στην εμπειρία του θεράποντος ιατρού (210).

Η επιλογή και η εκτίμηση οποιουδήποτε θεραπευτικού σχήματος δεν είναι εύκολη υπόθεση για τους εξής λόγους: α) η πτωχή πρόοδος στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών, β) η ετερογένεια που χαρακτηρίζει την κλινική έκφραση της νόσου και συνεπώς οι θεραπείες θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το όργανο στόχος, γ) η μη ύπαρξη κριτηρίων με τα οποία θα εκτιμάται η ενεργότητα και η σοβαρότητα της νόσου καθώς και η θεραπευτική ανταπόκριση, δ) η σταθερότητα και η βελτίωση της νόσου ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή σ' ορισμένους ασθενείς και ιδιαίτερα σ' αυτούς που πάσχουν από περιορισμένο συστηματικό σκληρόδερμα και ε) η απουσία μεγάλων, τυχαιοποιημένων και ελεγχόμενων μελετών. Η προσπάθεια για την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση, πιστεύεται ότι πρέπει να γίνεται στη δυνητικά αναστρέψιμη φάση της νόσου, εκτιμώντας ταυτόχρονα τη συμμετοχή των κυρίων παθογενετικών μηχανισμών σ' εκείνη τη φάση (σχήμα 15).



Σχήμα 15: Θεραπευτικές στρατηγικές στο συστηματικό σκληρόδερμα



Η ιδανική θεραπεία για τη συστηματική σκλήρυνση απαιτεί:

- 1) Την ακριβή και έγκαιρη διάγνωση έχοντας υπόψη ότι αυτό απαιτεί μια περίοδο παρακολούθησης,
- 2) Την άμεση κατάταξη μετά τη διάγνωση σε υποομάδες ανάλογα και με τη βαρύτητα,
- 3) Την κατάταξη κινδύνου, ανάλογα της βαρύτητας και της υποομάδας,
- 4) Τον έλεγχο για συνηθισμένες και σημαντικές επιπλοκές σηματοδοτώντας την αναγκαιότητα γρήγορης έναρξης θεραπείας και
- 5) Την καλή εκπαίδευση των ασθενών και τη συνολική εκτίμηση

Κλινικοί, ορολογικοί και γενετικοί δείκτες βοηθούν στην διάγνωση ειδικών επιπλοκών (πίνακας 11)

### Πίνακας 11: Κατάταξη κινδύνου στο συστηματικό σκληρόδερμα

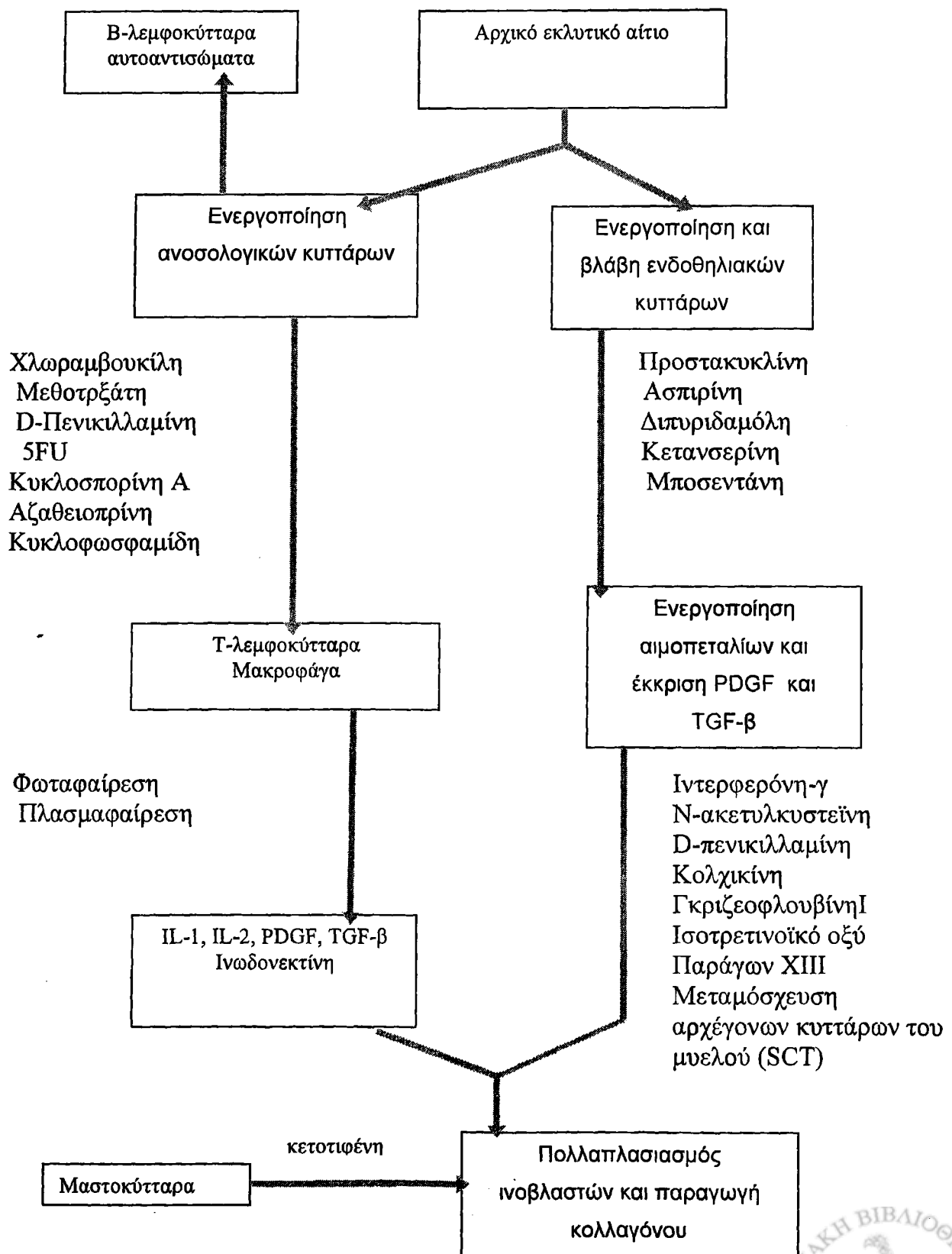
Ορολογικοί δείκτες	Αντισώματα	Κλινική συσχέτιση
	ACA	π.Σ., μεμονομένη πνευμονική υπέρταση
	Τοπο-ίσομεράση-I RNA pol. I,III	διάμεση πνευμονική ίνωση, δ.Σ.Σ.νεφρική κρίση Νεφρική κρίση - δ.Σ.Σ.
	Fibrillarín	Πνευμονική υπέρταση, μυοσίτιδα, καρδιακή νόσος, κακή πρόγνωση
	PM-Scl	Μυοσίτιδα
	U1-RNP	Εκδηλώσεις overlap-νευροπάθεια κρανιακών νεύρων
Γενετικοί δείκτες	HLA-DR52a	Συνδιάζεται με διάμεση πνευμονική νόσο
Κλινικοί δείκτες		<p>Η κατάταξη σε υποομάδες αντιπροσωπεύει μια γρήγορη εκτίμηση του κινδύνου</p> <p>Οι ασθενείς με διάχυτη μορφή είναι πιθανότερο να εκδηλώσουν νεφρική κρίση και πνευμονική ίνωση. Η αγγειακή πνευμονική νόσος φαίνεται να είναι δευτεροπαθής, λόγω ίνωσης</p> <p>Οι ασθενείς με περιορισμένη μορφή εκδηλώνουν σοβαρότερα περιφερικά αγγειακά προβλήματα και είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη μεμονωμένης πνευμονικής υπέρτασης. Η παρουσία anti-RNA πολυμεράσης ή ACA αντισωμάτων φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο συσχέτισης μεταξύ των πνευμονικών και νεφρικών επιπλοκών που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με δ.Σ.Σ.</p>



Είναι γνωστό ότι το ανοσοποιητικό σύστημα συμμετέχει στην παθογένεια της νόσου και μάλιστα στο πρώιμο στάδιο . Διάφοροι υπότοποι από T-λεμφοκύτταρα μπορεί να παρατηρηθούν στους προσβεβλημένους ιστούς κατά τη διάρκεια ποικίλων σταδίων της συστηματικής σκλήρυνσης. Τα CD<sub>4</sub><sup>(+)</sup> λεμφοκύτταρα είναι αυξημένα στο δέρμα, ενώ τα CD<sub>8</sub><sup>(+)</sup> λεμφοκύτταρα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα των ασθενών με διάμεση πνευμονική νόσο στη συστηματική σκλήρυνση. Αντισώματα συμπεριλαμβανομένων των αντί-Τοπο-ισομεράσης-I (sci-70) και των αντικεντρομεριδιακών (ACA), ανιχνεύονται στον ορό αυτών των ασθενών. Αυτά υπαγορεύουν τη συμμετοχή και ενεργοποίηση των πλασματοκυττάρων. Ανοσοτροποποιητικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες (εκλεκτικοί και μη εκλεκτικοί), έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος (210) (σχήμα 16)



**Σχήμα 16 : Παθογένεια του συστηματικού σκληροδέρματος και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου**



## Ανοσοκατασταλτικά

### Κυκλοφωσφαμίδη

Είναι ένας αλκυλιωμένος παράγοντας προερχόμενος από τη μεχλωραιφαμίνη και προκαλεί μια δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού και της λειτουργίας των T και B λεμφοκυττάρων, παρεμβαίνοντας έτσι και στα δυο σκέλη της ανοσολογικής απάντησης (211). Μπορεί ν' αποβεί σημαντικά δραστική εάν χορηγηθεί στα πρώιμα στάδια της διάμεσης πνευμονικής νόσου του σκληροδέρματος (212-214).

Οι περισσότερες μελέτες θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη στόχευαν στην πιθανότητα βελτίωσης της πνευμονικής λειτουργίας. Σε δυο προοπτικές ανοικτές μελέτες (212,213) και σε μια αναδρομική (214), η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης από του στόματος σε συνδυασμό με μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνης), οδήγησε σε αύξηση της FVC, ωστόσο η DLCO παρέμεινε αμετάβλητη(212,213) ή μειώθηκε (214). Επιπρόσθετα χορήγηση διακεκομμένων ενδοφλέβιων ώσεων κυκλοφωσφαμίδης σε πρόσφατες ανοικτές μελέτες, έδειξε μια ευνοϊκή επίδραση όσον αφορά την αναχαίτιση της εξέλιξης προς ινωτική επεξεργασία, αν και τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα (215,216). Σε μια πρόσφατη, ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη με εικονικό φάρμακο μελέτη, υπήρξε σημαντική βελτίωση τόσο της πνευμονικής λειτουργίας, όσο και της επιβίωσης των ασθενών (217).

Με αυτές τις πρόωρα ενθαρρυντικές αποδείξεις για τη χρησιμότητα της κυκλοφωσφαμίδης στη συστηματική σκλήρυνση με διάμεση πνευμονική νόσο, άνοιξε ο δρόμος για την έναρξη μιας νέας μελέτης που συνεχίζεται με τη μορφή της τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής με εικονικό φάρμακο προσχεδιασμένης μελέτης, που εκπονήθηκε και χρηματοδοτήθηκε με τη συμμετοχή πολλών κέντρων από το Εθνικό Ινστιτούτο Πνεύμονος, Καρδιάς και Αίματος και Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας.

### Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη ανταγωνίζεται τη δράση του φυλλικού οξέος. Η ευεργετική επίδραση της έχει αναφερθεί σε καλά σχεδιασμένες μελέτες (218-220). Παρατηρήθηκε βελτίωση στη σκλήρυνση του δέρματος χωρίς επιδείνωση της σπλαχνικής προσβολής. Αρκετές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σ' ασθενείς με συστηματική



σκλήρυνση και είχαν σαν πρωτογενή στόχο τη βελτίωση της σκλήρυνσης του δέρματος (221). Σ' αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκε εκτός από τη βελτίωση στη σκλήρυνση του δέρματος ( 60-70%) και της γενικής κατάστασης των ασθενών, χωρίς περαιτέρω επιδείνωση της σπλαχνικής προσβολής. Θα μπορούσε να πει κανείς ότι ο ρόλος της μεθοτρεξάτης στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης θα πρέπει να αποσαφηνισθεί περαιτέρω.

## **Κυκλοσπορίνη - A**

Η κυκλοσπορίνη-A, η οποία αναστέλλει τη δράση των CD<sub>4</sub><sup>+</sup> λεμφοκυττάρων μέσω της μείωσης της έκκρισης της IL-2, έχει χορηγηθεί σ' ένα περιορισμένο αριθμό ασθενών (222-225). Οι ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση στη σκλήρυνση του δέρματος, αλλά είναι νεφροτοξική και αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης νεφρικής κρίσης του σκληροδέρματος και συνεπώς ο ρόλος της περιορίζεται (222-225).

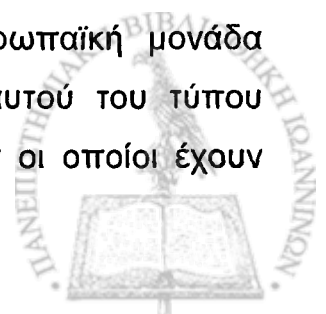
## **Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη**

Η αρχική προσδοκία από μελέτες έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα στην τελική τους αξιολόγηση. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μπορεί να έχει θέση ειδικά όταν συγχρηγείται με μουκοφενολικό οξύ (NMF), σε επιλεγμένο αριθμό ασθενών και στα αρχικά στάδια της διάχυτης μορφής της νόσου (226).

## **Μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων του μυελού (SCT)**

Η μεταμόσχευση των αρχέγονων κυττάρων του μυελού είναι μια εξαιρετικά έγκαιρη, επιθετική και αποδοτική ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Χρησιμοποιείται αυξημένη δόση κυκλοφωσφαμίδης (120mg/kg ή 200mg/kg) και αντιθυμωτική σφαιρίνη παράλληλα με ή χωρίς την ολική ακτινοβολία.

Τα δεδομένα από μια πολυκεντρική ανάλυση παρατήρησης μελετών φάσης I και II, ήταν ικανοποιητικά παρά τις υποτροπές και τους θανάτους σε 41 ασθενείς με πρώιμη νόσο (227,228). (Τα στοιχεία πάρθηκαν από την Ευρωπαϊκή μονάδα μεταμόσχευσης μυελού των οστών ) (229). Αν και η χρήση αυτού του τύπου μεταμόσχευσης πρέπει να προτιμάται σε μια υποομάδα ασθενών οι οποίοι έχουν





πρώιμη διάχυτη συστηματική σκλήρυνση και αναμένεται να έχουν τη χειρότερη πρόβλεψη.

### **Φυταφαίρεση για το διάχυτο σκληρόδερμα**

Μελέτες μη ελεγχόμενες από διάφορα κέντρα, δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα.

### **Κολλαγόνο τύπου I (μποβίνη)**

Η χορήγησή του από του στόματος, βασίστηκε στο γεγονός ότι μπορεί να υπάρχει μια αυτοάνοσου τύπου αντίδραση στο κολλαγόνο στη νόσο, που οδηγεί στην παραγωγή κυτοκινών (230). Υπάρχουν όμως μόνο πειραματικά δεδομένα.

### **Παράγοντες που αναστέλλουν την ίνωση**

#### **D- Πενικιλλαμίνη**

Το πλέον χρησιμοποιούμενο φάρμακο στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης, είναι η D- πενικιλλαμίνη. Ασκεί ανασταλτική δράση στη διαμοριακή διασταυρούμενη σύνθεση των ινιδίων του ώριμου κολλαγόνου. Μελέτες έδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα από τη χορήγηση της (231,232). Παρατηρήθηκε βελτίωση στη σκλήρυνση του δέρματος, μείωση της συχνότητας εμφάνισης σπλαχνικής προσβολής και αύξηση της επιβίωσης όταν χορηγήθηκε σε μέγιστη ημερήσια δόση και επί μακρό χρονικό διάστημα. Αντιθέτως, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε άλλες μελέτες με τη χορήγηση μικρών δόσεων του φαρμάκου (233).

#### **Ιντερφερόνη – γ**

Η ιντερφερόνη-γ παράγεται από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, ενεργοποιεί τα μακροφάγα και αναστέλλει τη σύνθεση του κολλαγόνου από τους



ινοβλάστες *in vitro*, δρώντας στο επίπεδο της μεταγραφής. Μελέτες έδειξαν ότι ενδεχομένως βελτιώνει τη σκλήρυνση του δέρματος, τη δυσκαμψία των αρθρώσεων και τη συσφικτική ικανότητα (232,234,235). Καμία όμως από αυτές τις μελέτες δεν ήταν διπλή-τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο.

### **Ιντερφερόνη – α**

Η ιντερφερόνη-α επίσης χρησιμοποιήθηκε στη συστηματική σκλήρυνση. Σε μια καλά σχεδιασμένη ελεγχόμενη μελέτη δεν έδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα (236) παρ' όλο που τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά σε προηγούμενη μικρή μελέτη (237). Οι ασθενείς μάλιστα που έλαβαν ιντερφερόνη-α εμφάνισαν σημαντικές παρενέργειες και αύξηση της θνητότητας (236).

### **Ρελαξίνη**

Είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται από τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης και η οποία μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην προετοιμασία των δομικών δομών, με αναστολή της σύνθεσης κολλαγόνου έτσι ώστε να είναι προετοιμασμένη η πύελος για τον τοκετό. Αυτή η λειτουργία της ρελαξίνης, προκαλεί ενδιαφέρον για την πιθανή βοήθειά της στη συστηματική σκλήρυνση, ιδιαίτερα σε καταστάσεις που συνοδεύονται από προσβολή του δέρματος. Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη - φάσης II - με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 24 εβδομάδων, έδειξε να βοηθά την ομάδα που ελάμβανε 25mg/kgρ ρελαξίνη αλλά δεν υπήρχε διαφορά όταν η δόση ήταν 100 mg/kgρ (238). Επιπρόσθετα μια μελέτη φάσης III με 239 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν περισσότερο από 10 μήνες δεν έδειξε κανένα αποτέλεσμα.

### **Μινοκυκλίνη**

Έχει υποστηριχθεί, η πιθανότητα να βοηθά τη νόσο, γιατί πέραν της αντιβιοτικής δράσης της έχει και τη δυνατότητα αναστολής των μεταλλοπρωτεϊνάσες (239)



## Παράγοντες που προλαμβάνουν την αγγειακή βλάβη( πίνακας 12)

Η αγγειακή συμμετοχή φαίνεται συχνά στα πρώιμα στάδια της νόσου. Ένα ενεργοποιημένο ανοσοποιητικό σύστημα και μερικά εξωτερικά ερεθίσματα, όπως ψύχος και τραύμα, μπορεί να προκαλέσουν ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα βλάβη του ενδοθηλίου. Μετά την προσβολή ή τη βλάβη του ενδοθηλίου απελευθερώνονται κυτταροκίνες όπως ICAM, ELAM, VEGE, TGF- $\beta$  και ενδοθηλίνη-1. Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, έχουν αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 (240). Έτσι μπορούμε να δούμε αυξημένη παραγωγή και εναπόθεση κολλαγόνου, λόγω ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών.

Συχνότερη εκδήλωση και σε ποσοστό 95% είναι το φαινόμενο Raynaud. Αν και έχουν χορηγηθεί αγγειοδιασταλτικά για την αντιμετώπισή του φαίνεται ότι ο αγγειόσπασμος που συνοδεύει το συστηματικό σκληρόδερμα είναι δυσκολότερα αντιμετωπίσιμος. Η δοσολογία των φαρμακευτικών παραγόντων πρέπει να αυξάνεται σε σύγκριση με την ιδιοπαθή μορφή.

Η ενδοφλέβια χορήγηση προστακυκλίνης ή αναλόγων της (iloprost) φαίνεται αποδοτική αλλά είναι δύσκολο ανεκτή και εμφανίζει υψηλό κόστος (241-243). Επιπρόσθετα ή από του στόματος χορήγησης δεν έδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Μελέτη από την Ευρώπη έδωσε παρήγορα αποτελέσματα για την αντιμετώπιση του ιδιοπαθούς φαινομένου Raynaud, αλλά από την Αμερικανική είχε αρνητικά αποτελέσματα (244). Εκτός του περιφερικού αγγειόσπασμου η χορήγηση προστακυκλίνης φαίνεται ότι επιπρόσθετα βελτιώνει και τη νεφρική αιμάτωση.

Η ασπιρίνη και η διπυριδαμόλη αν και μειώνουν τα επίπεδα της β-θρομβοσφαιρίνης του πλάσματος και εμποδίζουν τις συσσωματώσεις των αιμοπεταλίων (245), εν τούτοις σε καλά σχεδιασμένη και ελεγχόμενη μελέτη δεν αποδείχθηκαν δραστικοί παράγοντες στη θεραπεία της αγγειακής βλάβης (246).

Άλλες δοκιμασμένες θεραπείες περιλαμβάνουν την προβουνόλη, σαν αντιοξειδωτικό παράγοντα (247), τη χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (248), τη χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (λοσαρτάνη) (249)

Μη ενθαρρυντικά ήταν και τα αποτελέσματα από τη χορήγηση της κετανσερίνης σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα (250).



## Πίνακας 12: Θεραπεία των αγγειακών εκδηλώσεων

### 1. Αγγειοδιασταλτικά από το στόμα

α. Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Νιφεδιπίνη  
Νικαρδιπίνη  
Φελοδιπίνη  
Αμλοδιπίνη

β. Εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα της σεροτονίνης 5-HT<sub>2</sub>

Κετανσερίνη

γ. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

Καπτοπρίλη  
Εναλαπρίλη

### 2. Αγγειοδιασταλτικά χορηγούμενα παρεντερικά

Προσταγλαδίνη E1 (Iloprost)

### 3. Αντιαιμοπεταλιακά

Ασπιρίνη  
Διπυριδαμόλη

### 4. Χειρουργική θεραπεία

α. Οσφυϊκή συμπαθεκτομή

β. Δακτυλική συμπαθεκτομή

## Μοριακή θεραπεία

Η υπόθεση ότι η παρουσία κάποιων μορίων μεσολαβητών στην παθογένεια της νόσου, οδήγησε στην προσπάθεια στοχευμένης μοριακής θεραπείας.

## Θεραπεία βασισμένη σε προσβολή οργάνων

### Δέρμα-Υποδόριος ιστός

Η προσβολή του δέρματος είναι παρούσα σ' όλες τις μορφές της νόσου, με εξαίρεση την πολύ αρχόμενη νόσο και την σπάνια υποομάδα «σκληρόδερμα χωρίς σκληρόδερμα».

Παρ' όλα αυτά σπάνια οι δερματικές εκδηλώσεις αποτελούν αιτία για κάποια αγωγή. Συστηματική χορήγηση αντισταμινικών μπορεί να ανακουφίσει από τον κνησμό, που αποτελεί πρώιμη εκδήλωση της διάχυτης μορφής της νόσου.

Άλλες δερματικές εκδηλώσεις είναι τα ασβεστωμένα υποδόρια οζίδια, κυρίως στην περιορισμένη μορφή της. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει, αλλά μπορεί να βοηθήσει η χειρουργική εξαίρεση. Δερματικές εξελκώσεις που δημιουργούνται από πολλούς παράγοντες όπως, ισχαιμία λόγω φαινομένου Raynaud, τροφικά έλκη που συνοδεύονται από δομικές παραμορφώσεις ή υποκείμενες εξελκώσεις, αγγειοπάθεια



μεγάλων αγγείων μπορεί να εμφανισθούν. Δευτεροπαθής επιμόλυνση πρέπει απαραίτητα να θεραπεύεται. Πολλές φορές η δοσολογία των αντιβιοτικών επιβάλλεται να αυξάνεται όταν η περιφερική αιμάτωση είναι ιδιαίτερα διαταραγμένη. Η χρήση αγγεοδιασταλτικών είναι επίσης σημαντική, ειδικά όταν η εξέλκωση συνοδεύεται από αγγειόσπασμο. Καλλυντικές και γαλακτοποιημένες κρέμες καθώς και κηρώδεις επαλείψεις δρουν υποβοηθητικά στη διατήρηση της ελαστικότητας του δέρματος και την αποφυγή τραυμάτων.

Μια άλλη ιδιαίτερη εκδήλωση της νόσου είναι η ανάπτυξη υποδορίων διατεταμένων μικρών αγγείων (τηλαγγειεκτασίες). Παρ' ότι επισυμβαίνουν σαν κύρια εκδήλωση της περιορισμένης μορφής, συχνά εμφανίζονται όψιμα και στη φυσική εξέλιξη της διάχυτης μορφής της νόσου. Αιμορραγίες από βλεννογονικές τηλαγγειεκτασίες μπορεί να αποτελέσουν ένα κλινικό πρόβλημα και απαιτούν μερικές φορές τοπική ριζική θεραπεία, εφ' όσον υποτροπιάσουν. Κοσμητικές φαρμακευτικές ουσίες για την κάλυψη των τηλαγγειεκτασιών του προσώπου μπορούν επιπρόσθετα να βοηθήσουν και την ψυχολογική ισορροπία των ασθενών. Τελευταία η χρήση laser έχει φανεί ότι μπορεί να βοηθήσει.

## **Σπλαχνικές εκδηλώσεις**

Οι σπλαχνικές εκδηλώσεις είναι σημαντικότερες για τη νοσηρότητα και την επιβίωση. Πολλές φορές παρατηρείται στασιμότητα των δερματικών εκδηλώσεων με την πάροδο της νόσου και την εμφανισή τους (2-3 χρόνια από την έναρξη της νόσου).

## **Πνευμονική προσβολή**

Με τη βελτίωση της επιβίωσης από τη νεφρική κρίση σκληροδέρματος, η πνευμονική νόσος (ίνωση και υπέρταση) αποτελεί σήμερα τη συχνότερη αιτία θανάτου της νόσου.

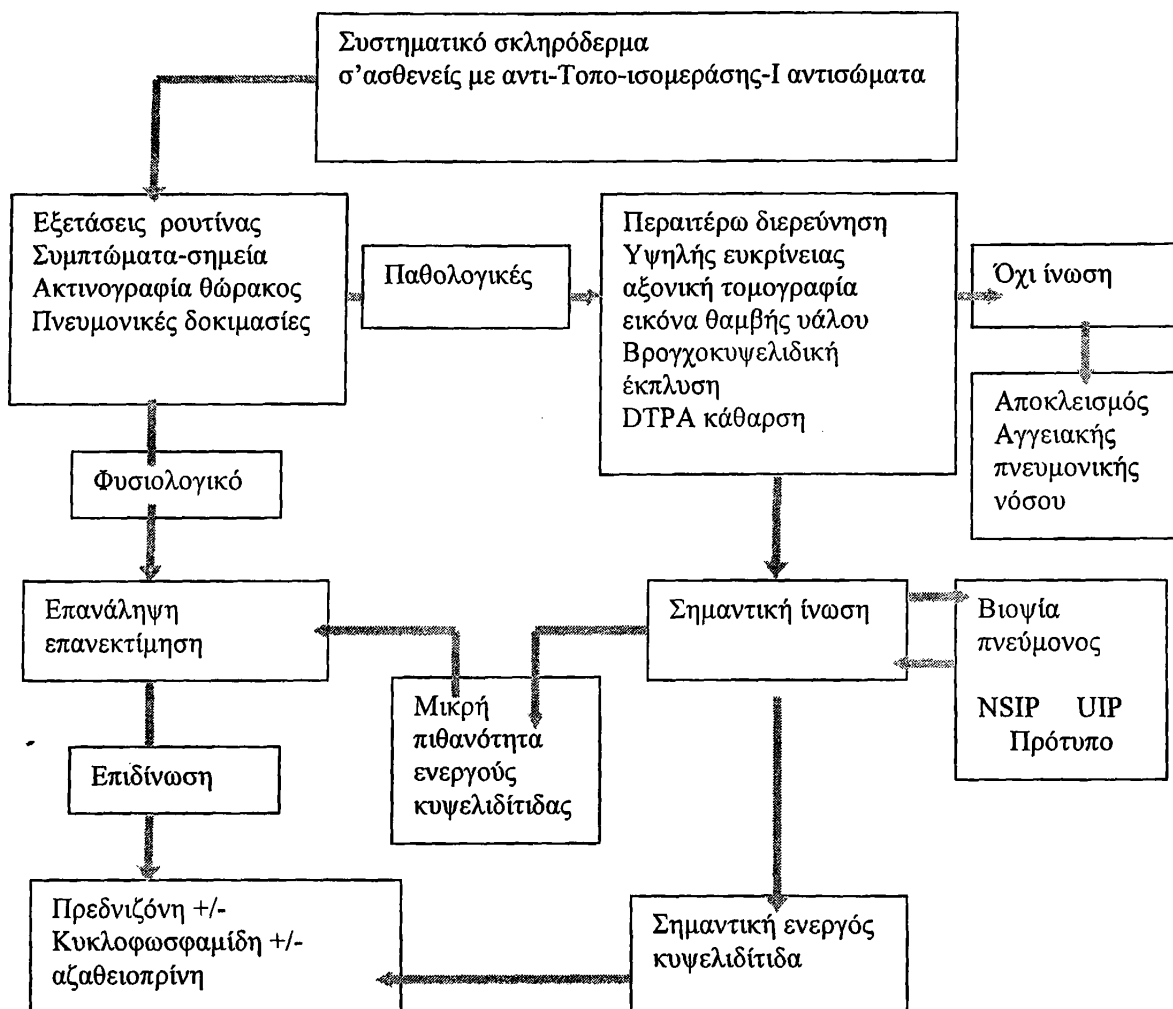
## **Διάμεση πνευμονική νόσος**

Ένας αλγόριθμος στη διερεύνηση και στη θεραπεία της πνευμονικής ίνωσης στο σκληρόδερμα φαίνεται στο σχήμα (σχήμα 17). Όσον αφορά τη θεραπεία, ατυχώς παρά τις διαγνωστικές προόδους, δεν έχει ιδιαίτερα προχωρήσει. Τα



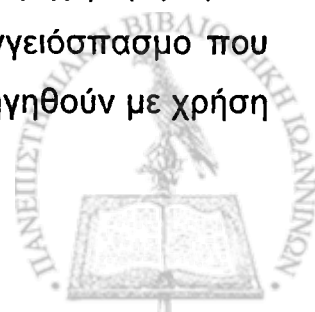
κορτικοστεροειδή και η κυκλοφωσφαμίδη είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή, αφού σε μελέτες έχει δείξει όφελος. Ωστόσο δεν υπάρχουν πολλές μελέτες προσχεδιασμένες και σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

### Σχήμα 17: Θεραπεία πνευμονικής νόσου στο συστηματικό σκληρόδερμα



### Πνευμονική υπέρταση

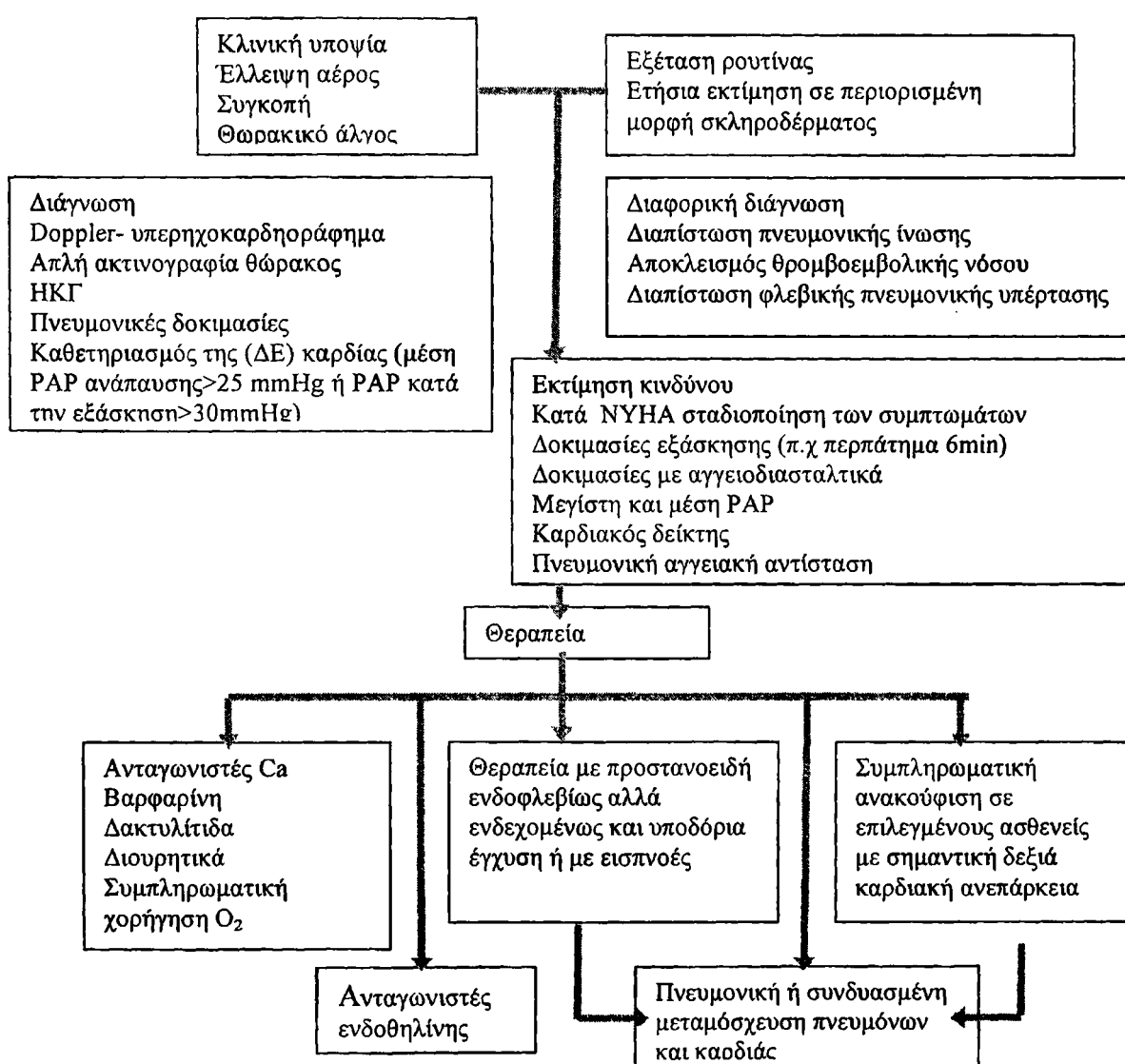
Φαίνεται ιδιαίτερα σημαντικό να διαπιστωθεί η πνευμονική αγγειακή νόσος σήμερα που υπάρχουν εγκεκριμένες θεραπείες, τόσο για την ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση όσο και για εκείνη που συνοδεύει συστηματικές νόσους. Όλοι οι ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονική υπέρταση πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και εφ' όσον ενδείκνυται διουρητικά, συνήθως σπειρονολακτόνη και δακτυλίτιδα. Εάν υπάρχει ένδειξη υποξαιμίας, αρτηριακός κορεσμός < 90% , χορήγηση μικρών δόσεων οξυγόνου σε μακρά διάρκεια, μπορεί να βοηθήσει τον αγγειόσπασμο που συνοδεύει την υποξαιμία. Τυπικά 2 lt O<sub>2</sub>, ανά λεπτό μπορεί να χορηγηθούν με χρήση ρινικού καθετήρα.



Το πρώτο φάρμακο που έδειξε αποτελεσματικότητα σε δυο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, ήταν η προστακυκλίνη. Χορηγήθηκε αρχικά σε μακρά διάρκεια με τη χρήση αντλίας μέσω μόνιμου κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Σχετικά πρόσφατα, άλλοι τρόποι χορήγησης έχουν φανεί ότι βελτιώνουν τα συμπτώματα, όπως υποδόριες ενέσεις και εισπνοές με εναιωρήματα.

Πιο εντυπωσιακά ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης BREATHE-1 με τη χορήγηση μποσεντάνης. Φάνηκε καλά ανεκτή και αποτελεσματική για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης. Ανταγωνίζεται τον υποδοχέα της ενδοθηλίνης-1 καθώς έχει αποδειχθεί ότι η ενδοθηλίνη συμμετέχει καθαρά στην παθογένεια του συστηματικού σκληροδέρματος (σχήμα 18).

**Σχήμα 18:Θεραπεία πνευμονικής υπέρτασης στο συστηματικό σκληρόδερμα**



## Νεφρική προσβολή

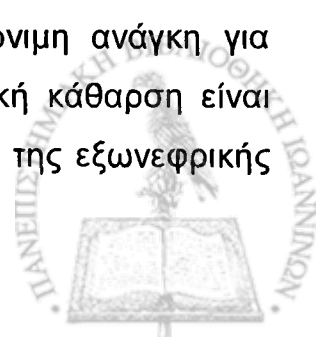
Η πιο συχνή νεφρική προσβολή είναι η νεφρική κρίση σκληροδέρματος, που τυπικά συμβαίνει στη διάχυτη μορφή της νόσου, μέσα στα τρία πρώτα χρόνια της διάγνωσης και συνοδεύεται από κλινική επιδείνωση των δερματικών εκδηλώσεων. Πρόσφατα σε μελέτες έχει φανεί ότι η χρήση κορτικοστεροειδών >20 mg πρεδνιζολόνης, την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική κρίση (251).

Ο ασθενής πρέπει να εκπαιδευτεί στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Πολλές φορές η αρτηριακή πίεση είναι αυξημένη ή πολύ αυξημένη με παράλληλη διαπίστωση αμφιβληστροειδοπάθειας ή άλλων εκδηλώσεων από όργανα στόχος, συμπεριλαμβανομένης της λευκωματουρίας και της αιματουρίας. Αν και η γρήγορη χορήγηση α-MEA σ' όλους της ασθενείς ως μονοθεραπεία και οι άλλες μορφές αντιμετώπισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναμφίβολα βελτιώσει την επιβίωση (252), η πρόγνωση εξακολουθεί να παραμένει φτωχή, με ένα 50% περίπου των ασθενών να εμφανίζει ανάγκη χρόνιας εξωνεφρικής κάθαρσης. Όμως είναι αξιοσημείωτο πως η νεφρική κρίση δεν αποτελεί πια τη συχνότερη αιτία θανάτου στη νόσο.

Τα ισχυρά παρεντερικά αντιυπερτασικά (νιτροπρωσικό νάτριο και λαβετανόλη) πρέπει να αποφεύγονται στη νεφρική κρίση γιατί μπορεί να επιδεινώσουν τη νεφρική νόσο. Τα διουρητικά πρέπει επίσης να αποφεύγονται. Η μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης είναι ιδιαίτερα επιβεβλημένη στην ομάδα των ασθενών που οι δερματικές εκδηλώσεις εμποδίζουν τη σωστή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Τα νεφροτοξικά φάρμακα, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι διερευνήσεις με νεφροτοξικά σκιαγραφικά καλό είναι να αποφεύγονται. Η υπέρταση πρέπει να θεραπεύεται με α-MEA, είχε υποτεθεί ότι η κιντοπρίλη μπορεί να υπερέχει από άλλους παράγοντες.

Υπογλώσσια νιφεδιπίνη και υποδόρια υδραλαζίνη, χορηγούνται όταν ο ασθενής εμφανίζει έμετο. Ενδοφλέβια προστακυκλίνη είναι δυνατόν να βοηθήσει, επειδή δρα άμεσα σε μικροαγγειακό επίπεδο. Συχνή εξέταση γενικής αίματος για την εμφάνιση κυττάρων στο περιφερικό πλακάκι αποκλείει τη μικροαγγειοπάθεια.

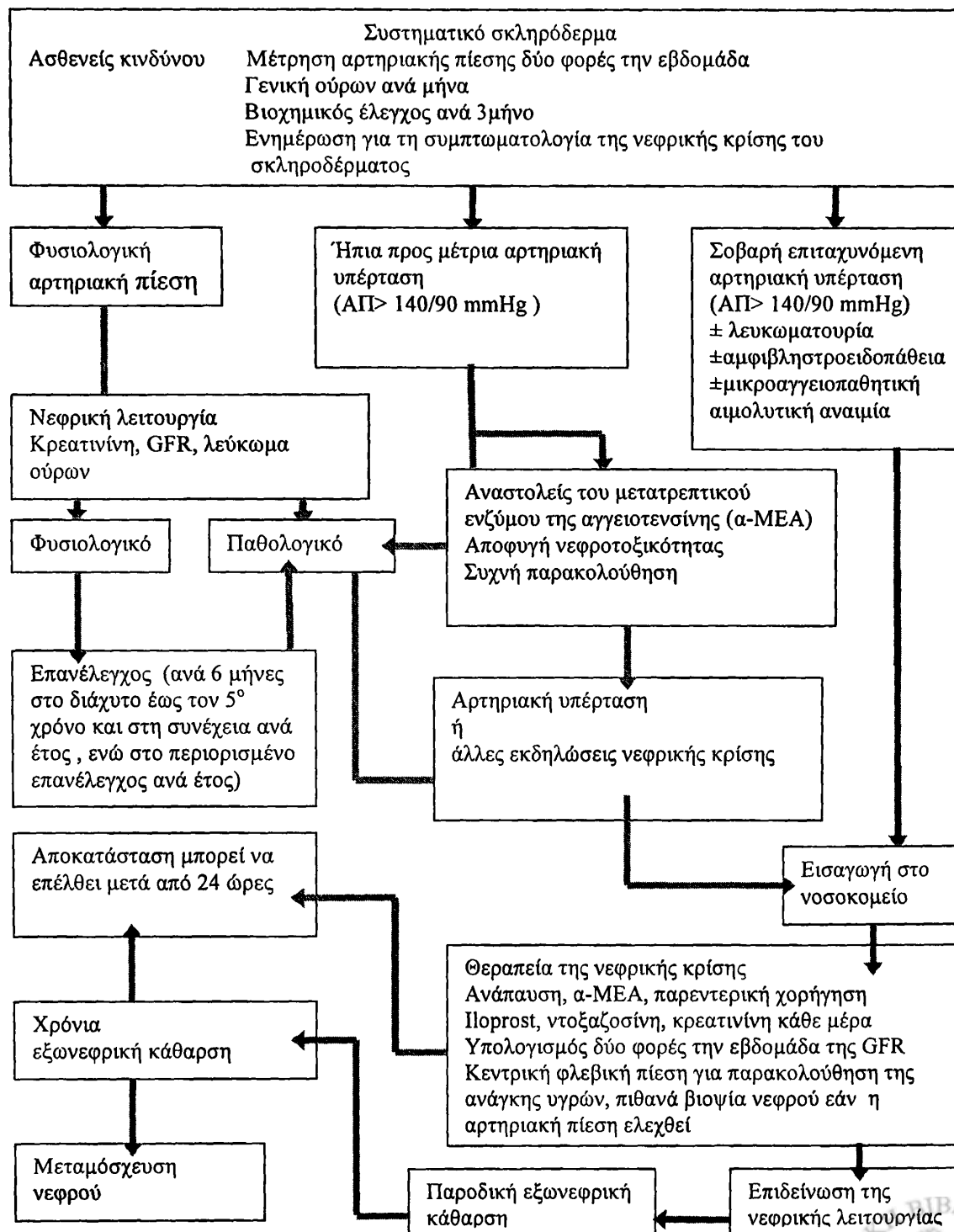
Η νεφρική λειτουργία βελτιώνεται η χρειάζεται παροδική ή μόνιμη ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση (τόσο η αιμοκάθαρση όσο και η περιτοναϊκή κάθαρση είναι αποτελεσματικές. Η βελτίωση πολλές φορές επιτρέπει τη διακοπή της εξωνεφρικής





κάθαρσης μετά από μακρό χρονικό διάστημα. Σε μελέτες έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνεχούς βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας δυο χρόνια μετά την εξωνεφρική κάθαρση. Για τους λόγους αυτούς, η απόφαση για νεφρική μεταμόσχευση πρέπει να παίρνεται προσεχτικά (τα παραπάνω φαίνονται στο σχήμα 19).

**Σχήμα 19:Θεραπεία νεφρικής κρίσης σκληροδέρματος**



## Καρδιακή προσβολή

Η καρδιακή νόσος έχει υποτιμηθεί, αν και είναι σημαντική και απειλητική για τη ζωή. Αυτό σε κάποιο βαθμό αντανακλά τη δυσκολία διαπίστωσης εκδηλώσεων όπως η παροξυσμική αρρυθμία και η καρδιακή ίνωση. Για τους λόγους αυτούς, παρά τις εξελίξεις σ' άλλες επιπλοκές της νόσου, φαίνεται ότι βελτίωση μπορεί να προκύψει, όταν έγκαιρα διαπιστωθεί ο βαθμός προσβολής, η υποομάδα και πιθανά η εθνική ομάδα, που είναι επιρρεπείς για καρδιακή προσβολή. Η ακριβής εκτίμηση του κινδύνου θα γίνει τότε με διαφορετικό τρόπο.

Η θεραπεία των καρδιακών επιπλοκών, βασίζεται σήμερα στις γενικότερες θεραπείες των καρδιακών νοσημάτων. Συνεπώς χορηγούνται αντιαρρυθμικά φάρμακα σε επικίνδυνες αρρυθμίες και επιχειρείται η τοποθέτηση βηματοδότη σε σοβαρές διαταραχές του ρυθμού. Μελέτες έδειξαν ότι ελλείμματα στην αγωγιμότητα αποτελούν την πιο χαρακτηριστική εκδήλωση και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ταχυαρρυθμία από επανείσοδο, μερικές των οποίων, απαντούν σε τοπικές θεραπείες (πίνακας 13).

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές, η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου ή του περικάρδιου και οι διαταραχές του ρυθμού δυνατόν να οδηγήσουν σε θάνατο. Οι ασθενείς με καρδιακή νόσο πρέπει να παρακολουθούνται συγχρόνως από εξειδικευμένο καρδιολόγο με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και την παρέμβαση. Υπάρχει ανάγκη να διαπιστωθούν δείκτες κακής πρόγνωσης.



### Πίνακας 13: Θεραπεία της καρδιακής νόσου στο συστηματικό σκληρόδερμα

Καρδιακή νόσος	Παθολογία	Συχνότητα	Κλινικές εκδηλώσεις	Διάγνωση	Θεραπεία
Αρρυθμίες	Μηχανισμός επανεισόδου ή φλεγμονή	Άγνωστη	Αίσθημα παλμών, Συγκοπή	ΗΚΓ Holter stress test	Μόνο όταν είναι αιμοδυναμικά σημαντική η αρρυθμία
Διαταραχές αγωγιμότητας (ελλείμματα)	Τοπική ίνωση	10% στο ΗΚΓ	Συγκοπή	ΗΚΓ	Πιθανά απαιτούν βηματοδότη
Περικαρδιακή νόσος	Φλεγμονή	10% κλινική 30% στην αυτοψία	Θωρακικό άλγος Δύσπνοια	ΗΚΓ ECHO	NSAID' S Κορτικοστεροειδή Παρακέντιση Παράθυρο
Προσβολή μυοκαρδίου	Μυοκαρδίτιδα  Μυοκαρδιακή ίνωση	Σπάνια  30-50% στη διάχυτη μορφή της νόσου	Καρδιακή ανεπάρκεια Αρρυθμία	ΗΚΓ ECHO Μελέτες με schanning σπινθηρογράφημα και MRI	Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας Ανοσοκατασταλτικά Κορτικοστεροειδή σε μυοκαρδίτιδα

### Γαστρεντερική προσβολή

Είναι ιδιαίτερα συχνή. Διαταραχές παρατηρούνται σ' όλη τη διαδρομή του γαστρεντερικού, με πιο συχνή του οισοφάγου στο 80% των ασθενών.

Για τη θεραπεία, απλές τεχνικές, όπως ανασήκωμα του κρεβατιού, είναι πολλές φορές πιο αποδοτικές από πιο ειδικές θεραπείες. Κλινικά οφέλη έχουν προκύψει από τη χορήγηση αντιόξινων φαρμάκων ή των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPI). Ειδικά οι PPI φαίνονται ιδιαίτερα αποτελεσματικοί και η χρήση τους αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής. Για την οισοφαγίτιδα συνιστούνται πολύ υψηλές δόσεις. Επιπρόσθετα αποτελέσματα έχει η συγχορήγηση σισαπρίλης για τη θεραπεία του οισοφαγικού σπασμού ή των διαταραχών της κινητικότητας του οισοφάγου.

Βακτηριακή επινέμεση του λεπτού εντέρου επισυμβαίνει συχνά στο σκληρόδερμα και η συμπτωματολογία είναι ιδιαίτερα σοβαρή, εξ αιτίας αλλαγών στη δομή και στην κινητικότητά του. Η χορήγηση αντιόξινων και αντιβιοτικών μπορεί να



βοηθήσει ειδικά η χορήγηση των αντιβιοτικών κατά διαστήματα έχει φανεί ιδιαίτερα αποτελεσματική. Πολλές φορές σε υποτροπές της νόσου απαιτείται μόνιμη θεραπεία (Πίνακας 14).

Στη γαστροσκόπηση, η χαρακτηριστική εμφάνιση των φλεβών του άντρου, οδηγεί στον όρο «στόμαχος σαν καρπούζι». Σιδηροπενική αναιμία εξ αιτίας χρόνιας αιμορραγίας είναι εμφανής, αλλά δε λείπουν οι μέλαινες και η αιματέμεση. Η θεραπεία με Laser μπορεί να είναι αποδοτική σ' αυτές τις περιπτώσεις.



**Πίνακας 14: Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος στο συστηματικό σκληρόδερμα**

Περιοχή	Νόσος	Συμπτώματα	Διάγνωση	Θεραπεία
Οισοφάγος	Διαταραχή κινητικότητας	Δυσφαγία	Βαριούχο γεύμα	PPI, μείωση της χορήγησης NSAID' S και των ανταγωνιστών του ασβεστίου
	Σπασμός	Καύσος	Οισοφαγοσκόπηση	Ανασήκωμα του κρεβατιού
	Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση		Μανομετρία	Αποφυγή βραδινών γευμάτων
Στόμαχος	Πάρεσις	Ανορεξία	Ενδοσκόπηση	PPI μετακλοπραμίδη, δομπεριδόνη
	Ελκοπάθεια από NSAID' S	Ναυτία	Βαριούχο γεύμα	
Λεπτό έντερο	Υποκινητικότητα Στάσις εντερικού περιεχομένου	Απώλεια βάρους Αίσθημα κορεσμού Δυσσπορρόφηση Στεατόρροια Αιματηρές διάρροιες Πνευμοπεριτόναιο	Απεικόνιση λεπτού	Αντιβιοτικά Ερυθρομικίνη Δομπεριδόνη Μετακλοπραμίδη από του στόματος Διατροφικά συμπληρώματα Οκτεοτίδη σε χαμηλές δόσεις
	Βακτηριακή επιπέμμεση		Καλλιέργειες	
	Εντεροπάθεια από NSAID' S Ψευδοαπόφραξη		Μικροσκόπηση	
	Εντερική πνευμάτωση		Απλή ακτινογραφία	
Παχύ έντερο	Υποκινησία Ευερέθιστο έντερο Ψευδοαπόφραξη	Εναλλαγές δυσκοιλιότητας με διάρροια Σπάνια διάτρηση Κοιλιακό άλγος Μετεωρισμός	Βαριούχος υποκλισμός Βαριούχος υποκλισμός Απλή ακτινογραφία	Διαιτητική θεραπεία Αντιδιαρροϊκά Λοπεραμίδη Ατιολογική θεραπεία Συντηρητική θεραπεία
Πρωκτός	Προσβολή σφυγκτήρος	Δυσκολία στην αφόδευση	Μανομετρία	Αλοιφές Διήθηση του ιερού νεύρου



## Προσβολή Μυοσκελετικού

Οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν συνήθως αρθραλγίες, αρθρίτιδα και πρωινή δυσκαμψία. Η αρθρίτιδα frank είναι ασυνήθης και κατευθύνει στη διάγνωση ενός overiap συνδρόμου. Στις εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό περιλαμβάνονται, το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, τενοντίτιδες, αβεστώσεις και κριγμός τενόντων κυρίως στις εγγύς φαλαγγικές και αφορά ειδικά τους ασθενείς με διάχυτη μορφή της νόσου. Πρόγραμμα εξάσκησης μπορεί να βοηθήσει.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών πρέπει να αποφεύγεται λόγω των χρονίων επιπλοκών αλλά και της πιθανότητας να οδηγήσουν σε νεφρική κρίση σκληροδέρματος. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAID'S) πρέπει να δίνονται με προσοχή, για την αποφυγή επηρεασμού της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και οισοφαγίτιδας, αν και δε φαίνεται να συμβαίνει σε ασθενείς που λαμβάνουν PPI. Η υπεροχή των ειδικών αναστολέων της κυκλοξυγενάσης , COX-2, σε σύγκριση με τα άλλα μη στεροειδή, τόσο για την αποτελεσματικότητα όσο και για τις επιπλοκές δεν έχει ακόμα αποδειχθεί στο σκληρόδερμα όπως έχει γίνει σ' άλλα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma), localized scleroderma, eosinophilic fasciitis and calcinosis. In: McCarthy DJ, Koopman WJ (Eds). Arthritis and Allied Conditions, 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1253-89, 1989.
2. Gilliard BC: Systemic sclerosis (scleroderma). In: Fauci AS, Brawnwald E, Isselbacher KJ, Wislon JD, Martin JB, (eds). Harrison Principles of Internal Medicine. 14<sup>th</sup> ed New York: Me Graw-Hill Inc, 314: 1888-96, 1998.
3. Seibold JR. Scleroderma. In: Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology, Philadelphia: WB. Saunders; 70: 1215-44, 1989.
4. Rodnan GP, Benedek TG: An historical account of the study of progressive systemic sclerosis. Ann Intern Med 1962, 57: 305-319.
5. Raynaud M: On local asphyxia of the extremities, 1864. London: The New Syn-denham Society, 1888.
6. Goetz RM: Pathology of progressive systemic sclerosis with special reference to changes in the viscera. Clin Proc (S Afr) 1945, 4: 337-342.
7. D' Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. Am J Med 46: 428:40,1969.
8. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 23: 581-90, 1980.
9. Arnett FC, Howard RF, Tan F, Moulds GM, Bias WB, Durban E, et al: Increased prevalence of systemic sclerosis in a native American tribe in Oklahoma: association with an Amerindian HLA haplotype. Arthritis Rheum 1996, 39: 1362-1370.
10. (1)Lopez-Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA et al. Reversal of vascular and renal crisis of scleroderma by oral angiotensin-converting-enzyme blockade. N Engl J Med300: 1417-19, 1979.  
(2)Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). AnnIntern Med 74: 714-21, 1971.



11. Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P: An epidemiologic study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988, 27: 286-290.
12. Hausteil UF, Zeigler V, Zchunke E, Munzberger H, Kopping H: Progressive systemic sclerosis with silicosis in the German Democratic Republic. In: Black CM, Myers AR. eds. *Systemic sclerosis*. New York: Gower 1985:138-142.
13. Michet CJ Jr, Mckenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT: Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985, 60: 105-113.
14. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FA, Nussbaum AI, et al: Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 998-1006.
15. Tamaki T, Mori S, Takehara K: Epidemiologic study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991, 283: 366-371.
16. Medsger TA Jr, Masi AT: Epidemiology of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1971, 74: 714-721.
17. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39:242-244.
18. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB et al. Racial differences in scleroderma among Michigan women (abstract). *Arthritis Rheum* 37: S259, 1994
19. Steen VD, Oddis CV, Conte CG et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997;40:441-445.
20. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB et al. Racial differences in scleroderma among Michigan women (abstract). *Arthritis Rheum* 37: S259, 1994
21. McGregor AR, Watson A, Yunis E et al. Familial clustering of scleroderma spectrum disease. *AmJMed*84: 1023-32, 1988.
22. Soppi E, Lehtonen A, Toivanen A. Familial progressive systemic sclerosis (scleroderma): immunological analysis of two patients and six siblings from a single kindred. *Clin Exp Immunol* 50: 275-82, 1982.
23. Stephens CO, Briggs DC, Whyte J et al. Familial scleroderma-evidence for environmental versus genetic trigger. *Br J Rheumatol* 33: 1131, 1994.
24. Greger RE. Familial progressive systemic sclerosis. *Arch Dermatol* 111: 81-5, 1975.





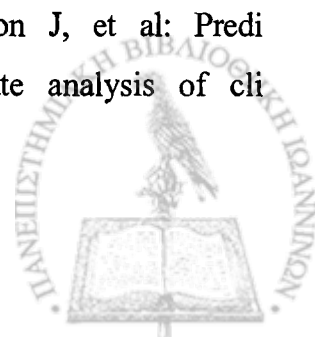
25. Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). *Int Rev Immunol* 1995;12(2-4):107-28.
26. McNeilage LJ, Youngchaiyud U, Whittingham S. Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum* 1989;32(1):54-60
27. Reveille JD, Durban E, Goldstein R, et al. Racial differences in the frequencies of scleroderma-related autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1992;35(2):216-8.
28. McHugh NJ, Whyte J, Arnett FC, et al. Anticentromere antibodies (ACA) in systemic sclerosis patients and their relatives. A serologic and HLA study. *Clin Exp Immunol* 96: 267, 1994.
29. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW et al. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Human Immunol* 42: 35,1995.
30. Reveille JD, Durban E, Macleod St, Clair MJ, et al. Association of aminoacid sequences in the HLA-DQB1 first domain with the antitopoisomerase I autoantibody response in scleroderma (progressive systemic sclerosis). *J Clin Invest* 90: 973,1992.
31. Takeuchi F, Nakano K, Yamada H et al. Association of HLA-DR with progressive systemic sclerosis in Japanese. *J Rheumatol* 21: 857, 1994.
32. Vargas Alarcon G, Granadas J, Ibanez de Kasep G et al. Association of HLA-DR5 (DR11) with systemic sclerosis (scleroderma) in Mexican patients. *Clin Exp Rheumatol* 13:11, 1995.
33. Whiteside TL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. HLA-DP antigen in progressive systemic scleroderma (scleroderma). *J Rheumatol* 10: 128-31,1983.
34. Gladman DD, Kaystone EC, Baron M et al. Increased frequency of HLA-DR5 in scleroderma. *Arthritis Rheum* 24: 854-6, 1981.
35. Langevta, ?, Buskila D, Gladman DD et al. HLA alleles in systemic sclerosis: association with pulmonary hypertension and outcome. *Br J Rheumatol* 31: 609-13,1992.
36. Genth E, Mierau R, Genetzky P et al. Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 33: 657-65,1990.



37. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y et al. The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA Topoisomerase I in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 92: 1296-301, 1993.
38. Whyte J, Artlett C, Harvey G et al. HLA-DQB1 associations with antitopoisomerase I antibodies in patients with systemic sclerosis and their first-degree relatives. United Kingdom Systemic sclerosis Study Group. *J Autoimmun* 7: 509,1994.
39. Briggs D, Vaughan RW, Welsh KI, Myers A et al. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 338: 661-2,1991.
40. (1) Vlachoyiannopoulos PG, Dafni UG, Pakas I, Spyropoulou-Vlachou M, Stauro-pou los-Giokas C, Moutsopoulos HM: Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1\*1104 allele. *Ann Rheum Dis* 2000, 59: 359-367.  
 (2) John P.A. Ioannidis, MD, <sup>abc</sup> Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos, MD <sup>d</sup> Anna-Bettina Haidich, Msc, PhD A et al.: Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data *The American journal of medicine* 2005 118,2-10
41. Maricq HR, Johnson MN, Whetstone CL et al. Capillary abnormalities in polyvinyl chloride production workers. *JAMA* 236: 1368-71, 1976.
42. Erasmus LD. Scleroderma in gold miners on the Witzwatezzand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med* 3: 209-13, 1957.
43. Palestine RF, Millns JL, Spigel GT, et al. Skin manifestations of pentazocine abuse. *J Am Acad Dermatol* 2: 47-55,1980.
44. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, et al. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol* 7: 651-59, 1980.
45. Sanchez-Guerro J, Schur PH, Sargent JS,et al. Silicone breast implants and rheumatic diseases: Clinical, immunologic and epidemiologic studies. *Arthritis Rheum* 37: 158-68, 1994.
46. Haustein UF, Herrmann K: Environmental scleroderma. (Review). *Clin Derm* 1994,12: 467-473..
47. Alonso-Ruiz A, Zea-Mendoza AC, Salazarvanillas JM, et al. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 15: 200-12, 1984.



48. Eason RJ, Tan P, Gow PJ: Progressive systemic sclerosis in Auckland: A ten year review with emphasis on prognostic features. *Aust NZ J Med* 1981,11: 657-662.
49. Lally EV, Jimenez A, Kaplan SR: Progressive Systemic Sclerosis: Mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1988, 18(1): 1-13.
50. Bulpitt K, Clements PJ, Lachenbruch PA, Paulus HE, Peter JB, Agopian MS, et al: Early undifferentiated connective tissue disease. III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). *Ann Intern Med* 1993,118: 602-609.
51. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A: Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol* 1996, 35: 1122-1126.
52. Englert H, Connor H, Small-McMahon J, Chambers P, Davis K, Brooks P: Systemic sclerosis prevalence and mortality in Sydney 1974-88. *Austr NZ J Med* 1999,29: 42-50.
53. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34:403-413.
54. Medsger TA Jr, Masi AT, Rodnan GP et al. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75: 369-376.
55. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43; 2437-2444,
56. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q J Med* 82:139-48, 1992.
57. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, et al. Racial differences in scleroderma among Michigan women (abstract). *Arthritis Rheum* 37: S 259,1994.
58. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 57: 682-86,1998.]
59. Siiman A, Black C, Welsh K. Epidemiology, demographics, genetics. In: Clements P, Furst D, eds. *Systemic sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996:23-49.
60. Wynn J, Fineberg N, Matzer L, Cortada X, Armstrong W, Dillon J, et al: Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features. *Am Heart J* 1985,110:123-127.



61. Eason RJ, Tan P, Gow PJ: Progressive systemic sclerosis in Auckland: A ten year review with emphasis on prognostic features. *Aust NZ J Med* 1981,11: 657-662.
62. Barnett AJ: Scleroderma: progress and course based on a personal series of 118 cases. *Med J Aust* 1978,2:129-134.
63. McCarty GA, Rice JR, Bembe ML, Barada FA Jr: Anticentromere antibody: clinical correlations and association with favorable prognosis in patients with scleroderma variants. *Arthritis Rheum* 1983, 26: 1-7.
64. Nishioka K, Katayama I, Kondo H, Shinkai H, Veki H, Tamaki H, et al: Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis. *Scleroderma Research Committee Japon. J Dermatol* 1996, 23(10): 677-682.
65. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23: 581-90, 1980.
66. Silver RM. Clinical aspects of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 50 (suppl 4): 854-61, 1991.
67. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets, and pathogenesis. *J Rheumatol* 15: 202-5, 1988.
68. Gilliland B. Systemic sclerosis (scleroderma). In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (14th ed), (Fauci, Braunwald, Isselbacher et al Eds). Me Graw-Hill, New York, 1998, 314:1888-1896
69. Le Roy EC, Black C, Fleischmeier R et al. Scleroderma (systemic sclerosis), classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988, 15:202-5
70. Le Roy EC. Systemic sclerosis: A vascular perspective. In: *Rheumatic disease clinics of North America* 1996, 22:675-94
71. Jablonska S, Rodnan GP: Localized forms of scleroderma. *Clin Rheum Dis* 5:215-41, 1979.
72. Seibold JR. Systemic sclerosis: clinical features. *Rheumatology*. First ed. Klippel JH, Dieppe PA (eds) pp 6.8.1.-6.8.14, 1994.
73. Sharp GC, Irving W, Tan E, et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) *Am J Med* 52: 148-59, 1972
74. Steen VA, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000, 133:600-3.



75. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984;27: 645-653.
76. Maricq HR. Widefield capillary microscopy. Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1159-1166.
77. Kinsella MB, Smith EA, Miller K5 et al. Spontaneous production of fibronectin by scleroderma alveolar macrophages. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 577-583.
78. Le Roy EC, Trojanowska M, Smith EA: The pathogenesis of scleroderma (systemic sclerosis SSc). *Clin Exp Rheumatol* 9:173-77, 1991.
79. Portlethwaite AE. Early immune events in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Amer* 16: 125-39, 1990.
80. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 57: 682-86, 1998.
81. Takehara K, Moros Y, Ishibashi Y. Antinuclear antibodies in the relative of patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 112: 23-33, 1985.
82. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis: anticentromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23:617-625.
83. Earnshaw W, Bordwell B, Marino C, Rothfield N. Three human chromosomal autoantigens are recognized by sera from patients with anticentromere antibodies. *J Clin Invest* 1986; 77: 426-430.
84. Hirakata M, Okano Y, Pati U et al. Identification of autoantibodies to RN A polymerase II: occurrence in systemic sclerosis and association with autoantibodies to RNA polymerases I and III. *J Clin Invest* 1993; 91:2665-2672.
85. Mackel AM, DeLustro F, Harper FE, LeRoy EC. Antibodies to collagen in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 522-531.
86. Gabrielli A, Montoni M, Rupoli S, et al. A retrospective study of antibodies against basement membrane antigens (type IV collagen and Laminin) in patients with primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 31: 1432-36, 1988.



87. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Amer* 22; 709-35, 1996.
88. Whiteside TL et al. Suppressor cell function and T-lymphocyte subpopulation in peripheral blood of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 26: 841-47, 1983.
89. White B, Yurovsky W. Oligoclonal expansion of V delta 1 + gamma/delta T-cells in systemic sclerosis patients. *Ann NY Acad Sci* 1995; 756: 382-391.
90. Kahaleh MB, Le Roy EC. Interleukin-2 in scleroderma. Correlation of serum levels with extent of skin involvement and disease duration. *Ann Int Med* 110:446,1989.
91. Davis LS, Oppenheimer-Marks N et al. Fibronectin promotes proliferation of naive and memory T-cells by signaling through both the VLA-4 and VLA-5 integrin molecule. *J Immunol* 145:785-93, 1990
92. Kahaleh MB, LeRoy EC. Interleukin-2 in scleroderma: correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. *Ann Intern Med* 1989; 110: 446-450.
93. Furst DE, Clements PJ, Graze P et al. A syndrome resembling progressive systemic sclerosis after bone marrow transplantation. A model for scleroderma? *Arthritis Rheum* 22: 904, 1979.
94. Jaffee BD, CSaman HN. Chronic graft-versus host disease (GVHD) as a model for scleroderma. I. Description of model systems. *Cell Immunol* 1983; 77:1-12.
95. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 338:1186-91, 1998.
96. Nelson JL. Maternal fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum* 39: 191-4, 1996.
97. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1186 1191.



98. Kraling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology* 1995; 63:48-56.
99. Walker MA, Harley RA, LeRoy EC. Inhibition of fibrosis in TSK mice by blocking mast cell degranulation. *J Rheumatol* 1987; 14:299-301.
100. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22:130-140.
101. Uitto J, Halme J, Hannuksela M et al. Protocollagen proline hydroxylase activity in the skin of normal human subjects and of patients with scleroderma. *Scand J Clin Lab Invest* 1969;23:241-247.
102. Shi-Wen X, Demon CP, McWhirter A et al. Scleroderma lung fibroblasts exhibit elevated and dysregulated type I collagen biosynthesis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1237-1244.
103. LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro: a possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. *J Clin Invest* 1974;54:880-889.
104. Uitto J, Bauer EA, Eisen AZ. Scleroderma: increased biosynthesis of triple helical type I and type III procollagens associated with unaltered expression of collagenase by skin fibroblasts in culture. *J Clin Invest* 1979; 64:921-930.
105. Wiestner M, Krieg T, Horlein D et al. Inhibiting effect of procollagen peptides on collagen biosynthesis in fibroblast cultures, *J Biol Chem* 1979; 254:7016-7023.
106. Jelaska A, Arakawa M, Broketa G, Korn JH. Heterogeneity of collagen synthesis in normal and systemic sclerosis skin fibroblasts: increased proportion of high collagen-producing cells in systemic sclerosis fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1338-1346.
107. Trojanowska M, Wu L, LeRoy EC. Elevated expression of c-myc proto-oncogene in scleroderma fibroblasts. *Oncogene* 1988; 3:477-481.
108. Kahaleh MB, Osborn I, LeRoy EC. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1981;94:482-484.



109. Kahaleh MB, Smith GA, Soma Y, et al. Effect of lymphotoxin and tumor necrosis factor on endothelial and connective tissue cell growth and function. *Clin Immunol Immunopathol* 49: 261-72, 1988.
110. Gruschwitz MS, Hornstein OP, von den Driesch P. Correlation of soluble adhesion molecules in the peripheral blood of scleroderma patients with their in situ expression and with disease activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38:184-189.
111. Cotran RS. New roles for the endothelium in inflammation and immunity. *Am J Pathol* 129: 407-13, 1987.
112. Le Roy EC. Systemic sclerosis: A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Amer* 22: 675-93, 1996.
113. Kahaleh MB, Osborn I, LeRoy EC. Elevated levels of circulating platelet aggregates and beta-thromboglobulin in scleroderma. *Ann Intern Med* 1982; 96:610-613.
114. Bolster MB, Ludwicka A, Sutherland SE et al. Cytokine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:743-751.
115. Goldring MB, Krane SM. Modulation by recombinant interleukin-1 of synthesis of types I and III collagens and associated procollagen mRNA levels in cultured human cells. *J Biol Chem* 1987; 262:16724-16729.
116. Postlethwaite AE, Raghow R, Stricklin GP et al. Modulation of fibroblast functions by interleukin-1: increased steady-state accumulation of type I procollagen messenger RNAs and stimulation of other functions but not chemotaxis by human recombinant interleukin I a and /3. *J Cell Biol* 1988; 106:311-318.
117. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW, Levy LS. Mechanisms of pathogenesis in scleroderma: I. Overproduction of interleukin 6 by fibroblasts cultured from affected skin of patients with scleroderma. *J Rheum* 1992; 19:1202-1211.
118. Suziki H, Takemura H, Yoshizaki K et al. IL-6—anti-IL-6 autoantibody complexes with IL-6 activity in sera from some patients with systemic sclerosis. *J Immunol* 1994; 152:935-942.
119. Southcott AM, Jones KP, Li D, Majumdar S et al. Interleukin-8, differential expression in lone fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1604-1612.





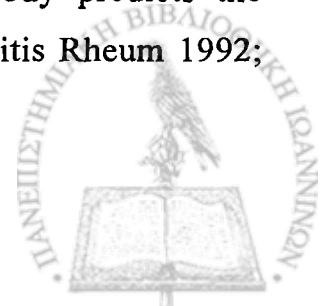
120. Renzoni E, Lympny P, Sestini P et al. Distribution of novel polymorphisms of the interleukin-8 and CXC receptor 1 and 2 genes in systemic sclerosis and cryptogenic fibrosing alveolitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1633-1640.
121. Kurasawa K, Hirose K, Sano H et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 42 : 2455-2463.
122. Yamakage A, Kikucki J, Smith E et al. Selective upregulation of platelet-derived growth factor receptors by transforming growth factor  $\beta$ . *J Exp Med* 1992; 175:1227-1234.
123. Ignatz RA, Massague J. Transforming growth factor beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986; 261:4337-4345.
124. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK et al. Transforming growth factor type  $\beta$ : rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4167-4171.
125. Takehara K, LeRoy EC, Grotendorst GR. TGF- $\beta$  inhibition of endothelial cell proliferation: alteration of EGF binding and EGF-induced growth regulatory (competence) gene expression. *Cell* 1987; 49:415-422.
126. Van Obberghen-Schilling E, Roche NS, Flanders KC et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 positively regulates its own expression in normal and transformed cells. *J Biol Chem* 1988; 263:7741-7746.
127. Ishikawa O, LeRoy EC, Trojanowska M. Mitogenic effect of transforming growth factor  $\beta$ 1 on human fibroblasts involves the induction of platelet derived growth factor receptors. *J Cell Physiol* 1990; 145:181-186.
128. Falanga V, Gerhardt CO, Dasch JR et al. Skin distribution and differential expression of transforming growth factor  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2. *J Dermatol Sci* 1992; 3:131-136.
129. Ludwicka A, Ohba T, Trojanowska M et al. Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor- $\beta$ 1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma. *J Rheumatol* 1995; 22:1876-1883.
130. Vuorio T, Kahari VM, Black C, Vuorio E. Expression of osteonectin, decorin, and transforming growth factor- $\beta$ 1 genes in fibroblasts cultured from patients with systemic sclerosis and morphea. *J Rheumatol* 1991; 18:247-251.



131. Needleman BW, Choi J, Burrows-Mezu A, Fontana JA. Secretion and binding of transforming growth factor  $\beta$  3 by scleroderma and normal dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 650-656.
132. Peltonen J, Kahari L, Jaakola S et al. Evaluation of transforming growth factor  $\beta$  3 and type I procollagen gene expression in fibrotic skin diseases by in situ hybridization. *J Invest Dermatol* 1990; 94:365-371.
133. Gruschwitz M, Muller PU, Sepp N et al. Transcription and expression of transforming growth factor type beta in the skin of progressive systemic sclerosis: a mediator of fibrosis? *J Invest Dermatol* 1990;94:197-203.
134. Sato S, Nagaoka T, Hawesgawa M et al. Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2000; 27:149-154.
135. Abraham DJ, Xu S, Black CM et al. Tumor necrosis factor alpha suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor-beta in normal and scleroderma fibroblasts. *J Biol Chem* 2000; 275:15220-15225.
136. Kahaleh MB, Smith EA, Soma Y, LeRoy EC. Effect of lymphotoxin and tumor necrosis factor on endothelial and connective tissue cell growth and function. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 49:261 -272.
137. Pober JC Effects of tumour necrosis factor and related cytokines on vascular endothelial cells. In: Bock G, Marsh J, eds. *Tumour necrosis factor and related cytotoxins*. New York: John Wiley; 1987: 70-84.
138. Vuorio T, Kahari VM, Black C, Vuorio E. Expression of osteonectin, decorin, and transforming growth factor- $\beta$  1 genes in fibroblasts cultured from patients with systemic sclerosis and morphea. *J Rheumatol* 1991; 18:247-251.
139. Miyazaki Y, Araki K, Vesin C et al. Expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1995; 96:250-259.
140. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992; 35:67-72.



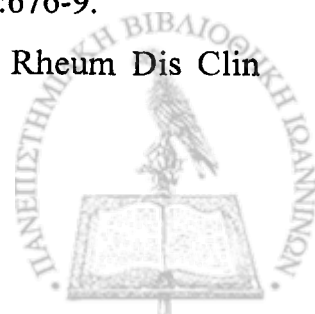
141. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikukuchi K, Takehara K. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 1997; 24:663-665.
142. Kantor TV, Friberg D, Medsger TA Jr et al. Cytokine production and serum levels in systemic sclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 65: 278-285.
143. Grushwitz MS, Albrecht M, Vieth G, Hausteil UF. In situ expression and serum levels of tumor necrosis factor-alpha receptors in patients with early stages of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24:1936-1943.
144. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-415.
145. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin 1. *J Invest Dermatol* 2001; 116:417-425.
146. Kanno K, Hirata Y, Emori T et al. Endothelin and Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1991;90:130-132.
147. Kurihara H, Yoshizumi M, Sugiyama T et al. Transforming growth factor beta 3 stimulates the expression of endothelin mRNA by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159:1435-1440.
148. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 19:1566-70,1992
149. Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom J. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. *J Clin Invest* 1984; 74:1112-1116.
150. Kikuchi K, Kubo M, Kadano T et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139:1049-1051.
151. Morita A, Minami H, Sakakibara N et al. Elevated plasma superoxide dismutase activity in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 1996; 11:196-201.
152. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine* 1980; 59: 393-408.
153. Wigley FM, Wise RA, Miller R et al. Anti-centromere antibody predicts the ischemic loss of digits in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:688-693.



154. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE et al. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10-year follow-up. *Arthritis Rheum* 1994; 37:67-74.
155. Wigley FM, Wise RA, Stevens MB, Newball H. The effect of cold exposure on carbon monoxide diffusing capacity in patients with Raynaud's phenomenon. *Chest* 1982; 81:695-698.
156. Shuck JW, Oetgen WJ, Tesar JT. Pulmonary vascular response during Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1985; 78:221-227.
157. Oddis CV, Eisenbeis CH, Reidbord HE et al. Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjogren's syndrome and the CREST syndrome variant. *J Rheumatol* 1987; 14: 942-948.
158. Steen VD, Medsger TA. In The palpable tendon friction rub. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1146-1151.
159. Olsen NJ, King LE, Park JH. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:783-796.
160. Clements PJ, Furst OE, Campion DS et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum* 1978; 21:62-71.
161. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V et al. Esophageal dysfunction in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2252-2259.
162. Watson M, Hally R, McCue P et al. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:341-346.
163. Whitehead ME, Taitelbaum G, Wigley FM, Schuster MM. Rectosigmoid motility and myoelectric activity in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1989; 96: 428-432.
164. Seibold JR. Systemic sclerosis: clinical features. *Rheumatology*. First ed. Klippel JH, Dieppe PA (eds) pp 6.8.1.-6.8.14, 1994.
165. Silver RM. Clinical problems: the lungs. *Rheum Dis North Amer* 22: 825-40, 1996.
166. Altaian RD, Medsger TA, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 34:403-13, 1991.



167. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 57: 682-86, 1998
168. Gilliard BC: Systemic sclerosis (scleroderma). In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, (eds). *Harrison Principles of Internal Medicine*. 14<sup>th</sup> ed New York: Me Graw-Hill Inc, 314: 1888-96, 1998.
169. D' Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 46: 428:40, 1969.
170. Harrison NK, Myers AR, Corrin R et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 144: 706-13, 1991.
171. Peters-Golden M, Wise RA, Schnieder F et al. Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function in systemic sclerosis. *Medicine* 63: 221-31, 1984.
172. Wells AU, Rubens MB, duBois RM et al. Serial CT in fibrosing alveolitis. Prognostic significance of the initial pattern. *AJR* 161:1159-65, 1993.
173. Chanez P, Lacoste JY, Guillot B et al. Mast cells contribution to the fibrosing alveolitis of the scleroderma lung. *Am Rev Respir Dis* 147: 1497-502, 1993.
174. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1997;16(4):384-90.
175. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, et al. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001 ;28( 11): 2454-9.
176. Catoggio LJ, Bernstein RM, Black CM, et al. Serological markers in progressive systemic sclerosis: clinical correlations. *Ann Rheum Dis* 1983;42(1):23-37.
177. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, et al. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991;338(8768):661-2.
178. Altman RD, Medsger Jr TA, Bloch DA, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991;34:403-13.
179. Hubbard R, Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):676-9.
180. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:841-860.



181. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* 1993; 125:194-203.
182. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS et al. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med* 1985; 79:183-192.
183. Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12:253-258.
184. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25 year experience with 68 cases. *Medicine* 1983; 62: 335-352.
185. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 600-603.
186. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE et al. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10-year follow-up. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 67-74.
187. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1996; 39:1035-1040.
188. Hietaharju A, Jaaskelainen S, Hietarinta M, Frey H., Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis (scleroderma): clinical and neurophysiological evaluation, *Acta Neurol Scand.* 1993 May;87(5):382-7.
189. Friedman SA, Bernstein MS, Kitzmiller JL. Pregnancy complicated by collagen vascular disease, *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1991 Jun;18(2):213-36.
190. McCallum RW., Gastric emptying disorders. Tests and treatments, *Postgrad Med.* 1987 Feb 15;81(3):67-76.
191. Piette WW, Dorsey JK, Foucar E., Clinical and serologic expression of localized scleroderma. Case report and review of the literature., *J Am Acad Dermatol.* 1985 Aug;13(2 Pt 2):342-50.
192. Estey E, Lieberman A, Pinto R, Meltzer M, Ransohoff J. Cerebral arteritis in scleroderma. *Stroke.* 1979 Sep-Oct;10(5):595-7.



193. Ferraccioli G, Di Poi E, Di Gregorio F, Giacomuzzi F, Guerra U. Changes in regional cerebral blood flow after a cold hand test in systemic lupus erythematosus patients with Raynaud's syndrome. *Lancet*. 1999 Dec 18-25;354(9196):2135-6. Comment in: *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):102-3.
194. Serup J, Alsbirk PH. Localized scleroderma 'en coup de sabre' and iridopalpebral atrophy at the same line, *Acta Derm Venereol*. 1983;63(1):75-7.
195. Stone RA, Scheie HG. Periorbital scleroderma associated with heterochromia iridis, *Am J Ophthalmol*. 1980 Dec;90(6):858-61.
196. Suttrop-Schulten MS, Koornneef L. Linear scleroderma associated with ptosis and motility disorders, *Br J Ophthalmol*. 1990 Nov;74(11):694-5.
197. Muci AR, Benoldi D. Linear IgA dermatitis. Presentation of a clinical case, *G Ital Dermatol Venereol*. 1990 Nov;125(11):511-3.
198. Ferry AP, Font RL, Weinberg RS, Boniuk M, Schaffer CL. Nocardial endophthalmitis: report of two cases studied histopathologically, *Br J Ophthalmol*, 1988 Jan;72(1):55-61.
199. Serup J, Serup L, Sjo O. Localized scleroderma 'en coup de sabre' with external eye muscle involvement at the same line. *Clin Exp Dermatol*. 1984 Mar;9(2):196-200.
200. Gordon MB, Klein I, Dekker A et al. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981;95:431-435.
201. Kahl LE, Medsger TA Jr, Klein I. Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1986; 13:103-107.
202. Steen VD. Scleroderma and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:133-147.
203. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:460-464.
204. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76:910-914.
205. Peters-Golden M, Wise R, Hochberg M et al. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1985; 12:1136-1139.
206. Clements PJ. Measuring disease activity and severity in scleroderma. *Curr Opin Rheum* 1995;7:517-521.

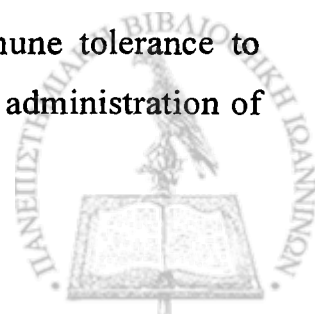


207. Kuwana M., Kaburaki J, Mimori Tef al. Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis . J Clin Invest 1993;91:1399-1404.
208. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1988; 31:196-203.
209. Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillar) in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1992; 35:95-100
210. Steen VD. Systemic sclerosis: Management. Rheumatology 1<sup>st</sup> ed. Klippel JH, Dieppe PA (eds), 1994 pp 6.10.1-6.10.8.
211. Fox DA, McCune WJ. Immunosuppressive drug therapy of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 20: 265-99,1994.
212. Akesson A, Scheja A, Lundin A, et al. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. Arthritis Rheum 37: 729-35, 1994.
213. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednizone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. J Rheumatol 20: 838-44,1993.
214. Steen VD, Lanz JK, Contre C, et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis: a retrospective study. Arthritis Rheum 37: 1290-6,1994.
215. Voral G, Earle L, Jimenez SA, et al. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. J Rheumatol 25: 1325-9,1988.
216. Schnabel A, Reutec M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular disease. Arthritis Rheum 41: 1215-20,1998.
217. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. Arthritis Rheum 1997;40(7):1229-36.
218. van den Hoogen FHJ, Boerbooms AMT, van de Putte LBA, et al. Low dose methotrexate treatment in systemic sclerosis. J Rheumatol 18: 1763-64, 1991.





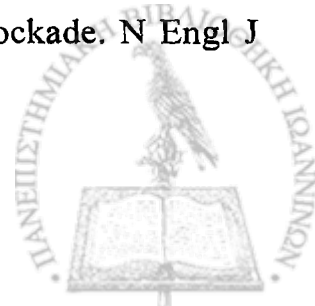
219. Bode BY, Yocum DE, Gall EP, et al. Methotrexate (MTX) in scleroderma: experience in ten patients. *Arthritis Rheum* 33 (suppl): S66, 1990.
220. Seibold JR, McCloskey DA, Furst DE. Pilot trial of methotrexate (MTX) in treatment of early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 37 (suppl):R35, 1994.
221. van den Hoogen FHJ, Boerbooms AMT, Swaak AJG, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 35: 364-72, 1996.
222. Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al. Cyclosporin in systemic sclerosis: Results of a 48 week open study in 10 patients. *Arthritis Rheum* 36: 75-83, 1993.
223. Denton CP, Sewny P, Abdulla A et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin-A. A report of three cases. *Br J Rheumatol* 33:90-2, 1994.
224. Vayssairat M, Baudot N, Boitart C, et al. Cyclosporin therapy for severe systemic sclerosis associated with the anti-Scl-70 autoantibody. *J Am Acad Dermatol* 22:695-6, 1990.
225. Záchariae H, Halkier-Sorensen L, Heickendorff L, et al. Cyclosporin A treatment of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 122: 677-81, 1990.
226. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 84-88.
227. Binks M, Passweg JR, Furst D et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:577-584.
228. Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(6):577-84.
229. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573-1576.
230. McKown KM, Carbone LD, Bustillo J et al. Induction of immune tolerance to human type I collagen in patients with systemic sclerosis by oral administration of bovine type I collagen. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1054-1061.



231. Jimenez SA, Sigal SH. A 15 year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 18: 1496-503, 1991.
232. Vlachoyiannopoulos PG, Tsifetaki N, Dimitriou I, Galaris D, Papiris S, Moutsopoulos HM. Safety and efficacy of recombinant interferon-7 in the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 55: 11-8, 1996.
233. Clements PJ, Furst DE, Wong WK et al. High dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 42: 1194-203, 1999.
234. Freundlich B, Jimenez SA, Steen DV, et al. Treatment of systemic sclerosis with recombinant interferon 7- a phase I/II clinical trial. *Arthritis Rheum* 35: 1134-42, 1992.
235. Hein R, Behr J, Hundgen M, et al. Treatment of systemic sclerosis and 7 interferon. *Br J Dermatol* 126: 496-501, 1992.
236. Black CM, Silman AJ, Herrick AL, et al. Interferon-a does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 42: 299-305, 1999.
237. Stevens W, Vancheeswaran R, Black CM and the UK Systemic Sclerosis Study Group. Alpha interferon-2a (Roferon-A) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: a pilot study. *Br J Rheumatol* 31: 683-9, 1992.
238. Seibold JR, Koran JH, Simons R, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. *Ann Intern Med* 2000; 132: 871-9.
239. Le CH, Morales A, Trentham DE. Minocycline in early diffuse scleroderma. *Lancet* 1998; 352: 1755-1756.
240. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120(5): 1562-9.
241. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.



242. Seibold JR, Wingley FM, Williams J, et al. Multicenter controlled trial of iloprost for Raynaud's phenomenon and digital lesions in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 34 (suppl): S45, 1991.
243. Wingley FM, Seibold JR, Wise RA, et al. Intravenous iloprost treatment for Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 19: 1407-14, 1992.
244. Black CM, Halkier-Sorensen L, Belch JJ et al. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 952-960.
245. Kahaleh MD, Sherer DL, Le Roy EC. Endothelial injury in scleroderma. *J Exp Med* 149: 1326-35, 1979.
246. Beckett VL, Conn DL, Fuster V, et al. Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin. *Arthritis Rheum* 27: 1137-43, 1984.
247. Denton CP, Howell K, Stratton RJ, Black CM. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2000-18:499-502.
248. D'Ziadio M, Denton CP, Smith R et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2646-2655.
249. Veeraraghavan S, Nicholson AG, Wells AU. Lung fibrosis: new classifications and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:500-504.
250. Ortonne JP, Torzuoli C, Dujardin P, et al. Ketanserin in the treatment of systemic sclerosis: a double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 120: 261-6, 1989.
251. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613-1619.
252. Lopez-Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA et al. Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin-converting enzyme blockade. *N Engl J Med* 1979; 300:1417-141.



# **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Η περιγραφή Ελλήνων ασθενών με ΣΣ, σε μια καθορισμένη περιοχή της ΒΔ Ελλάδας, για μια χρονική περίοδο 22 ετών, ώστε να ερευνηθεί η επίπτωση, ο επιπολασμός, η θνητότητα και το ποσοστό επιβίωσης.
- Ο αντίκτυπος της ηλικίας και του φύλου στην κλινική και ορολογική έκφραση της νόσου σε ένα μεγάλο αριθμό μη επιλεγμένων ασθενών με ΣΣ, την περίοδο 1982 – 2002.
- Η εκτίμηση του κεντρικού νευρικού συστήματος των ασθενών με ΣΣ με μαγνητική τομογραφία σε κλασικές ακολουθίες, για βλάβες της λευκής ουσίας και η διερεύνηση της συμβολής της τεχνικής μεταφοράς μαγνήτισης στην ανάδειξη βλαβών της φαιάς και λευκής ουσίας.
- Η μελέτη διαφόρων μορφών ψυχικής καταπόνησης και συνοδών χαρακτηριστικών της προσωπικότητας ασθενών με ΣΣ, αλλά και η διερεύνηση της σχετικής συμβολής συγκεκριμένων χαρακτηριστικών της προσωπικότητας και των κλινικών παραμέτρων της νόσου, στην εμφάνιση διαφόρων μορφών ψυχοπαθολογίας σε αυτούς τους ασθενείς.



# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ, ΑΠΟ ΤΟ 1981 ΩΣ ΤΟ 2002

## Εισαγωγή

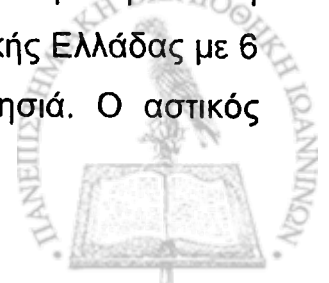
Το συστηματικό σκληρόδερμα (ΣΣ) είναι μια σχετικά σπάνια νόσος του συνδετικού ιστού. Η ακριβής αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη, αν και αρκετοί περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες έχουν προταθεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για το ΣΣ. Περιγραφικές επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες χώρες, υποδεικνύουν σημαντικές τοπικές διαφορές στην εμφάνιση της νόσου. Μελέτες από τη Βόρεια Ευρώπη και την Ιαπωνία δίνουν δείκτες επίπτωσης και επιπολασμού χαμηλότερους από την Αυστραλία και τις ΗΠΑ. Αυτές οι αποκλίσεις, παρόλο που πιθανά σχετίζονται με μεθολογικές διαφορές στον ορισμό και διαπίστωση των περιπτώσεων, υποδεικνύουν διαφορετική επιδεκτικότητα στο ΣΣ, στη βάση μιας διαφορετικής έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα (1,3).

Δεν υπάρχουν πρόσφατα δημοσιευμένες επιδημιολογικές μελέτες πληθυσμού από τη Νότια Ευρώπη και τις χώρες της Μεσογείου. Άλλες επιδημιολογικές μελέτες από τη Νότια Ευρώπη προτείνουν μια σχετικά χαμηλή συχνότητα και ήπια έκφραση άλλων αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων, πιθανά σχετιζόμενες με περιβαλλοντικούς και κοινωνικούς παράγοντες (4-7).

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίπτωσης, του επιπολασμού και των δεικτών θνητότητας και επιβίωσης του σκληροδέρματος (ΣΣ) σε μια καθορισμένη περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας, για μια περίοδο 22 χρόνων. Η μελέτη βασίστηκε σε ένα συστηματικό σύστημα καταγραφής των αυτοάνοσων νοσημάτων στην περιοχή.

## Υλικό και μέθοδοι

Η περιοχή μελέτης έχει πληθυσμό 488,435 κατοίκους σύμφωνα με την εθνική απογραφή του 2001. Αποτελεί καθορισμένη περιοχή της βορειοδυτικής Ελλάδας με 6 νομαρχιακά διαμερίσματα, 4 στην ηπειρωτική χώρα και 2 σε νησιά. Ο αστικός



πληθυσμός αποτελεί το 37% του συνολικού πληθυσμού και διαμένει στις πρωτεύουσες των διαμερισμάτων. Στην περιοχή υπάρχουν δύο ρευματολογικές κλινικές, και οι δύο στα Ιωάννινα, όπου υπάρχει Ιατρική σχολή και Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο και οκτώ ιδιώτες ρευματολόγοι σε 4 από τις 6 πρωτεύουσες των διαμερισμάτων.

Τα περιστατικά καταγράφηκαν στα πλαίσια της συστηματικής καταγραφής των αυτοάνοσων νοσημάτων στην περιοχή. Οι πηγές καταγραφής αφορούσαν: 1) εξω- και ένδο- νοσοκομειακούς ασθενείς που επισκέφτηκαν τη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, καθώς και του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, 2) ασθενείς που επισκέφτηκαν ιδιώτες ρευματολόγους της περιοχής έρευνας. Αυτές οι πηγές αντιπροσωπεύουν όλα τα σημεία όπου ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΣ θα μπορούσαν να απευθυνθούν σε ειδικούς στην περιοχή μελέτης. Οι ασθενείς είτε ήρθαν αμέσως σε επαφή με ρευματολόγο είτε παραπέμφθηκαν από τα 5 κέντρα πρωτοβάθμιας περίθαλψης, τα οποία παρέχουν γενικές υπηρεσίες υγείας στην περιοχή ή από τη δερματολογική κλινική του ΠΓΝΙ, από ιδιώτες δερματολόγους και γιατρούς άλλων ειδικοτήτων (πνευμονολόγους, νεφρολόγους, γαστρεντερολόγους) που ασκούν το επάγγελμα στην περιοχή. Όλοι οι ασθενείς που καταγράφηκαν κατά την περίοδο 1/1/1981 μέχρι 31/12/2002 και ήταν εγκατεστημένοι στην περιοχή μελέτης, συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Ως δείκτης επίπτωσης ορίστηκε κάθε ασθενής με ΣΣ, που διαγνώστηκε πρώτη φορά κατά την περίοδο έρευνας και ήταν μόνιμος κάτοικος στην περιοχή μελέτης για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν τη διάγνωση. Ως δείκτης επιπολασμού ορίστηκε κάθε ασθενής με ΣΣ που ήταν κάτοικος στην περιοχή έρευνας στις 31/12/2002. Ασθενείς που απεβίωσαν κατά την περίοδο μελέτης ή που μετανάστευσαν ή που χάθηκαν από την παρακολούθηση δεν περιελήφθηκαν στους δείκτες επιπολασμού, καθώς υπολογίσαμε τον κορυφαίο επιπολασμό της νόσου για μια καθορισμένη ημερομηνία.

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ελήφθησαν αναδρομικά από τους ιατρικούς φακέλους. Η εκτίμηση προσβολής εσωτερικών οργάνων βασίστηκε σε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα κατά την παρακολούθηση. Συγκεκριμένα, η προσβολή του οισοφάγου πιστοποιήθηκε με μανομετρία, ενδοσκόπηση και βαριούχο γεύμα (8). Η πνευμονική προσβολή εκτιμήθηκε με απλή ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία, Doppler-ηχοκαρδιογράφημα και λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (9). Τέλος η νεφρική



προσβολή εκτιμήθηκε με βάση τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, την κρεατινίνη ορού και τη γενική ούρων (10). Ομάδα ρευματολόγων εκτίμησε όλα τα περιστατικά του ΣΣ με βάση τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Μετά την 31 Δεκεμβρίου του 2002 πραγματοποιήθηκε επικοινωνία με όλους τους καταγεγραμμένους ασθενείς (ή τους συγγενείς τους) προκειμένου να διαπιστωθεί εάν βρίσκονται ακόμη εν ζωή καθώς και εάν εξακολουθούν να διαμένουν στην περιοχή μελέτης. Οι αιτίες και ο ακριβής χρόνος θανάτου επιβεβαιώθηκαν από τα πιστοποιητικά θανάτου στα αντίστοιχα ληξιαρχικά γραφεία. Η επιβίωση υπολογίστηκε από τη στιγμή της πρώτης διάγνωσης έως τις 31 Δεκεμβρίου του 2002 χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan – Meier. Οι καμπύλες επιβίωσης συγκρίθηκαν με τη χρήση του logrank test. Οι λόγοι θνητότητας (SMR) υπολογίστηκαν σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό της περιοχής μελέτης, προτυπωμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης βασίστηκε στα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR), ενώ οι τύποι του ΣΣ στα κριτήρια κατά Leroy (12). Οι ασθενείς με περιορισμένο ΣΣ όπως μορφέα ή ταινιοειδές ΣΣ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι δείκτες επίπτωσης και επιπολασμού υπολογίστηκαν ως αριθμοί περιστατικών ανά  $10^5$  κατοίκους και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) εκτιμήθηκαν με τη χρήση κανονικής κατανομής. Τα πληθυσμιακά στοιχεία βασίστηκαν στις εθνικές απογραφές του 1981, 1991 και 2001.

## Αποτελέσματα

Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΣ που διαγνώστηκαν κατά την περίοδο 1981-2002 στη Βορειοδυτική Ελλάδα αναγράφονται στον πίνακα 1. Συνολικά διαγνώστηκαν 109 περιστατικά ανάμεσα στον πληθυσμό της περιοχής έρευνας. Από αυτά 104 καταγράφηκαν από τις Ρευματολογικές κλινικές και 5 από ιδιώτες ρευματολόγους. Οι γυναίκες αντιπροσωπεύονται με 9 φορές μεγαλύτερο αριθμό ασθενών απ'ότι οι άντρες, καθώς και μικρότερη μέση ηλικία κατά τη διάγνωση.

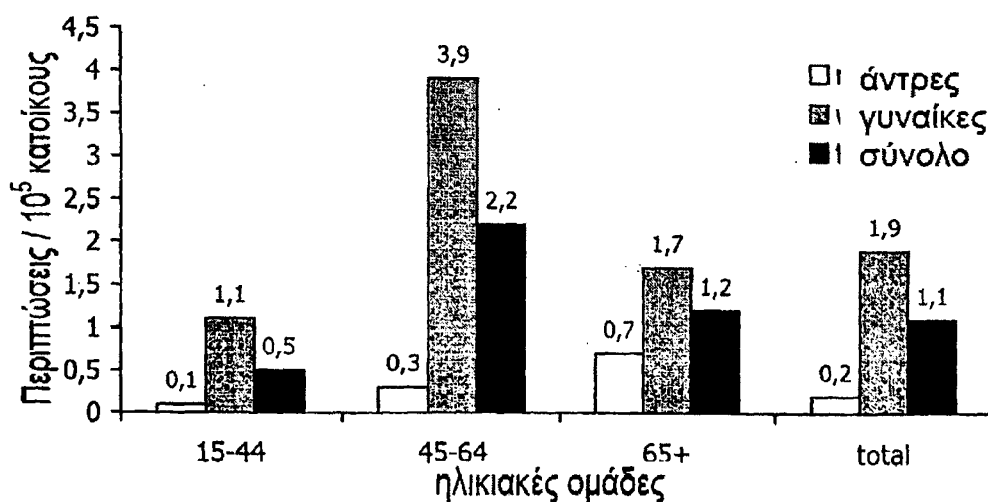




**Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών με ΣΣ που διαγνώστηκαν την περίοδο 1981-2002 στη Βορειοδυτική Ελλάδα**

Συνολικός αριθμός ασθενών	109
Γυναίκες/Άντρες	98/11
Ηλικία διάγνωσης νόσου (έτη) (μέση $\pm$ SD) [εύρος]	50.2 (15.7) [10-81]
Άντρες (μέση ηλικία σε έτη $\pm$ SD)	58.9 (13.5)
Γυναίκες (μέση ηλικία σε έτη $\pm$ SD)	49.2 (15.7)
Προσβολή δέρματος	
Περιορισμένο (%)	82 (75.2)
Διάχυτο N (%)	27 (24.8)
Προσβολή οισοφάγου N (%)	64 (58.7)
Πνευμονική προσβολή N (%)	61 (56.0)
Νεφρική προσβολή N (%)	6 (5.2)

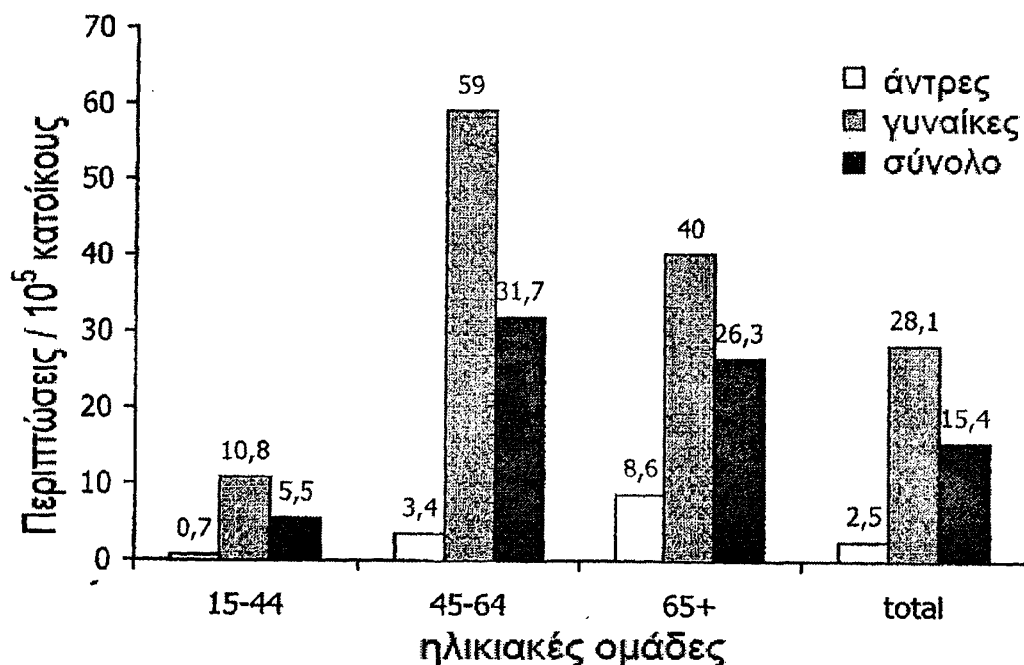
Η εικόνα 1 δείχνει την επίπτωση της νόσου κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης κατά φύλο και ηλικιακή ομάδα (εικόνα 1). Οι δείκτες μέσης ετήσιας επίπτωσης είναι μεγαλύτεροι για την ομάδα ηλικίας 65 ετών και άνω στους άντρες και την ομάδα ηλικίας 45-64 στις γυναίκες. Ο δείκτης μέσης ετήσιας επίπτωσης προτυπωμένος ως προς την ηλικία για τον πληθυσμό ήταν 1.1 (95% CI=0.2-2.0) περιπτώσεις ανά  $10^5$  ενήλικες κατοίκους (2 για τους άντρες και 1.9 για τις γυναίκες).



**Εικόνα 1.** Μέσοι ετήσιοι δείκτες επίπτωσης κατά ηλικία και φύλο του ΣΣ στη Βορειοδυτική Ελλάδα (περιστατικά ανά  $10^5$  κατοίκους για την περίοδο 1981-2002)

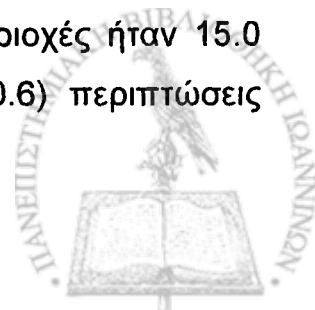


Η εικόνα 2 δείχνει τον επιπολασμό του ΣΣ στο μελετούμενο πληθυσμό στις 31 Δεκεμβρίου 2002. Η κορυφή του επιπολασμού βρίσκεται επίσης στην ομάδα 45-64 ετών μεταξύ γυναικών και σε πιο προχωρημένη ηλικία μεταξύ αντρών. 75 περιπτώσεις ταυτοποιήθηκαν μέχρι 31/12/2002. (εικόνα2) Ο προτυπωμένος ως προς την ηλικία δείκτης επιπολασμού ήταν 15.4 (95% CI=12.0-18.0) περιπτώσεις ανά  $10^5$  κατοίκους (2.5 για τους άντρες και 28.2 για τις γυναίκες).

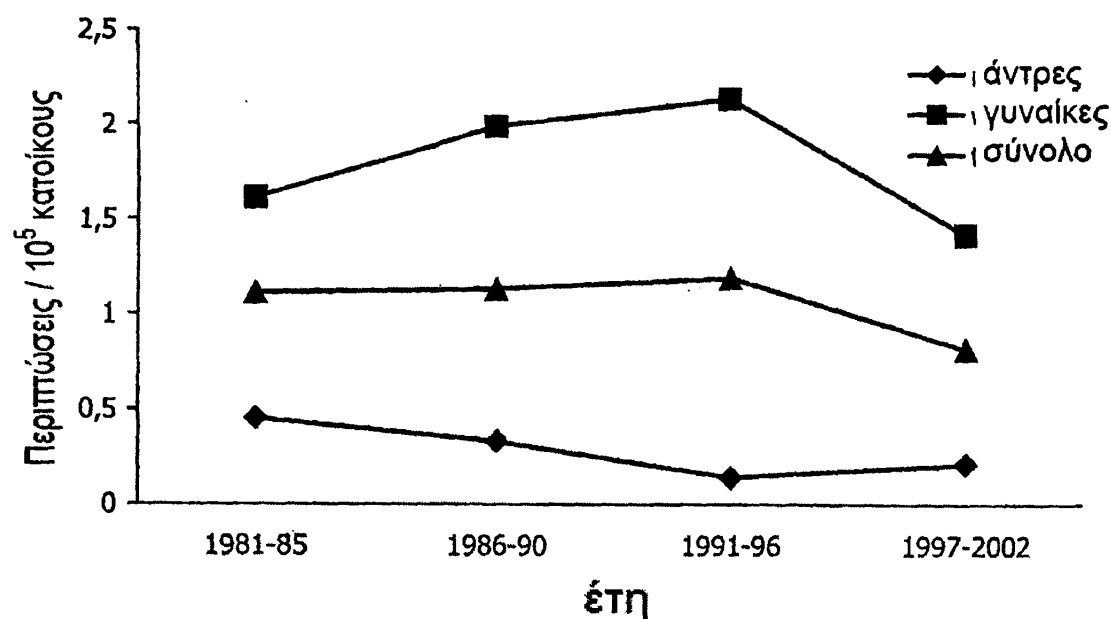


Εικόνα 2. Ειδικοί δείκτες επιπολασμού κατά ηλικία και φύλο του ΣΣ στη Βορειοδυτική Ελλάδα (περιπτώσεις ανά  $10^5$  κατοίκους μέχρι τις 31/12/2003)

Οι συνολικοί δείκτες επιπολασμού δε διέφεραν ανάμεσα στα 6 διαμερίσματα σε στατιστικά σημαντικά επίπεδο. Ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στο διαμέρισμα των Ιωαννίνων όπου βρίσκονται και οι Ρευματολογικές κλινικές (18.8 περιπτώσεις ανά  $10^5$  κατοίκους και 95% CI=14.8-22.8). Ο χαμηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στο διαμέρισμα της Κέρκυρας, νησί στο οποίο βρίσκονται 3 ιδιώτες ρευματολόγοι γιατροί (11.4 περιπτώσεις ανά  $10^5$  κατοίκους και 95% CI = 7.0-15.8). Οι συνολικοί δείκτες επιπολασμού στις αγροτικές περιοχές ήταν 15.0 (95% CI=11.2-18.8) και στις αστικές περιοχές 16.6 (95% CI=12.6-20.6) περιπτώσεις ανά  $10^5$  κατοίκους.



Η εξέλιξη της επίπτωσης του ΣΣ παρουσιάζεται στην εικόνα 3. Υπάρχει ελαφρά μείωση του μέσου ετήσιου δείκτη επίπτωσης κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών της περιόδου μελέτης. Η τάση δεν ήταν καθοδική σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο σύμφωνα με την τάση της  $\chi^2$  στο αναλογικό τεστ.

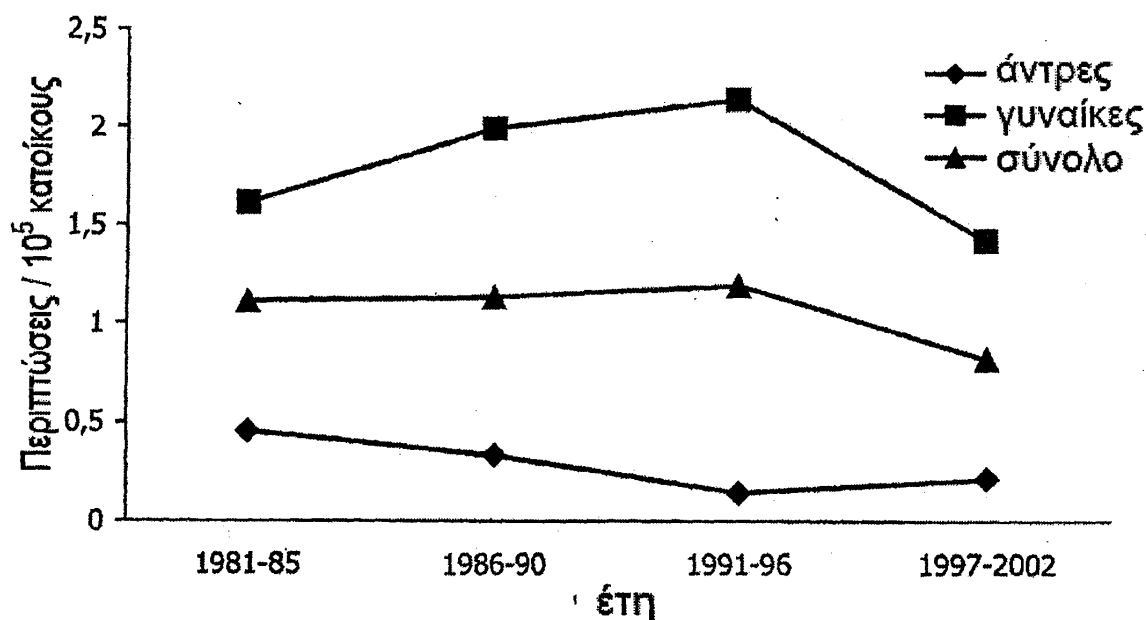


Εικόνα 3. Μέσοι ετήσιοι δείκτες επίπτωσης του ΣΣ για την περίοδο 1981-2002 κατά φύλο και για περίοδο 5ετούς διάρκειας.

Δύο ασθενείς χάθηκαν κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. 36 θάνατοι παρατηρήθηκαν ανάμεσα στους 109 ασθενείς με ΣΣ που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, αντιπροσωπεύοντας ένα δείκτη μέσης ετήσιας θνητότητας 1.5%. Ο Standardized Mortality Rate (SMR) σε σχέση με τον πληθυσμό της περιοχής έρευνας ήταν 2.0% (95% CI 1.2-2.8) (προτυπωμένος ως προς την ηλικία και το φύλο). Ο δείκτης θνητότητας προτυπωμένος ως προς την ηλικία ήταν αξιοσημείωτα μεγαλύτερος στις γυναίκες από τους άντρες (2.3 έναντι 1). Ο δείκτης 5 ετούς επιβίωσης για την συνολική ομάδα των ασθενών με ΣΣ ήταν 83% και ο δείκτης 10ετούς επιβίωσης 70%. Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν υψηλότερα για τους ασθενείς με περιορισμένο ΣΣ απ' ό,τι στους ασθενείς με διάχυτο ΣΣ (εικόνα 4), παρόλο που οι



καμπύλες επιβίωσης δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά (log-rank test :  $p=0.175$ ). Οι κύριες αιτίες θανάτου ήταν η καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια και ο καρκίνος (πίνακας 2)



Εικόνα 4 . Επιβίωση σε έτη ανάμεσα σε ασθενείς με ΣΣ, συνολικά καθώς και αναλυτικά για διάχυτο και περιορισμένο

Πίνακας 2: Πρωτοπαθείς αιτίες θανάτου σε 36 ασθενείς με ΣΣ

Αίτια	Αριθμός ασθενών
Καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια	21
Νεοπλασία	4
Στεφανιαία Νόσος	3
Αγγειακή εγκεφαλική νόσος	3
Νεφρική ανεπάρκεια	2
Λοίμωξη	1
Άγνωστη	2



## Συζήτηση

Επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν σε διάφορες χώρες δείχνουν σημαντική γεωγραφική ποικιλομορφία στην εμφάνιση του ΣΣ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης οι δείκτες επίπτωσης και επιπολασμού στη μελετούμενη περιοχή είναι χαμηλότεροι εκείνων των ΗΠΑ και της Αυστραλίας και υψηλότεροι των χωρών της Βόρειας Ευρώπης και της Ιαπωνίας (πίνακας 3) (13-22)

**Πίνακας 3: Δείκτες επίπτωσης και επιπολασμού για το ΣΣ σε μελέτες μετά το 1980**

Μελέτη	Περίοδος παρατήρησης	Χώρα	Επιπολασμός (per 10 <sup>5</sup> )	Επίπτωση (per 10 <sup>5</sup> )
Maricq et al (16)	1985	ΗΠΑ	26.6	-
Mayes et al (22)	1989-1991	ΗΠΑ	24.0	1.9
Chandran et al (18)	1993	Αυστραλία	20.8	-
Thompson et al (21)	-	ΗΠΑ	7.1-28.0	-
Geirsson et al (19)	1975-1990	Ισλανδία	7.1	.4
Silman et al (15)	1985-1986	Βρετανία	3.1	.4
Valter et al (20)	-	Εσθονία	35.0	-
Tamaki et al (17)	1988	Ιαπωνία	3.8	-
Alamanos et al (παρούσα μελέτη)	1981-2002	Ελλάδα	15.4	1.1

Ωστόσο οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για να επιβεβαιώσουν τις περιπτώσεις διαφέρουν μεταξύ των μελετών. Στη μελέτη του Steen και συνεργατών οι περιπτώσεις καθορίστηκαν με τη χρήση ιατρικών φακέλων από όλα τα νοσοκομεία Allegheny County (13). Ο Maricq και οι συνεργάτες καθόρισαν τον επιπολασμό στο φάσμα διαταραχών του ΣΣ σε ένα τυχαίο δείγμα 6.998 υπηκόων από το γενικό πληθυσμό της Νότια Καρολίνας (16). Στη μελέτη του Mayes και συνεργατών διεξήχθη απογραφή των περιστατικών ΣΣ για την περίοδο 1989-1991 στην περιοχή του Ντιτρόιτ με τη χρήση πολλαπλών πηγών για την ταυτοποίηση των περιπτώσεων. Οι



διαγνώσεις επιβεβαιώθηκαν με ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων και χρησιμοποιήθηκε capture-recapture ανάλυση για να εκτιμηθεί ο συνολικός πληθυσμός με ΣΣ. Ο Silman και οι συνεργάτες χρησιμοποίησαν 7 διαφορετικές πηγές για να συλλέξουν περιπτώσεις σε μια καθορισμένη περιοχή της Αγγλίας (15). Ο Tamaki και οι συνεργάτες ταυτοποίησαν περιπτώσεις ΣΣ στο Τόκιο με τη χρήση φακέλων ασθενών που είχαν κάνει αίτηση να λάβουν δωρεάν υπηρεσίες υγείας για ανίατες ασθένειες (17). Η μελέτη Geirsson και συνεργατών πραγματοποιήθηκε με ηλεκτρονική έρευνα σε εγγεγραμμένους σε όλα τα νοσοκομεία και τις κλινικές και σε αρχεία καταγραφής θανάτων και με προσωπική συνεννόηση με γιατρούς στην Ισλανδία (19). Στη μελέτη Chandram και συνεργατών ανασκοπήθηκαν εξωτερικοί ασθενείς και διαγνωστικά κριτήρια εξόδου από 5 κύρια εκπαιδευτικά νοσοκομεία της Νότιας Αυστραλίας για να καθιερωθεί ο δείκτης επιπολασμού στην περιοχή (18). Στη μελέτη μας, χρησιμοποιήσαμε ένα σύστημα καταγραφής βασισμένο στις ρευματολογικές κλινικές και τους ιδιώτες ρευματολόγους της περιοχής.

Εθνικές και φυλετικές διαφορές πιθανόν επηρεάζουν την εμφάνιση της νόσου (22). Επιπλέον εθνικές διαφορές σχετιζόμενες με το HLA σύστημα ιστοσυμβατότητας έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με ειδικά αυτοαντισώματα (1,23,24). Ωστόσο ο πληθυσμός στην περιοχή της μελέτης είναι ένας σχετικά ομοιογενής πληθυσμός λευκών ατόμων και οι παράγοντες αυτοί είναι απίθανο να εξηγούν όλες τις διαφορές που παρατηρούνται στην εμφάνιση του ΣΣ μεταξύ των διαφόρων χωρών (1,23,24). Η αναλογία της επίπτωσης στα δύο φύλα ήταν 9:1. Αυτή η αναλογία ποικίλει σημαντικά μεταξύ άλλων πληθυσμιακών μελετών από 3:1 έως 14:1. Οι μελέτες με υψηλότερο δείκτη επίπτωσης και επιπολασμού ΣΣ τείνουν να έχουν χαμηλότερη αναλογία γυναικών : αντρών . Η κορυφαία επίπτωση και επιπολασμός της νόσου βρέθηκε στις ηλικίες 45-65 στην παρούσα μελέτη. Αυτό ταιριάζει με τα ευρήματα άλλων μελετών και σχετίζεται με την υπεροχή των περιπτώσεων γυναικών οι οποίες παρουσιάζουν μια χαρακτηριστική κορύφωση σε αυτές τις ηλικίες (13-22).

Οι ασθενείς με ΣΣ στη Βορειοδυτική Ελλάδα έχουν παρόμοιο ποσοστό επιβίωσης συγκριτικά με σειρές ασθενών από άλλες χώρες. Ο SMR καταδεικνύει δύο φορές υψηλότερη θνητότητα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό στην περιοχή μελέτης. Αυτή η αυξημένη θνητότητα παρατηρήθηκε μεταξύ γυναικών, αλλά όχι μεταξύ αντρών. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΣΣ έχουν μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και στα δύο φύλα. Οι SMRs που



παρατηρήθηκαν σ'αυτές τις μελέτες ήταν υψηλότερες από τη δική μας (μεταξύ 3 και 4.5 ) (14, 24-27).

Η αυξημένη θνητότητα των ασθενών με ΣΣ έχει αποδοθεί σε μια αύξηση των σχετιζόμενων και μη σχετιζόμενων με ΣΣ αιτιών θανάτου. Είναι πιθανό ότι η μη σχετιζόμενη θνητότητα σχετίζεται εμμέσως με το ΣΣ, καθώς η νόσος θα μπορούσε να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα για άλλες παθήσεις. Στην παρούσα μελέτη οι αιτίες θανάτου άμεσα σχετιζόμενες με το ΣΣ ήταν κυρίως καρδιοαναπνευστικές και νεφρικές παθήσεις, ενώ οι αιτίες θανάτου που δεν σχετίζονταν άμεσα με το ΣΣ ήταν ο καρκίνος και οι αγγειακές παθήσεις. Άλλες μελέτες δείχνουν επίσης αυξημένη συχνότητα κακοηθειών και μακροαγγειακών παθήσεων μεταξύ ασθενών με ΣΣ (25, 27-29).

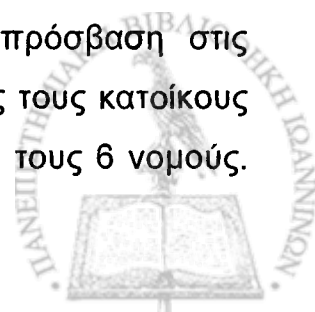
Μία ελαφρά μείωση της εμφάνισης ΣΣ παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη τάση στο χρόνο της νόσου. Μελέτες από τις ΗΠΑ καταδεικνύουν σημαντική αύξηση στην εμφάνιση της νόσου μεταξύ 1950-1980 και μια αξιοσημείωτη σταθερότητα πιο πρόσφατα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα κριτήρια κατάταξης δεν είχαν καθιερωθεί πριν το 1980 θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι η αυξημένη τάση που παρατηρήθηκε πριν το 1980 σχετιζόταν με ανεπαρκή επιβεβαίωση στις προηγούμενες μελέτες (1,3). Η ελαφρά πτώση που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας τα τελευταία χρόνια θα μπορούσε εν μέρει να εξηγηθεί από την καθυστέρηση μεταξύ της διάγνωσης και της παραπομπής σε Ρευματολόγο.

Σ' αυτή τη μελέτη δεν πιστεύουμε ότι η μειούμενη πτώση του ΣΣ με το χρόνο σχετιζόταν με ανεπαρκή επιβεβαίωση στη διάρκεια των τελευταίων ετών. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι επιδημιολογικές μελέτες βασιζόμενες στο ίδιο σύστημα καταγραφής δείχνουν αύξηση ή σταθερότητα στην επίπτωση άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων με το χρόνο στη Βορειοδυτική Ελλάδα (4,6,7). Είναι δύσκολο να εξηγηθεί αυτή η τάση, καθώς οι παράγοντες κινδύνου δεν είναι καλά γνωστοί. Διάφοροι περιβαλλοντικοί και επαγγελματικοί παράγοντες ίσως σχετίζονται με το ΣΣ, αλλά ο ρόλος τους παραμένει ακόμη αβέβαιος. Από την άλλη μεριά διαιτητικοί παράγοντες όπως το λάδι ελιάς και η κατανάλωση ψαριών ή ακόμη και η μεσογειακή διαίτα μπορεί να είναι προστατευτικοί για την εμφάνιση της νόσου. Αυτό μπορεί επίσης να εξηγήσει τη διαφορετική έκφραση της νόσου στους ασθενείς μας , ιδιαίτερα τη χαμηλή συχνότητα νεφρικής προσβολής (30). Επιπλέον η έκθεση στον ήλιο και η



υπεριώδης ακτινοβολία ίσως έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες (31). Τέλος, οι ηπιότερες κλιματολογικές συνθήκες στην περιοχή της Μεσογείου θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες από εκείνους των ΗΠΑ και των χωρών της Βόρειας Ευρώπης. Ωστόσο, ο ρόλος των παραπάνω παραγόντων παραμένει ακόμη αβέβαιος. Επιπλέον, η μελέτη της έκθεσης αυτού του πληθυσμού σε επαγγελματικούς και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι απαραίτητη για να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτισή τους με τη σχετικά χαμηλή συχνότητα και τη μειούμενη τάση της επίπτωσης του ΣΣ σ' αυτή την περιοχή.

Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήσαμε διάφορες πηγές για την επιβεβαίωση των περιπτώσεων στα πλαίσια ενός συστήματος καταγραφής, ώστε να μειωθεί η ενδεχόμενη υποτίμηση των περιπτώσεων ΣΣ και να αποφευχθεί η προκατάληψη. Η καθιέρωση βάσεων καταγραφής θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ο καταλληλότερος τρόπος για να μελετηθεί η περιγραφική επιδημιολογία του σκληροδέρματος (32). Ωστόσο, είναι πιθανό ότι ένας μικρός αριθμός ασθενών με ΣΣ έχουν διαφύγει από το σύστημα καταγραφής. Ένας αριθμός ασθενών θα μπορούσε να παραμένει αδιάγνωστος, κυρίως στις αγροτικές περιοχές, όπου οι υπηρεσίες υγείας είναι λιγότερο ανεπτυγμένες σε σχέση με τις αστικές περιοχές. Αυτό θα μπορούσε να αληθεύει κυρίως για τις πιο ήπιες περιπτώσεις της νόσου. Ένας μικρός αριθμός ηπιότερων περιπτώσεων ΣΣ ίσως έχουν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί από γιατρούς άλλων ειδικοτήτων. Λάθος ταξινόμηση κάποιων περιπτώσεων θα μπορούσε επίσης να είναι παράγοντας υποτίμησης. Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι ο δείκτης επιπολασμού κυμαινόταν μεταξύ 11 και 19 περιπτώσεις ανά  $10^5$  κατοίκους στα 6 νομαρχιακά διαμερίσματα που μελετήθηκαν. Μεγαλύτερος δείκτης παρατηρήθηκε στο νομό Ιωαννίνων όπου βρίσκονται οι δύο ρευματολογικές κλινικές και αυτό θα μπορούσε να σημαίνει σχετικά φτωχότερη διάγνωση περιπτώσεων ΣΣ στα άλλα νομαρχιακά διαμερίσματα που μελετήθηκαν. Ωστόσο ο χαμηλότερος δείκτης παρατηρήθηκε σε ένα νομό όπου ιδιωτεύουν 3 ρευματολόγοι, ενώ οι δύο νομοί όπου δεν υπήρχαν καθόλου ρευματολόγοι είχαν ενδιάμεσους δείκτες επιπολασμού. Επιπλέον, οι δείκτες επιπολασμού ήταν παρόμοιοι στις αγροτικές και αστικές περιοχές και οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των νομών δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Από την άλλη πλευρά, αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόσβαση στις ρευματολογικές κλινικές της περιοχής είναι σχετικά εύκολη για όλους τους κατοίκους της περιοχής μελέτης και ιδιώτες ρευματολόγοι υπάρχουν σε 4 από τους 6 νομούς.





Ασθενείς αρχικά διαγνωσμένοι από άλλες ειδικότητες συνήθως παραπέπονται σ' ένα ρευματολόγο της περιοχής και γενικά στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο. Είναι μάλλον απίθανο ασθενείς που διαμένουν στην περιοχή μελέτης να αναζητήσαν ιατρική φροντίδα πέρα από αυτές τις πηγές. Ως εκ τούτου δεν περιμένουμε σημαντική υποτίμηση των περιπτώσεων ΣΣ στην περιοχή της μελέτης, η οποία θα μπορούσε να μεταβάλλει τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης.

### **Συμπεράσματα**

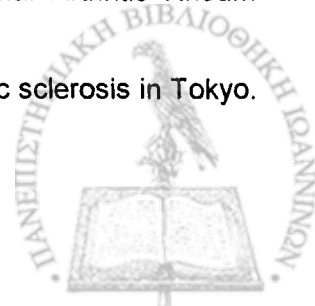
Η επίπτωση και ο επιπολασμός του ΣΣ στη ΒΔ Ελλάδα βρέθηκαν χαμηλότερα από εκείνα των ΗΠΑ και της Αυστραλίας και υψηλότερα από εκείνα των χωρών της Βορείας Ευρώπης και της Ιαπωνίας. Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν σε άλλες μελέτες.

**Δημοσιεύτηκε στο Seminars in Arthritis and Rheumatism  
2005; 34: 714 – 720**



## Βιβλιογραφία

1. Silman AJ, Newman J. Epidemiology of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:585-9.
2. Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:557-1.
3. Silman AJ. Epidemiology of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3:967-2.
4. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, katsaraki A, Papadopoulos I, et al: Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997;24:2129-33.
5. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41:88-95.
6. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, Katsimpri P, Tsintzos S, Dimou G, et al: Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a defined area of northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol* 2003;30:731-5.
7. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Timpanidou M, et al: Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol* 2003;30:2641-4.
8. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl. 29): S15-8.
9. Matucci-Cerinic M, D'Angelo S, Denton CP, Vlachoyiannopoulos P, Silver R. Assessment of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(Suppl. 29):S19-23.
10. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl. 29):S29-31.
11. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 1980;23:581-588.
12. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr, TA et al: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
13. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger Jr: TA Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1997;1963-1982. *Arthritis Rheum* 40:441-5.
14. Mayes MD, Laing TJ, Gillespie BW, Cooper BC, Lacey Jr, JV Hirschenberger WS, et al: Prevalence, incidence survival rates of systemic sclerosis in the Detroit metropolitan area. *Arthritis Rheum* 1996;39:S150.
15. Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988;27:286-90.
16. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, et al: Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989;32:998-1006.
17. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991;283:366-71.



18. Chandran G, Smith M, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. A study of scleroderma in South Australia: prevalence, subset characteristics and nailfold capillaroscopy. *Aust NZ J Med* 1995;25:688-694.
19. Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:502-5.
20. Valter I, Saretoks S, Maricq HR. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of Estonia. *Scand J Rheumatol* 1997;26:419-25.
21. Thompson AE, Pope JE. Increased prevalence of scleroderma in southwestern Ontario: a cluster analysis. *J Rheumatol* 2002;29:1867-73.
22. Mayes MD, Lacey Jr., JV Beebe-Dimmer J, Gillespil BW, Cooper B, Lainig TJ, Schottenfelel D. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-55.
23. Reveille JD, Durban E, Goldstein R, Moreda R, Arnett FC. Racial differences in the frequencies of scleroderma-related autoantibodies, *Arthritis Rheum* 1992;35:216-8.
24. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Tojo T, Medsger Jr: TA Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 1994;37:902-6.
25. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* 1998;37:750-5.
26. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results of a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol* 1996;35:1122-6.
27. Abu-Shakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: a comparison with the general population. *J Rheumatol* 1995;22:2100-2.
28. Veale DJ, Collidge TA, Belch JJ. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:853-5.
29. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:460-4.
30. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:208-14.
31. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181-182, 71-8.
32. Mayes MD. The establishment and utility of a population-based registry to understand the epidemiology of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:512-6.



# ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΛΟΥ ΣΕ ΈΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

## Εισαγωγή

Το συστηματικό σκληρόδερμα (ΣΣ) είναι μια πολυσυστηματική νόσος άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από λειτουργικές και δομικές διαταραχές των μικρών αιμοφόρων αγγείων, ίνωση του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων, όπως οι πνεύμονες (1).

Το ΣΣ ταξινομείται σε κατηγορίες ανάλογα με το βαθμό δερματικής προσβολής: α) διάχυτο ΣΣ, β) περιορισμένο ΣΣ και γ) εντοπισμένο ΣΣ. Η ηλικία, το φύλο, και το γενετικό υπόστρωμα είναι κάποιοι προδιαθεσικοί παράγοντες της νόσου (2). Το ΣΣ είναι σπάνιο σε παιδιά, με μέγιστη επίπτωση στις ηλικίες 35-65. Οι γυναίκες της μαύρης φυλής έχουν κορυφαία επίπτωση προτυπωμένη ως προς την ηλικία (20 περιπτώσεις/1.000.000 το χρόνο) σε ηλικίες 35-44 ετών που είναι μεγαλύτερη και πρωιμότερη από την κορυφαία επίπτωση (8 περιπτώσεις/1.000.000 το χρόνο) των γυναικών της λευκής φυλής σε ηλικίες 45-57 (3). Επιπρόσθετα, η διάχυτη μορφή της νόσου εμφανίζεται συχνότερα (70% των περιπτώσεων της μαύρης φυλής έναντι 31% εκείνων των λευκής) και σε πρωιμότερη ηλικία στις γυναίκες της μαύρης φυλής απ'ότι στις λευκές (3). Επιπλέον, οι άντρες της μαύρης φυλής έχουν πρωιμότερη ηλικία έναρξης από τους λευκούς. Το ΣΣ εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες παρά σε άντρες (3: 1) (5). Η υπεροχή των γυναικών είναι πιο έκδηλη κατά τη μέση και απώτερη αναπαραγωγική ηλικία, οπότε η αναλογία γυναίκες : άντρες = 7-12:1 (6). Ωστόσο αυτή η διαφορά είναι μικρότερη σε ασθενείς άνω των 50 ετών (2:1). Μολονότι η αναλογία γυναίκες : άντρες ποικίλει στις διάφορες μελέτες, η υπεροχή των γυναικών είναι κοινό εύρημα. Παράγοντες όπως το γυναικείο ορμονικό περιβάλλον, γεγονότα σχετιζόμενα με την εγκυμοσύνη ή ειδικές για το φύλο περιβαλλοντικές εκθέσεις, πιθανόν να ευθύνονται για τις προαναφερθείσες διαφορές στην προδιάθεση για νόσο (7). Ο ρόλος της αναπαραγωγής στο ΣΣ παραμένει ασαφής. Έχουν δημοσιευθεί αντικρουόμενα αποτελέσματα σε διάφορες μελέτες που αφορούν το ρόλο των ορμονικών παραγόντων στην προδιάθεση και την έκφραση της νόσου (8-11). Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί οικογενής, γενετική και περιβαλλοντική



συσχέτιση με το ΣΣ (12, 13). Η εθνικότητα και η φυλή επίσης επηρεάζουν την προδιάθεση, τη σοβαρότητα και τις κλινικές εκδηλώσεις (7,12,14,15) της νόσου. Μέχρι τώρα, δεν υπάρχουν μελέτες, που να αφορούν την ύπαρξη οποιασδήποτε διαφοράς ανάμεσα στο ΣΣ στους άντρες και τις γυναίκες στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζεται κάθε διαφορά φύλου ή ηλικίας ώστε να επιτυγχάνεται πρόωγη διάγνωση, καλύτερη θεραπεία και πιο αξιόπιστη πρόγνωση. Επομένως, ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να περιγραφούν οι κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις του ΣΣ σε Έλληνες ασθενείς γυναίκες και άντρες και να εκτιμηθούν η επίδραση του φύλου και της ηλικίας στην έκφραση και την πορεία της νόσου.

### Ασθενείς

Αναδρομικά αναλύσαμε τους φακέλους 257 Ελλήνων ασθενών με ΣΣ, που είχαν επισκεφθεί το Ρευματολογικό τμήμα του ΠΓΝΙωαννίνων από το 1982 μέχρι το Δεκέμβρη του 2002. Όλοι οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της ACR για τη νόσο (16) και νοσηλεύτηκαν στη Ρευματολογική κλινική κατά τη διάρκεια της μελέτης συμπεριλήφθηκαν σ' αυτή. Εξήντα-έξι ασθενείς κατέληξαν πριν το πέρας της μελέτης

### Μέθοδος

Για κάθε ασθενή ανοίχθηκε ένας προσωπικός φάκελος και περιελάμβανε τις ακόλουθες πληροφορίες :1) δημογραφικά χαρακτηριστικά 2) κλινικά ευρήματα τη στιγμή της διάγνωσης 3) εργαστηριακά ευρήματα τη στιγμή της διάγνωσης 4) επακόλουθες, εξελισσόμενες εκδηλώσεις και εργαστηριακά ευρήματα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα κλινικά δεδομένα αφορούσαν την κατάταξη σε διάχυτο ή περιορισμένο ΣΣ ανάλογα με το βαθμό δερματικής προσβολής, τα έλκη δακτύλων, την αρθρίτιδα, την πνευμονική προσβολή, τις νεφρικές, γαστρεντερικές, καρδιακές εκδηλώσεις, την αγγειίτιδα του δέρματος, τις ασβεστώσεις και το φαινόμενο Raynaud. Τα εργαστηριακά δεδομένα αφορούσαν την παρουσία αντιπηρυνικών αντισωμάτων (ANA) (ανοσοφθορισμός), αντικεντρομεριδιακών αντισωμάτων (ACA), αντι-Scl-70, αντι-Ro/SSA, αντι-La/SSB, αντι-RNP, αντι-Cardio (elisa) και ΤΚΕ.



Τα δεδομένα εισήχθησαν σε βάση δεδομένων και τα στοιχεία των γυναικών συγκρίθηκαν με αυτά των αντρών. Επιπρόσθετα, δεδομένα και για τα δύο φύλα αναλύθηκαν περαιτέρω σύμφωνα με τις ακόλουθες ηλικιακές ομάδες : < 45 (ομάδα Α) και >45 (ομάδα Β)

## Ορισμοί

Ηλικία διάγνωσης ορίστηκε η ηλικία των ασθενών τη στιγμή που πληρούσαν τα κριτήρια του ACR.

Η ηλικία έναρξης, λήφθηκε κατά έναν αναδρομικό τρόπο και ορίστηκε η ηλικία που ο ασθενής εμφάνισε πρώτη φορά κλινικά σημεία ΣΣ.

Διάρκεια νόσου ορίστηκε το μεσοδιάστημα από την έναρξη ως την τελευταία παρακολούθηση ή το θάνατο του ασθενούς.

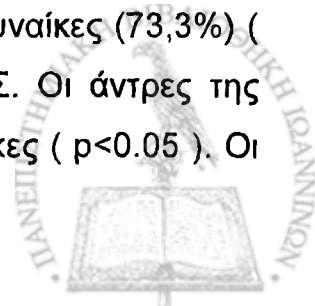
Διάχυτο ΣΣ και περιορισμένο ΣΣ ορίστηκαν σύμφωνα με την κατάταξη του ΣΣ. (16)

## Στατιστικά

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του SPSS/C10 για Windows. Όπου χρειαζόταν, έγινε στατιστική ανάλυση μιας μεταβλητής για κατηγορίες παραμέτρων με τη χρήση της δοκιμασίας  $\chi^2$  με διόρθωση κατά Yates και Fisher's. Εφαρμόστηκε πολλαπλή λογιστική εξέταση χρησιμοποιώντας την ηλικία και το φύλο ως αναξάρτητες μεταβλητές. Συμπεριλήφθηκαν διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι που έδειξαν σημαντική συσχέτιση με την ηλικία και το φύλο.

## Αποτελέσματα

Μελετήσαμε τα χαρακτηριστικά 257 ασθενών με ΣΣ. Τριάντα δύο ήταν άντρες (12,45%) και 225 ήταν γυναίκες (87,54%). Η αναλογία λοιπόν Γ: Α ήταν 7:1. Δεκατέσσερις άντρες ασθενείς (43,75 %) (7 στην ομάδα Α και 7 στην ομάδα Β) και 60 γυναίκες (26,67%) (41 στην ομάδα Α και 19 στην ομάδα Β) είχαν διάχυτο ΣΣ ενώ 18 άντρες (56,25%) (6 στην ομάδα Α και 12 στην ομάδα Β) και 165 γυναίκες (73,3%) (109 στην ομάδα Α και 56 στην ομάδα Β) είχαν περιορισμένο ΣΣ. Οι άντρες της ομάδας Α εμφάνιζαν συχνότερα διάχυτο ΣΣ συγκριτικά με τις γυναίκες ( $p < 0.05$ ). Οι



γυναίκες είχαν χαμηλότερη μέση ηλικία εμφάνισης ( $p < 0.01$ ) και μέση ηλικία διάγνωσης ( $p=0.06$ ) συγκριτικά με τους άντρες. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου ( $p < 0.001$ ) καθώς και διάρκεια παρακολούθησης ( $p < 0.05$ ) συγκριτικά με τους άντρες (πίνακας 1)

### Κλινικές εκδηλώσεις

Οι άντρες της ομάδας Α παρουσίαζαν πιο συχνά έλκη δακτύλων, αγγειίτιδα δέρματος και σκληροδακτυλία ( $p < 0.05$ ) ενώ οι γυναίκες κυρίως παρουσίαζαν αρθραλγίες ( $p < 0.01$ ). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες αναφορικά με την προσβολή κύριων οργάνων (πνεύμονες, καρδιά, νεφροί, γαστρεντερικό) και το φαινόμενο Raynaud. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης οι γυναίκες εμφάνιζαν πιο συχνά αρθραλγίες ( $p < 0.01$ ), ασβετώσεις ( $p < 0.05$ ) και περικαρδίτιδα ( $p < 0.05$ ). Επιπρόσθετα, οι γυναίκες ασθενείς είχαν πιο συχνά προσβολή του ανώτερου ΓΕΣ ( $p < 0.05$ ) ιδιαίτερα εκείνες της ομάδας Β ( $p < 0,05$ ). Οι γυναίκες της ομάδας Β επίσης εμφάνιζαν πιο συχνά πνευμονική προσβολή, κυρίως ίνωση ( $p < 0.05$ ). Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης οι άντρες της ομάδας Α εμφάνιζαν συχνότερα κυψελίτιδα ( $p < 0.01$ ) και σκλήρυνση του δέρματος του προσώπου ( $p < 0.05$ ) (πίνακας 3).

### Ορολογικά ευρήματα

Ο πίνακας 2 δείχνει τα εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών τη στιγμή εμφάνισης της νόσου. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην ομάδα Α μεταξύ αντρών και γυναικών αναφορικά με τα εργαστηριακά ευρήματα, ενώ στην ομάδα Β οι γυναίκες παρουσίαζαν πιο συχνά θετικά ANA ( $p < 0.05$ ) και αυξημένη ΤΚΕ. Επιπρόσθετα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές και στις δυο ομάδες μεταξύ αντρών και γυναικών αναφορικά με την παρουσία ACA, αντι-scl-70, αντι-Ro/SSA, αντι-La/SSB, αντι-RNP και αντι-Cardio αντισωμάτων. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών αναφορικά με τα ορολογικά ευρήματα (πίνακας 3)



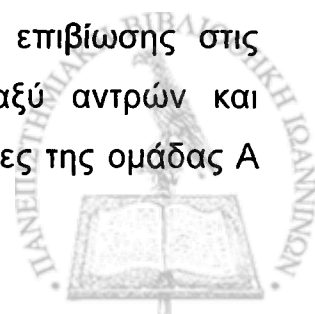
## Πολυπαραγοντική ανάλυση

Η ανάλυση πολλαπλής λογιστικής εξάρτησης έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των αρθραλγιών με το φύλο, ανεξαρτήτως ηλικίας. Επιπρόσθετα, οι αρθραλγίες εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία ανεξαρτήτως φύλου (πίνακας 4). Επίσης η ανάλυση πολλαπλής λογιστικής εξάρτησης προσαρμοσμένη στη διάρκεια της παρακολούθησης έδειξε σημαντική συσχέτιση της αρθραλγίας με το φύλο ανεξαρτήτως ηλικίας. Επιπλέον, η ίνωση εμφάνιζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία, ανεξαρτήτως φύλου (πίνακας 4).

## Συζήτηση

Το ΣΣ είναι μια αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει το δέρμα και τα εσωτερικά όργανα, με μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες. Αυτή η διαφορά είναι μεγαλύτερη στην ομάδα Α και μικρότερη σε ασθενείς άνω των 50 ετών (4, 6, 17). Αν και γενετικοί, περιβαλλοντικοί, γεωγραφικοί, φυλετικοί και εθνικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν την επίπτωση του ΣΣ (12, 13, 18-20) εκτιμάται ότι η ηλικία και το φύλο μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην προδιάθεση και την έκφραση της νόσου (3,4,9-11). Υπάρχουν κάποιες αναφορές σχετικά με την κλινική έκφραση του ΣΣ σε διάφορους πληθυσμούς (21-27). Ωστόσο, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες σχετικά με την επίδραση της ηλικίας και του φύλου σε ασθενείς με ΣΣ. Η παρούσα μελέτη αναλύει τις διαφορές φύλου και ηλικίας στις κλινικές και ορολογικές εκδηλώσεις ενός μεγάλου αριθμού μη επιλεγμένων ασθενών με ΣΣ από ένα κέντρο της Ελλάδας μεταξύ 1982 και 2002.

Οι γυναίκες με ΣΣ είχαν μικρότερη μέση ηλικία έναρξης της νόσου συγκριτικά με τους άντρες. Επιπλέον η έναρξη της νόσου στις γυναίκες συνέβαινε στην 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής, μια δεκαετία νωρίτερα συγκριτικά με τους άντρες. Η έναρξη της νόσου για τις γυναίκες ήταν πρωιμότερη συγκριτικά με άλλες μελέτες (3). Ακόμη οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και διάρκεια παρακολούθησης, γεγονός που μπορεί να αντανακλά την πρωιμότερη έναρξη της νόσου, την καλύτερη συμμόρφωση στη παρακολούθηση καθώς και τη βελτίωση της επιβίωσης στις προηγούμενες δεκαετίες. Αν και δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών όσον αφορά το διάχυτο και το περιορισμένο ΣΣ, οι άντρες της ομάδας Α





είχαν συχνότερα διάχυτο συγκριτικά με τις γυναίκες της ίδιας ομάδας. Η συχνότητα του διάχυτου ΣΣ στις γυναίκες είναι παρόμοια με άλλες μελέτες σε λευκές γυναίκες (3,14,22,28-32). Η αναλογία γυναικών /αντρών στην παρούσα μελέτη ήταν 7/1, η οποία συνάδει με προηγούμενες μελέτες (6) αν και υπάρχει τεράστια ποικιλομορφία στη βιβλιογραφία αντικατροπίζοντας εθνικές διαφορές και διαφορές στην επιλογή των ασθενών (4-6). Η διαφορά στην αναλογία γυναίκες /άντρες ήταν πιο έντονη στην ομάδα Α (11,5/1) συγκριτικά με την ομάδα Β (3,9/1), η οποία συμφωνεί με το κοινό εύρημα άλλων μελετών όσον αφορά την υπεροχή γυναικών κυρίως στην αναπαραγωγική ηλικία (5,6,28-32). Ορμονικοί παράγοντες, γεγονότα σχετιζόμενα με την εγκυμοσύνη ή ειδικές για το φύλο περιβαλλοντικές εκθέσεις μπορεί να ευθύνονται για αυτή τη διαφορά στην προδιάθεση της νόσου. Ωστόσο δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη ΣΣ και την ηλικία εμμηναρχής, την τεκνοποίηση ή τη χρήση αντισυλληπτικών χαπιών per. os. Παρ' όλα αυτά, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα προκάλεσε μικρό αλλά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ΣΣ (8). Αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν ανφερθεί σχετικά την επίδραση της γονιμότητας στην έκφραση της νόσου (9-11).

Στην παρούσα μελέτη, μόνο λίγες σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα σε γυναίκες και άντρες αναφορικά με τις κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ευρήματα του ΣΣ τη στιγμή έναρξης της νόσου. Οι αρθραλγίες ήταν πιο συχνές στις γυναίκες. Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες (21,24). Οι άντρες της ομάδας Α εμφάνιζαν πιο συχνά έλκη δακτύλων, αγγειίτιδες δέρματος και σκληροδακτυλία, ενώ οι γυναίκες της ομάδας Β θετικά ANA και αυξημένη ΤΚΕ. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης οι αρθραλγίες, η περικαρδίτιδα, η προσβολή του ανώτερου ΓΕΣ και οι ασβεστώσεις ήταν συχνότερες στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες. Επιπρόσθετα, η κλινική έκφραση του ΣΣ της ομάδας Β είχε μερικές διαφορές συγκριτικά με την ομάδα Α. Οι γυναίκες της ομάδας Β εμφάνιζαν συχνότερα αρθραλγίες, πνευμονική ίνωση, προσβολή του ΓΕΣ και αυξημένη ΤΚΕ. Από την άλλη πλευρά οι άντρες της ομάδας Α εμφάνιζαν πνευμονική κυψελίτιδα και ίνωση του δέρματος του προσώπου και του λαιμού. Επίσης οι γυναίκες της ομάδας Α είχαν συχνότερα αρθραλγίες. Η ανάλυση πολλαπλής λογιστικής εξάρτησης έδειξε ότι οι αρθραλγίες σχετίζονταν με το φύλο ανεξαρτήτως ηλικίας τη στιγμή της έναρξης και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η ίνωση σχετιζόταν με την ηλικία ανεξαρτήτως φύλου κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.



Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι μερικές κλινικές και εργαστηριακές διαφορές σχετιζόμενες με το φύλο και την ηλικία μπορεί να παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΣ. Αυτές μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα χαρακτηριστικά ενός ομοιογενούς Καυκάσιου πληθυσμού. Όσον αφορά τα δεδομένα κατά την παρακολούθηση, αυτά μπορεί να επηρεαστούν από το γεγονός ότι προέρχονται από ασθενείς με ποικίλη διάρκεια νόσου που ακόμα χρειάζονται παρακολούθηση. Παρατηρείται υπεροχή των ασθενών με περισσότερο ενεργή νόσο, ενώ ασθενείς με ήπια ή περιορισμένη νόσο που εμφανίζουν μακροχρόνια ύφεση πιθανώς αποκλείονται. Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο επισκέπτονται πιο συχνά τη ρευματολογική κλινική συγκριτικά με εκείνους που έχουν ήπια νόσο, οι οποίοι επισκέπτονται τη κλινική μια φορά το χρόνο. Επιπρόσθετα κάποιοι ασθενείς χάθηκαν κατά τη διάρκεια παρακολούθησης γιατί απευθύνθηκαν σε άλλα κέντρα ή για άλλους λόγους. Για αυτό η ανάλυση πολλαπλής λογιστικής εξάρτησης προσαρμόστηκε στη διάρκεια παρακολούθησης κάθε ασθενούς. Για να υπερνικηθούν αυτά τα εμπόδια στην παρούσα μελέτη, θα ήταν σκόπιμο να πραγματοποιηθεί μια προοπτική μελέτη ώστε να παρακολουθηθούν οι ασθενείς από τη στιγμή της διάγνωσης. Από την άλλη πλευρά η μελέτη μας περιελάμβανε μεγάλο αριθμό ασθενών, επιτρέποντας αξιόπιστες συγκρίσεις και αποτελέσματα μεταξύ των δύο φύλων καθώς και ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι είναι η πρώτη μελέτη που ερευνά ταυτόχρονα τις διαφορές φύλου και ηλικίας.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι κάποιες φυλετικές και ηλικιακές διαφορές μπορεί να υπάρχουν στην κλινική έκφραση της νόσου.



Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΣ

Χαρακτηριστικά	Άντρες n=32 (12.45%)	Γυναίκες n=225 (87.54%)	Σύνολο ασθενών n=257	p
Ηλικία * (έτη: μέση τιμή±SD)	63.1±15.2	58.3±14.6	58.7±14.7	NS
(εύρος)	33-93	20-95	20-95	
Ηλικία έναρξης νόσου				
(έτη: μέση τιμή±SD)	47.2±15.7	38.4±15.6	39.5±15.9	<0.01
(εύρος)	10-75	6-81	6-81	
Ηλικία διάγνωσης* (έτη: μέση τιμή±SD)	51.6±13.1	46.4±14.1	46.9±14.1	=0.06
(εύρος)	30-74	11-82	11-82	
Διάρκεια νόσου (μήνες: μέση τιμή±SD)	87.2±90.8	160.2±129.6	151.1±127.6	<0.001
(εύρος)	4-372	3-648	3-648	
Διάρκεια παρακολούθησης**				
(μήνες: μέση τιμή±SD)	35.8±36.0	68.2±70.6	64.9±68.6	<0.05
(εύρος)	1-129	1-301	1-301	
Διάχυτο ΣΣ	14 (43.75%)	60 (26.67%)	74 (28.8%)	NS
Περιορισμένο ΣΣ	18 (56.25%)	165 (73.33%)	183 (71.2%)	NS

\* Άντρες n=27; \*\* Άντρες n=20 και Γυναίκες n=187

Πίνακας 2. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΣ τη στιγμή εμφάνισης της νόσου.

Παράμετροι	Ηλικία ≤45 έτη; γ:α αναλογία = 11.5:1		Ηλικία >45 έτη; γ:α αναλογία = 3.9:1		Όλες οι ηλικίες γ:α αναλογία = 7:1				
	η (%)	η (%)	αναλογία γ:α	η (%)	η (%)	αναλογία γ:α			
Αρθραλγίες	7 (53.8)	89 (59.3)	1.10	7 (36.8)	58 (77.3)	2.1*	14 (43.75)	147 (65.3)	1.49*
Αρθρίτιδα	2 (15.4)	22 (14.7)	0.95	5 (26.3)	15 (20)	0.76	7 (21.87)	37 (16.4)	0.74
Έλκη δακτύλων	5 (38.5)	21 (14.0)	0.36**	0	3 (4)	-	5 (15.62)	24 (10.67)	0.68
Φαινόμενο Raynaud	13 (100)	149 (99.3)	0.99	16 (84.21)	75 (100)	1.18	29 (90.62)	224 (99.55)	1.09
Αγγείτιδα δέρματος	5 (38.5)	16 (10.7)	0.27**	0	3 (4)	-	5 (15.62)	19 (8.44)	0.54
Σκληροδακτυλία	12 (92.3)	85 (56.7)	0.61**	10 (52.6)	47 (62.7)	1.19	22 (68.75)	132 (58.67)	0.85
Αυξημένη ΤΚΕ	3 (23.7)	59 (39.33)	1.7	4 (21.05)	39 (52)	2.47**	7 (21.87)	98 (43.55)	1.99
	n=12	n=119		n=16	n=62		n=28	n=181	
Αντιπυρηνικά αντισ.	10 (83.33)	111 (93.27)	1.11	12 (75.0)	61 (98.38)	1.31**	22 (78.57)	172 (95.02)	1.20

\* p<0.01; \*\* p<0.05



Πίνακας 3. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΣ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

Ηλικία  $\leq 45$  έτη;  $\gamma$ : $\alpha$  αναλογία = 11.5:1      ηλικία  $>45$  έτη;  $\gamma$ : $\alpha$  αναλογία = 3.9:1      όλες οι ηλικίες  $\gamma$ : $\alpha$  αναλογία = 7:1

Παράμετροι	Άντρες (n=13)			Γυναίκες (n=150)			Άντρες (n=19) Γυναίκες (n=75)			Άντρες (n=32) Γυναίκες (n=225)		
	n (%)	n (%)	αναλο γία $\gamma$ : $\alpha$	n (%)	n (%)	αναλο γία $\gamma$ : $\alpha$	n (%)	n (%)	αναλο γία $\gamma$ : $\alpha$	n (%)	n (%)	αναλο γία $\gamma$ : $\alpha$
Αρθραλγίες	7 (53.8)	120 (80.0)	1.48*	10 (52.6)	71 (94.7)	1.8**	17 (53.12)	191 (84.89)	1.59**			
Πνευμονική προσβολή												
Κυψελίτιδα	3 (23.1)	4 (2.7)	0.11**	0	6 (8)	-	3 (9.37)	10 (4.44)	0.47			
Πνευμονική προσβολή												
Ίνωση	5 (38.5)	29 (19.3)	0.50	1 (5.3)	22 (29.3)	5.52*	6 (18.75)	51 (22.67)	1.20			
Πνευμονική υπέρταση	2 (15.4)	6 (4.0)	0.25	2 (10.5)	8 (10.7)	1.01	4 (12.5)	14 (6.22)	0.49			
Περικαρδίτιδα	0	17 (11.33)	-	1 (5.3)	8 (10.7)	2.01	1 (3.12)	25 (11.11)	3.56*			
Προσβολή ανώτερου ΓΕΣ	2 (15.4)	25 (16.7)	1.08	1 (5.3)	23 (30.7)	5.71*	3 (9.37)	48 (21.33)	2.27*			
Ασβετώσεις	2 (15.4)	39 (26.0)	1.68	2 (10.5)	8 (10.7)	1.01	4 (12.5)	47 (20.89)	1.67*			
Προσβολή δέρματος	11 (84.6)	102 (68.0)	0.80*	8 (42.1)	49 (65.3)	1.55	19 (59.37)	151 (67.11)	1.13			
Λαιμού και προσώπου												
Αυξημένη ΤΚΕ	4 (30.8)	61 (40.7)	1.32	5 (26.31)	41 (54.67)	2.07**	9 (28.12)	102 (45.33)	1.61			
	n=12	n=119		n=16	n=65		n=28	n=184				
Αντιπυρηνικά αντισ.	11 (91.67)	115 (96.63)	1.05	13 (81.25)	65 (100)	1.23	24 (85.71)	180 (97.82)	1.14			

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$

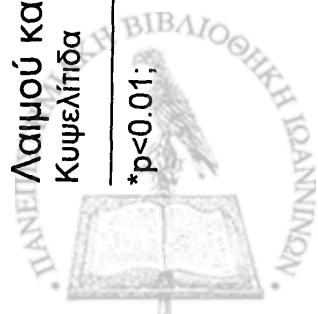


Πίνακας 4. ανάλυση πολλαπλής λογιστικής εξάρτησης : ανεξάρτητες μεταβλητές ηλικία και φύλο

Εξαρτημένες μεταβλητές	Φύλο ( γυναίκες / άντρες )		ηλικία (>45/≤45)	
	Odds ratio	95% CI	Odds ratio	95% CI
Αρθραλγίες	2.81*	1.29-6.12	1.75**	1.00-3.06
Αρθρίτιδα	0.78	0.31-1.96	1.50	0.77-2.92
Σκληροδακτυλία	0.57	0.21-1.31	0.99	0.58-1.67
ΤΚΕ	2.98	1.19-7.42	1.35	0.78-2.32
Προσαρμοσμένη στη διάρκεια της παρακολούθησης				
Αρθραλγίες	7.08*	2.57-19.53	1.84	0.75-2.57
Ίνωση	0.78	0.22-2.69	3.25*	1.38-7.67
Προσβολή ανώτερου ΓΕΣ	1.36	0.54-3.43	1.27	0.67-2.40
ΤΚΕ	2.62	0.95-7.26	1.38	0.76-2.49
Αντιπυρηνικά αντίζ.	5.50	1.32-22.95	1.60	0.41-6.24
Ασβεστώσεις	2.13	0.47-9.77	0.42	0.19-0.95
Λαιμού και προσώπου Κυψελίτιδα	1.02	0.40-2.61	0.76	0.40-1.43

\*p<0.01;

\*\*p<0.05

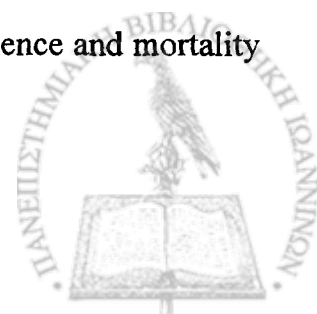


## Βιβλιογραφία

1. Clements PJ, Furst DE (eds). Systemic sclerosis. Baltimore : Williams & Wilkins 1996.
2. Silman AJ. Scleroderma – demographics and survival. *J Rheumatol* 1997;48 (suppl):58-61.
3. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH Jr, Bums CJ, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997;40:734-42.
4. Steen VD, Oddis CV, Coute CG, et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997;40:441-5.
5. Medsger TA Jr. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994;12:207-16.
6. Klipper JH, Dieppe PA. *Rheumatology* 2nd ed. Mosby London 1999;7.9.1-7.9-13.
7. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:239-54.
8. Beebe JL, Lacey Jr JV, Mayes MD, et al. Reproductive history, oral contraceptive use, estrogen replacement therapy and the risk of developing scleroderma. *Arthritis Rheum* 1997;40 (suppl):S100.
9. Pisa FE, Bovenzi M, Romeo L, et al. Reproductive factors and the risk of scleroderma: an Italian case-control study. *Arthritis Rheum* 2002;40:451-6.
10. Arlett CM, Rasheed M, Russo-Stieglitz KE, et al. Influence of prior pregnancies on disease course and cause of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:346-50.
11. Launay D, Hebbar M, Hatron PY, et al. Relationship between parity and clinical and biological features in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:509-13.
12. Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:557-61.
13. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:520-6.
14. Reveille JD. Ethnicity and race and systemic sclerosis: how it affects susceptibility, severity, antibody genetics and clinical manifestation. *Curr Rheum Rep* 2003;5:160-7.
15. Subcommittee of Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
16. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.



17. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1971;74:714-21.
18. Reveille JD. Molecular genetics of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum* 1995;7:522-8.
19. Hausteiner UF, Herrmann K. Environmental scleroderma. *Clin Derm* 1994;12:467-73.
20. Maricq HR. Geographic clustering of scleroderma. *Br J Rheumatol* 1990;29:241-3.
21. Simeon CP, Castro-Guardiola A, Fonollosa V, Armadans L, et al. Systemic sclerosis in men: Clinical and immunological differences (Letter). *Br J Rheumatol* 1996;35:910-1.
22. Bond C, Pile KD, McNeel JD, Abern MJ, Smith MD, Cleland IG. South Australian Scleroderma Register: analysis of deceased patients. *Pathology* 1998;30:386-90.
23. Al-Adhadh RN, Al Sayed TA. Clinical features of systemic sclerosis. *Saudi Med J* 2001;22:333-6.
24. Tager RE, Tikly M. Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. *Rheumatology* 1999;38:397-400.
25. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-44.
26. Vlachoyiannopoulos PG, Dafni UG, Pakes I, Spyropoulou-Vlachou M, et al. Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1\*1104 allele. *Ann Rheum Dis* 2000;59:359-67.
27. Nishioka K, Katayama I, Kondo H, Shinkai H, Ueki H, et al. Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis (SSc). Scleroderma Research Committee Japan. *J Dermatol* 1996;23:677-82.
28. Silman A, Jannini S, Symmons D, et al. An epidemiologic study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988;27:286-90.
29. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiologic study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991;283:366-71.
30. Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, et al. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiologic study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:502-5.
31. Roberts-Thomson PJ, Jones M, Hakendorf P, et al. Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance. *Int Med J* 2001;31:220-9.
32. Englert H, Small-McMahon J, Davis K, et al. Systemic sclerosis prevalence and mortality in Sidney 1974-1988. *Aust NZJ Med* 1991;29:42-50.





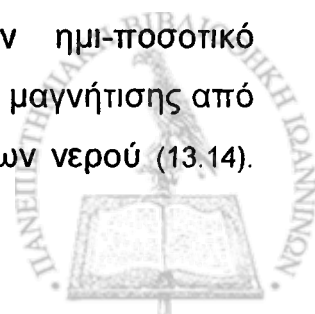
## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ. ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΚΝΣ ΜΕ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ, ΣΕ ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΑΚΟΛΟΥΘΙΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΜΑΓΝΗΤΙΣΗΣ

### Εισαγωγή

Το σκληρόδερμα είναι διαταραχή του συνδετικού ιστού, που χαρακτηρίζεται από ίνωση του δέρματος, των σπλάχνων και μικροαγγειακές διαταραχές (1-3). Η υπερπαραγωγή εξωκυττάρων πρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας (κολλαγόνο τύπου I, III, VI, VII) από ενεργοποιημένους ινοβλάστες, είναι το χαρακτηριστικό της νόσου και οφείλεται στην ανώμαλη αλληλεπίδραση μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μονοπύρηνων και των ινοβλαστών (4). Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός των μικροαγγειακών βλαβών είναι άγνωστος, προτείνεται ότι κάποια ανοσοφλεγμονώδους αιτιολογίας βλάβη του ενδοθηλίου, αποτελεί το μηχανισμό έναρξης ανώμαλης αγγειοδιαστολής, πολλαπλασιασμού του έσω χιτώνα και ινώδους πάχυνσης του μέσου χιτώνα των αγγείων (1,2,5).

Η αγγειακή εγκεφαλική νόσος στο σκληρόδερμα, θεωρείται δευτεροπαθής της υπέρτασης, της νεφρικής ανεπάρκειας και της πνευμονικής δυσλειτουργίας (6). Πρωτοπαθής προσβολή των αγγείων θεωρείται σπάνια, πιθανά εξαιτίας του ελάχιστου συνδετικού ιστού στα αγγεία του εγκεφάλου (7). Επίσης τοπική ή διάχυτη μείωση της αιμάτωσης του εγκεφαλικού φλοιού και των βασικών γαγγλίων έχει αναδειχθεί με ποσοτικοποίηση κάθαρσης  $^{133}\text{Xe}$  με επίπεδη απεικόνιση και με τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT), με το ραδιοφάρμακο  $^{99}\text{Tc}$  – εξαμέθυλο – προπύλενο αμίνη οξίμη (HMPAO). Επιπλέον, μερικές περιπτώσεις πρωτοπαθούς ισχαιμικού εμφράκτου και αιμορραγίας έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΣΣ (10,11). Υπάρχει μόνο μια μελέτη εκτίμησης του ΚΝΣ με μαγνητική τομογραφία σε 14 γυναίκες ασθενείς με ΣΣ (12). Σ' αυτή τη μελέτη, με τη χρήση κλασικών ακολουθιών μαγνητικής τομογραφίας, αναδειχθηκε σημαντικά υψηλός αριθμός εστιών υψηλού σήματος στη λευκή ουσία (WMH) στους ασθενείς με ΣΣ σε σχέση με τους υγιείς (12).

Οι τεχνικές μεταφοράς μαγνήτισης (MM) επιτρέπουν ημι-ποσοτικό χαρακτηρισμό των ιστών χρησιμοποιώντας το φαινόμενο μεταφοράς μαγνήτισης από τα ακίνητα πρωτόνια των μακρομορίων και των κινητών πρωτονίων νερού (13,14).



Μακρομοριακά πρωτόνια βρίσκονται στις πρωτεΐνες και στις κυτταρικές μεμβράνες. Ο λόγος μεταφοράς μαγνήτισης καθορίζεται από τη δύναμη των μαγνητικών πεδίων, τις παραμέτρους των ακολουθιών αλλά κυρίως από τη συγκέντρωση μακρομορίων και την αποτελεσματικότητα της αλληλεπίδρασης των δεσμευμένων και ελευθέρων πρωτονίων (13,14). Οι τεχνικές MM έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του ΚΝΣ ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, ενώ βλάβες της φαιάς ουσίας αναδείχθηκαν σε ασθενείς με πρωτοπαθή διάχυτο νευροψυχιατρικό συστηματικό ερυθματώδη λύκο (15-17). Αυτές οι τεχνικές δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του ΚΝΣ ασθενών με σκληρόδερμα.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί το ΚΝΣ των ασθενών με σκληρόδερμα για WMH βλάβες της λευκής ουσίας και να ερευνηθεί κατά πόσο οι MM τεχνικές αναδεικνύουν βλάβες της φαιάς και λευκής ουσίας.

### **Ασθενείς και μέθοδοι:**

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 37 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας για το συστηματικό σκληρόδερμα (18). Από τους 37 ασθενείς, οι 33 ήταν γυναίκες και οι 4 άνδρες, ηλικίας από 20 έως 75 ετών (μέση ηλικία 47,7, σταθερή απόκλιση 14,5) και διάρκεια νόσου από 1-27 έτη (μέση διάρκεια νόσου 13,6, σταθερή απόκλιση 8,2).

Οι τύποι της δερματικής προσβολής εκτιμήθηκαν με βάση την κατάταξη του LeROY και των συνεργατών (19). Τα κλινικά και τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό κρανιακής κάκωσης, νευροψυχιατρική νόσο, μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, αναιμία, νεφρική, ηπατική και αναπνευστική ανεπάρκεια. Κανένας από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη δεν παρουσίαζε συμπτώματα ή σημεία από το ΚΝΣ. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη υπέγραψαν τη συγκατάθεσή τους για την MR εξέταση. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας του νοσηλευτικού ιδρύματος.

Μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου πραγματοποιήθηκαν σ' όλους τους ασθενείς και συγκρίθηκαν με 39 υγιείς όμοιας ηλικίας και φύλου. Οι υγιείς εξετάστηκαν είτε για κεφαλαγία ή για ένα επεισόδιο κρίσης, ενώ η MR εξέταση ήταν



φυσιολογική. Όλες οι MR εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στον ίδιο μαγνητικό τομογράφο των 1,5 Tesla (Gyrosan ACS NT, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) χρησιμοποιώντας πηνίο εγκεφάλου, με εξεταστικό πεδίο 24 cm και μήτρα 256X256. Οι ακολουθίες ήταν : εγκάρσια  $T_2$  ακολουθία (TR 3500/TE 90ms) (TR=χρόνος επανάληψης/TE=χρόνος ήχους) πάχος τομής 5 mm , κενό μεταξύ τομών 0,5 mm, FLAIR (axial fluid attenuation inversion recovery) (TR 6300/TE 120/T1 2150 ms) πάχος τομής 5 mm, οβελιαίο επίπεδο  $T_1$  ακολουθία (TR 650/TE 17ms) πάχος τομής 4 mm, μεσοδιάστημα τομών 0,4 mm και εγκάρσιο, μετωπιαίο οβελιαίο  $T_1$  ακολουθία με την I.V χορήγηση σκιαγραφικού. Δύο νευροακτινολόγοι αγνοώντας την κλινική κατάσταση των ασθενών, μελέτησαν τις FLAIR ακολουθίες για βλάβες στη λευκή ουσία ( WMH ) (εικόνα 1). Υπολογίστηκε ο αριθμός των WMH βλαβών της λευκής ουσίας και μετρήθηκε η μεγαλύτερη διάμετρος αυτών.

Η μελέτη του φαινομένου της μεταφοράς μαγνήτισης (MM) πραγματοποιήθηκε με ακολουθία τρισδιάστατη με βαθμιδωτά πεδία (TR 32/TE 8 ms γωνία νεύσης ) και 4 mm/2mm αλληλοκαλυπτόμενες τομές χωρίς και με την εφαρμογή προπαλμού μεταφοράς μαγνήτισης. Οι εικόνες αυτής της ακολουθίας πριν την εφαρμογή του MM προπαλμού έχουν απεικόνιση πυκνότητας ( density contrast ) πρωτόνιων γεγονός που οφείλεται στο μικρό χρόνο ηχούς (TE) και μικρή γωνία νεύσης. Η ακολουθία μεταφοράς μαγνήτισης πραγματοποιήθηκε σε εγκάρσιο επίπεδο παράλληλα με τη γραμμή που συνδέει τον πρόσθιο και τον οπίσθιο σύνδεσμο. Οι εικόνες που ελήφθησαν μετά την εφαρμογή του MM προπαλμού αναδεικνύουν τις δομές με υψηλό MTR με χαμηλή ένταση σήματος και αυτές με χαμηλό MTR υψηλότερης έντασης σήματος. Οι μετρήσεις της έντασης σήματος πραγματοποιήθηκαν, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο (region of interest-ROI) περιοχή ενδιαφέροντος, στο φλοιό του μετωπιαίου και του ινιακού λοβού, στο κέλυφος, στον κερκοφόρο λοβό, στο θάλαμο, στη λευκή ουσία μετωπιαία και ινιακά και στο γόνυ και στο σπλήνιο του μεσολοβίου. Ο λόγος της μεταφοράς μαγνήτισης υπολογίστηκε ως εξής:  $MTR = (S_{lo} - S_{lm}) / S_{lo} \times 100\%$ , όπου  $S_{lm}$  αντιστοιχεί στην ένταση του σήματος από εικόνα με MT προπαλμό και  $S_{lo}$  η ένταση σήματος από εικόνα χωρίς MT προπαλμό.



## Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SPCS 11,5 για Windows. Η κανονικότητα της κατανομής των παραμέτρων εκτιμήθηκε με το test Kolmogorov-Smirnov. Με το Student's test εκτιμήθηκαν οι διαφορές των MTR μεταξύ των ασθενών και μαρτύρων καθώς και ανάμεσα σε ασθενείς με βλάβες στη λευκή ουσία και σε αυτούς χωρίς αυτές. Το Mann-Whitney U test χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν οι διαφορές ασθενών και μαρτύρων ως προς τον αριθμό των βλαβών της λευκής ουσίας  $\geq 2$  mm και βλαβών λευκής ουσίας  $< 2$  mm.

## Αποτελέσματα

Βλάβες λευκής ουσίας παρατηρήθηκαν σε 37,8% (14/37) των ασθενών και σε 20,5 % (8/39) των μαρτύρων. Οι ασθενείς με βλάβες λευκής ουσίας ήταν σημαντικά νεότεροι ( $43 \pm 12$  έτη) από τους υγιείς με βλάβες λευκής ουσίας ( $56.2 \pm 11$ ),  $p < 0.01$ . Σημαντικά μεγάλος αριθμός βλαβών λευκής ουσίας  $< 2$  mm βρέθηκε στους ασθενείς (αριθμός: 196, εύρος 0-41, μέση τιμή 5.2, σταθερή απόκλιση 6.7), απ' ότι στους υγιείς (αριθμός: 59, εύρος 0-21, μέση τιμή 1.13, σταθερή απόκλιση 3.7)  $p < 0.05$ . Επιπλέον, σημαντικά μεγάλος αριθμός βλαβών λευκής ουσίας  $\geq 2$  mm βρέθηκε στους ασθενείς (αριθμός: 109, εύρος 0-30, μέση τιμή 2.9, σταθερή απόκλιση 6.5) από ότι στους υγιείς (αριθμός 46, εύρος 0-16, μέση τιμή 0.76, σταθερή απόκλιση 2.8)  $p < 0.05$ .

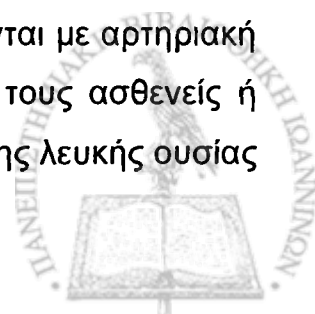
Κανένας από τους 3 ασθενείς χωρίς φαινόμενο Raynaud δεν είχε βλάβες στη λευκή ουσία. Το MTR του φλοιού στο μετωπιαίο λοβό ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς ( $56.2 \pm 2.7$ ), από ότι στους υγιείς ( $58.4 \pm 3.3$ ),  $p < 0.05$ . Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο MTR των βασικών γαγγλίων και της λευκής ουσίας μεταξύ των ασθενών και μαρτύρων. Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των MR ευρημάτων και της έκτασης της προσβολής του δέρματος ή άλλων συστηματικών επιπλοκών της νόσου.



## Συζήτηση

Το σκληρόδερμα χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη παραγωγή και εναπόθεση εξωκυττάρων πρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας στο δέρμα και στα εσωτερικά όργανα (1-4). Το εγκεφαλικό παρέγχυμα που είναι ελεύθερο από κολλαγόνο δεν μπορεί να θεωρηθεί όργανο στόχος του σκληροδέρματος. Ωστόσο, μερικές ποσότητες κολλαγόνου τύπου I, III, IV, έχουν βρεθεί στη βασική μεμβράνη γύρω από τα εγκεφαλικά αγγεία και στο εξωτερικό όριο της γλοίας, προτείνοντας μια πιθανή αγγειακή και λεπτομηνιγγική προσβολή (20). Επίσης ιστοπαθολογικές μελέτες έχουν αναδείξει στα βασικά γάγγλια, στον ιππόκαμπο, στον οδοντωτό πυρήνα, στο μετωπιαίο φλοιό, στον παρεγκεφαλικό φλοιό και στα μαστία, εναπόθεση αλάτων στο τοίχωμα των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων και μικρές εστίες νευρωνικής νέκρωσης (21). Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα ο Heron και οι συνεργάτες (22) χρησιμοποιώντας αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου ανέδειξαν ενδοεγκεφαλικές επασβεστώσεις σε 32.4% σε μια σειρά 37 ασθενών με σκληρόδερμα. Επειδή οι ενδοεγκεφαλικές επασβεστώσεις έχουν συσχετιστεί με τη διάρκεια του φαινομένου Raynaud, οι ερευνητές πρότειναν μια πιθανή σχέση αιτίας και αποτελέσματος ανάμεσα στα ευρήματα των CT και των ασθενών με ΣΣ (22). Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με MR ευρήματα εγκεφάλου ασθενών με ΣΣ, κυρίως ως δημοσιεύσεις ενδιαφέροντων περιστατικών (10,11,23,24). Σε μια πρόσφατη μελέτη ο Sardanelli και οι συνεργάτες (12) χρησιμοποιώντας κλασικές MR ακολουθίες ανέδειξαν ένα σημαντικό υψηλό αριθμό βλαβών λευκής ουσίας στους ασθενείς με σκληρόδερμα, απ' ότι στους υγιείς. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς με σκληρόδερμα είχαν σημαντικά υψηλό αριθμό βλαβών λευκής ουσίας σε σχέση με τους υγιείς.

Οι βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου είναι οι πιο συχνά γνωστές βλάβες του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ηλικία. Επιπλέον οι βλάβες της λευκής ουσίας αναφέρονται ότι είναι συχνότερες σε άτομα μεγαλύτερα των 50 ετών (25). Οι μη συρρέουσες βλάβες της λευκής ουσίας δεν είναι προοδευτικές. Σε αντίθεση, οι συρρέουσες βλάβες της λευκής ουσίας έχουν αναδειχθεί ότι σχετίζονται με αρτηριακή υπέρταση και μεγάλη ηλικία. Στην παρούσα μελέτη κανένας από τους ασθενείς ή τους υγιείς δεν είχε αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση και οι βλάβες της λευκής ουσίας



ήταν μη συρρέουσες τόσο στους ασθενείς όσο και στους υγιείς. Λόγω της σημαντικά νεαρότερης ηλικίας των ασθενών με ΣΣ με βλάβες λευκής ουσίας σε σχέση με τους υγιείς, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι άλλος μηχανισμός (π.χ. μικροαγγειοπάθεια) είναι υπεύθυνος για τις βλάβες της λευκής ουσίας σε αυτούς τους ασθενείς και όχι η ηλικία. Η παρουσία βλαβών λευκής ουσίας μόνο στους ασθενείς με φαινόμενο Raynaud, μας οδηγεί στην υπόθεση ότι η εγκεφαλική μικροαγγειοπάθεια μπορεί να είναι η κύρια υποκείμενη αιτία.

Σύμφωνα με την τρέχουσα άποψη στο Σ.Σ. υπάρχει διαταραχή στην παραγωγή από το ενδοθήλιο αγγειοσυστολέων (ενδοθηλίνη-1) και αγγειοδιαστολέων (νιτρικό οξύ) που συμβάλουν στην αγγειοσυστολή, που σε συνδυασμό με μια ποικιλία ενδοαγγειακών παραγόντων οδηγούν σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ελλειπή ινιδόλυση, μείωση του αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, αύξηση της γλοιότητας του αίματος, ενώ το οξειδωτικό stress μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη διατακτικής μικροαγγειοπάθειας (5). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα δεδομένα των νευρολογικών επιπλοκών του σκληροδέρματος κυρίως συνίσταται σε περιφερική νευροπάθεια και μυϊκές αλλαγές (26,27). Μελέτες με ποσοτικοποίηση κάθαρσης  $^{133}\text{Xe}$  με επίπεδη απεικόνιση και με τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT), με το ραδιοφάρμακο  $^{99}\text{Tc}$  - εξαμέθυλο - προπύλενο αμίνη οξίμη (HMPAO), έχουν αναδείξει εστιακή ή διάχυτη μείωση της αιμάτωσης στη φαιά ουσία (8,9). Σ' αυτές τις μελέτες το 30 με 57% των ασθενών με μειωμένη αιμάτωση στη φαιά ουσία έχουν δείξει στην MRI εγκεφάλου πολλαπλές εστίες παθολογικού σήματος (8,9). Ο Nobili και οι συνεργάτες (8) αναφέρουν ότι οι ασθενείς με σκληρόδερμα έχουν μειωμένη αιμάτωση στο φλοιό σε ποσοστό 50%. Στην παρούσα μελέτη το MTR στο μετωπιαίο φλοιό ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς.

Οι εικόνες με μεταφορά μαγνήτισης (MM) στον εγκέφαλο, σχετίζονται κυρίως με την παρουσία μυελίνης, καθώς ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι το φαινόμενο της MM στο νερό της μυελίνης είναι μεγαλύτερο απ' ότι στο ενδοκυττάριο νερό (28). Οι αλλαγές στο MTR της φαιάς και της λευκής ουσίας που σχετίζονται με την ηλικία και ακολουθούν παρόμοιο μονοεκθετικό μοντέλο, έχουν αναφερθεί υποθέτοντας ότι το MTR της πρώτης κυρίως σχετίζεται με τις ίνες της λευκής ουσίας που περιέχονται εντός της φαιάς ουσίας (29,30). Έτσι το χαμηλό MTR του μετωπιαίου φλοιού μας οδηγεί στην υπόθεση της απομυελίνωσης και εκφύλισης των νευραξόνων των ινών της λευκής ουσίας που περιέχονται στη φαιά ουσία του φλοιού. Προηγούμενες



μελέτες σε ασθενείς με ισχαιμική αγγειακή νόσο έχουν αναδείξει ότι οι βλάβες της λευκής ουσίας, δια μέσου ενός μηχανισμού λειτουργικής διαφοροποίησης (διάσχισης) μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του μεταβολισμού και της αιμάτωσης του φλοιού του εγκεφάλου (31,32). Επιπλέον ο Tulberg και οι συνεργάτες (32) ανέδειξαν ότι οι βλάβες της λευκής ουσίας ανεξάρτητα από την κατανομή τους συνδέονται με μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης μετωπιαία και με ατροφία του φλοιού.

Σ' αυτή τη μελέτη στους ασθενείς με σκληρόδερμα υπάρχει υπομεταβολισμός και μειωμένη αιμάτωση του μετωπιαίου φλοιού. Σύμφωνα με ερευνητικές μελέτες η μειωμένη αιμάτωση μπορεί να προκαλέσει καταστροφή των νευραξόνων και απομυελίνωση και πιθανά είναι υπεύθυνη για το χαμηλό MTR του μετωπιαίου φλοιού (33). Άλλη εξήγηση για το χαμηλό MTR του μετωπιαίου φλοιού, μπορεί να είναι η παρουσία διατακτικής μικροαγγειοπάθειας στο μετωπιαίο φλοιό. Επίσης εναποθέσεις αλάτων ασβεστίου στο τοίχωμα μικρών αρτηριών και αρτηριολίων με εστίες ισχαιμικής νέκρωσης του φλοιού, έχουν αναφερθεί σ' ασθενείς με σκληρόδερμα (21,34).

Η έλλειψη σημαντικής διαφοράς στο MTR του ινιακού φλοιού μεταξύ ασθενών και μαρτύρων πιθανά εξηγείται από το γεγονός ότι ο ινιακός φλοιός δε μοιάζει να προσβάλλεται με βλάβες της λευκής ουσίας (32).

## **Συμπέρασμα**

Ασθενείς με σκληρόδερμα που είναι ελεύθεροι ευρημάτων από το ΚΝΣ με την κλασική μαγνητική τομογραφία, με τις τεχνικές μεταφοράς μαγνήτισης αναδεικνύουν βλάβες της λευκής ουσίας και χαμηλό MTR στο μετωπιαίο φλοιό. Η ισχαιμία που οφείλεται στη διατακτική μικροαγγειοπάθεια πρέπει να υπολογισθεί στις βλάβες της φαιάς και λευκής ουσίας. Μηχανισμοί διάσχισης μπορεί να παίζουν ένα επιπλέον ρόλο στην ανάπτυξη των αλλοιώσεων του φλοιού.



**Πίνακας 1**

Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των 37 ασθενών με ΣΣ.

Παράμετροι	ασθενείς	%
Περιορισμένη δερματική προσβολή	27	73
Διάχυτη δερματική προσβολή	10	27
Σκληροδακτυλία	37	100
Έλκη δακτύλων	19	51.3
Φαινόμενο Raynaud	34	91.9
Προσβολή οισοφάγου	27	72.9
Πνευμονική προσβολή	10	27
Νεφρική προσβολή	3	8.1
Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)	34	91.9
Αντι-τοπιοισομεράση I (Scl-70)	11	29.8
Αντι-κεντρομεριδιακά (ACA)	9	24.3



**Εικόνα 1** Γυναίκα 52 ετών με περιορισμένο ΣΣ FLAIR (TR 6300/TE 120/T1 2150 ms) εγκάρσιες MR ακολουθίες εγκεφάλου δείχνουν μεγάλες (>2mm διάμετρο, κεφαλή βέλους) και μικρές (<2mm διάμετρο, βέλη) βλάβες της λευκής ουσίας.

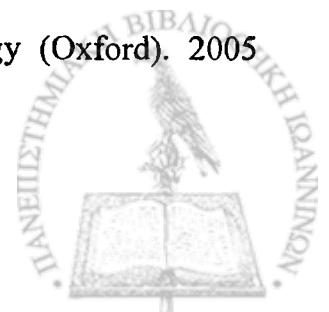
**Υπο δημοσίευση στο Arthritis and Rheumatism**





## Βιβλιογραφία

1. Blann AD, Illingworth K, Jayson MI. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1993;20:1325-30.
2. Gordon RM, Silverstein A. Neurologic manifestations in progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol.* 1970 ;22:126-34.
3. Héron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN. Intracerebral calcification in systemic sclerosis. *Stroke.* 1999;30:2183-5.
4. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, Vitali P, Mariani G, Copello F, Serio B, Barone C, Rodriguez G. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford).* 2000 ;39:1366-73.
5. Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, Losacco C, Cutolo M, Sulli A, Nobili F, Rodriguez G. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:777-9
6. Xydis V, Astrakas L, Zikou A, Pantou K, Andronikou S, Argyropoulou MI Magnetization transfer ratio in the brain of preterm subjects: age-related changes during the first 2 years of life. *Eur Radiol.* 2005;18: [DOI: 10.1007/s00330-005-2796-8]
7. Steens SC, Admiraal-Behloul F, Bosma GP, Steup-Beekman GM, Olofsen H, Le Cessie S, Huizinga TW, Van Buchem MA. Selective gray matter damage in neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum.* 2004 ;50:2877-81.
8. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
9. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsker TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202-5.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed (DSM IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
11. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F; Austrian Stroke Prevention Study. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet.* 2003;361(9374):2046-8.
12. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2005 ;44:587-96.



13. Takano T, Kimura K, Nakamura M, Fukunaga R, Kusunoki M, Etani H, Matsumoto M, Yoneda S, Abe H. Effect of small deep hemispheric infarction on the ipsilateral cortical blood flow in man. *Stroke*. 1985;16:64-9.
14. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, Weiner MW, Chui HC, Jagust WJ. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004;63:246-53.
15. Tien RD, Ashdown BC. Crossed cerebellar diaschisis and crossed cerebellar atrophy: correlation of MR findings, clinical symptoms, and supratentorial diseases in 26 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158:1155-9.
16. Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, Matsuo A, Lin JX, Ihara M, McGeer PL. Axonal damage and demyelination in the white matter after chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Brain Res*. 2002;924:63-70.



# ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ)

## Εισαγωγή

Η Συστηματική Προοδευτική Σκλήρυνση (ΣΣ) είναι μια νόσος του συνδετικού ιστού στην οποία η φλεγμονή, η ίνωση και οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις στο δέρμα (σκληροδερμία) οδηγούν σε μια παραμορφωτική σκλήρυνση του δέρματος. Είναι μια πολυσυστηματική νόσος, που προσβάλλει κυρίως το μυοσκελετικό σύστημα, τους πνεύμονες, την καρδιά, τους νεφρούς και το γαστρεντερικό σωλήνα (1-4). Δεν υπάρχει ουσιαστική θεραπεία για τη νόσο και όλες οι θεραπευτικές προσπάθειες έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές. Έτσι, καθώς η ΣΣ επηρεάζει πολλές πτυχές της ζωής του ανθρώπου, μια θεραπευτική παρέμβαση εστιασμένη στη δυσλειτουργία και στο άγχος, θα συντελούσε στο να διατηρηθεί ένα ικανοποιητικό επίπεδο ποιότητας ζωής, συμβάλλοντας επιπλέον και στην συνολική αντιμετώπιση αυτής της χρόνιας προοδευτικής νόσου.

Αν και πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα τεκμηριώνουν πως η κατάθλιψη σχετίζεται με σημαντικό μέρος από την αναπηρία που προκαλούν διάφορες χρόνιες νόσοι (5) και κυρίως τα ρευματικά νοσήματα (6,7), λίγες μελέτες έχουν εξετάσει λεπτομερώς τις ψυχοκοινωνικές συνέπειες που έχει το σκληρόδερμα (7). Στην σχετικά περιορισμένη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι περίπου οι μισοί ασθενείς με σκληρόδερμα, πάσχουν από μέτρια ως σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα (7-9) ενώ άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα, όπως άγχος, ψυχαναγκασμοί-καταναγκασμοί και αίσθημα ενοχής έχει βρεθεί επίσης ότι έχουν αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με ΣΣ (10). Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν κυρίως εστιαστεί στα καταθλιπτικά συμπτώματα, και σπάνια εξετάζουν και άλλες ψυχοπαθολογικές καταστάσεις ή συνοδά χαρακτηριστικά προσωπικότητας, ενώ στη πλειοψηφία τους οι μελέτες αυτές δε χρησιμοποιούν ομάδες ελέγχου με υγιείς ή με ασθενείς με άλλα χρόνια νοσήματα (7).

Επιπλέον, ελάχιστες είναι οι μελέτες που διερευνούν το εύρος στο οποίο τα διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά, οι δημογραφικοί παράγοντες ή τα χαρακτηριστικά



της προσωπικότητας σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχικής καταπόνησης σε ασθενείς με σκληρόδερμα. Οι Bradley και Alberts (11) αναφέρουν ότι σε χρόνιες επώδυνες ρευματολογικές καταστάσεις, τα χαρακτηριστικά προσωπικότητας ή οι διάφορες στρατηγικές που αναπτύσσουν οι ασθενείς για να τα βγάλουν πέρα με τις συνέπειες της νόσου, παίζουν σημαντικότερο ρόλο από ό,τι οι διάφορες κλινικές παράμετροι της νόσου. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι ψυχολογικοί παράγοντες όπως η χαμηλή «Αίσθηση Συνεκτικότητας-Συνοχής» (Sense of Coherence) είχαν ιδιαίτερα σημαντική συνεισφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με σκληρόδερμα (9). Από την άλλη πλευρά, οι Nietert και συν. (12) αναφέρουν ότι μερικά κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως η προσβολή του οισοφάγου, είναι στενά συνδεδεμένα με τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης σε αυτούς τους ασθενείς. Όλες, πάντως, οι μέχρι τώρα μελέτες, εξετάζουν παράγοντες κινδύνου εστιάζοντας στην κατάθλιψη, ενώ απουσιάζουν ανάλογες μελέτες που θα εξέταζαν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση και άλλων μορφών ψυχικής καταπόνησης και συμπτωματολογίας, όπως συμπτώματα έντονου άγχους ή και πιο σοβαρή ψυχωτική συμπτωματολογία.

Σκοπός του κεφαλαίου αυτού της μελέτης μας ήταν πρωτίστως να μελετήσουμε διάφορες μορφές ψυχικής καταπόνησης και συνοδών χαρακτηριστικών της προσωπικότητας σε ασθενείς με σκληρόδερμα, συγκρίνοντας τους με ένα δείγμα υγιούς πληθυσμού, αλλά και να διερευνήσουμε την σχετική συμβολή συγκεκριμένων χαρακτηριστικών της προσωπικότητας και κλινικών παραμέτρων της νόσου στην εμφάνιση διαφόρων μορφών ψυχοπαθολογίας σε αυτούς τους ασθενείς. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν αφενός ψυχομετρικά εργαλεία με τεκμηριωμένη διακριτική ικανότητα για την αναζήτηση συμπτωμάτων ψυχικής καταπόνησης, όπως της κατάθλιψης, του άγχους και ψυχωτικών συμπτωμάτων και, αφετέρου, εργαλεία με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην εκτίμηση χαρακτηριστικών της Επιθετικότητας (10,13), των Μηχανισμών Άμυνας του Εγώ (14,15) και της Αίσθησης Συνεκτικότητας (16), με σκοπό την εκτίμηση των δομικών χαρακτηριστικών της προσωπικότητας των ασθενών με σκληρόδερμα και τη συσχέτισή τους με τη ψυχιατρική νοσηρότητα.



## Ασθενείς και μέθοδος

Στην μελέτη συμμετείχαν 56 ασθενείς που παρακολουθούνται για χρόνια από την Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, οι οποίοι έπασχαν από σκληρόδερμα σύμφωνα με τα κριτήρια του American College of Rheumatology (17) και τα κριτήρια LeRoy's για τους υποτύπους του σκληροδέρματος (18).

Η ομάδα ελέγχου αποτελείτο από ένα τυχαίο δείγμα 74 υγιών ατόμων, το οποίο συλλέχθηκε από δείγμα εργαζομένων στο ίδιο νοσοκομείο και από δείγμα συνοδών των ασθενών, οι οποίοι κατά τη διάρκεια της έρευνας δεν έχρηζαν ιατρικής ή ψυχιατρικής παρακολούθησης ούτε ελάμβαναν κάποια φαρμακευτική αγωγή. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με σκληρόδερμα και των υγιών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν ικανοί να διαβάζουν και να γράφουν στα Ελληνικά και κανείς τους δεν παρουσίαζε ιστορικό ψυχικής νόσου, αλκοολισμού, χρήσης ουσιών ή άνοιας.

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Σκληρόδερμα και των Υγιών Μαρτύρων

Μεταβλητές	Σύνολο ή Τιμή		
	Ασθενείς με Σκληρόδερμα	Υγιείς	P Value
Αριθμός ασθενών	56	74	
Γυναίκες: Άντρες	51:5	65:9	NS †‡
Ηλικία (έτη) (εύρος)	25-70	23-72	
Ηλικία (mean ± SD)	52.6 ± 12.4	49.8 ± 10.9	NS #
Ηλικία (median)	54.0	49	
Οικογενειακή κατάσταση: έγγαμοι N (%)	57 (77.9%)	38 (67.9%)	NS ‡
Εκπαιδευτικό επίπεδο N (%)			
Δημοτική Εκπαίδευση	31 (55.4%)	10 (13.5%)	
Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση	14 (25.0%)	33 (44.6%)	0.001 ‡
Πανεπιστημιακή Εκπαίδευση	11 (19.6%)	31 (41.9%)	

† NS = non significant – Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

‡ chi-square test, # two-tale t-test



## Μέθοδος και ερευνητικά εργαλεία

Όλες οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν ήταν σύμφωνες με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας για την έρευνα σε ανθρώπους, όπως αυτές θεσπίστηκαν από την συνθήκη World Medical Association Helsinki Declaration και έγιναν με την έγκριση της επιστημονικής επιτροπής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (αριθμός έγκρισης 20/14.1.2004). Μετά από μια λεπτομερή ενημέρωση για το σκοπό της μελέτης, όλοι οι συμμετέχοντες συμφώνησαν να συμμετάσχουν στην μελέτη. Μαζί με την συλλογή των κλινικών και δημογραφικών δεδομένων, χορηγήθηκαν και τα ακόλουθα αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια:

Το ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας (GHQ-28) (19), ένα εργαλείο με υψηλή διακριτική ικανότητα, το οποίο εκτιμά την πιθανότητα του υποκειμένου να εκτιμηθεί ως ψυχιατρικό περιστατικό κατά τη συνέντευξη. Το GHQ-28 αποτελείται από 28 ερωτήματα, και εκτός από τον συνολικό δείκτη πιθανής ψυχιατρικής νοσηρότητας, εξετάζει και το ενδεχόμενο ύπαρξης ψυχοπαθολογίας σε τέσσερις επιμέρους περιοχές: α) σωματικά συμπτώματα της κατάθλιψης, β) άγχος και διαταραχές του ύπνου, γ) κοινωνική δυσλειτουργικότητα και δ) καταθλιπτικό συναίσθημα. Όσο η συνολική βαθμολογία ανεβαίνει, τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα το περιστατικό να εκτιμηθεί ως «ψυχιατρική περίπτωση». Το GHQ-28 έχει σταθμισθεί για τον ελληνικό πληθυσμό και το σημείο διαχωρισμού μεταξύ παρουσίας ή μη ψυχικής νόσου για την Ελληνική του έκδοση έχει βρεθεί ότι είναι το «4» (20). Το GHQ-28 έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στις ρευματοπάθειες και έρευνες επιβεβαιώνουν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο ως διακριτικό εργαλείο εκτίμησης της ψυχοπαθολογίας όσο και για την εκτίμηση της επίδρασης της ασθένειας σε τέτοιες σωματικές νόσους (21,22).

Η Κλίμακα Ψυχοπαθολογίας SCL-90 (Symptom Distress Checklist-90-R), ένα πολυδιάστατο ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ψυχοπαθολογίας, που αποτελείται από 90 ερωτήματα, τα οποία είναι έτσι διατυπωμένα ώστε να δίνουν ένα μέτρο για την ένταση της συμπτωματολογίας σε αρκετές διαστάσεις της ψυχοπαθολογίας. Θεωρείται ένα έγκυρο εργαλείο εκτίμησης της ψυχιατρικής συμπτωματολογίας τόσο για το γενικό πληθυσμό, όσο και για χρήση σε ψυχιατρικούς ασθενείς αλλά και σε ασθενείς που πάσχουν από διάφορες σωματικές νόσους (23). Εμπεριέχει εκτιμήσεις για 9 διαστάσεις ψυχιατρικής συμπτωματολογίας: τη σωματοποίηση, τα ιδεοψυχαναγκαστικά-καταναγκαστικά συμπτώματα, τη διαπροσωπική ευαισθησία,

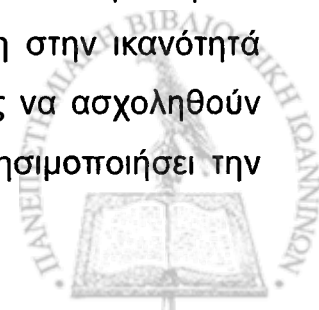


την κατάθλιψη, το άγχος, την επιθετικότητα, το φοβικό άγχος, τον παρανοειδή ιδεασμό και τον ψυχωτισμό. Η χρησιμοποίηση του SCL-90 ως εργαλείου για την διερεύνηση και εκτίμηση της έντασης της ψυχοπαθολογίας στις ρευματοπάθειες έχει μελετηθεί επαρκώς (24). Επιπλέον, το SCL-90 έχει σταθμισθεί για τον ελληνικό πληθυσμό (25).

Το Ερωτηματολόγιο Μελέτης του Αμυντικού Προφίλ (Defensive Style Questionnaire, DSQ), μια κλίμακα που αναπτύχθηκε με στόχο την εκτίμηση των μηχανισμών άμυνας του Εγώ, όπως αυτοί συνάγονται μέσω της εκδηλούμενης συμπεριφοράς του ατόμου. Το DSQ εκτιμά 25 μηχανισμούς άμυνας του Εγώ και 4 αμυντικά προφίλ, συγκεκριμένα το «δυσπροσαρμοστικό», το «προφίλ της διαστρέβλωσης της εικόνας», το «προφίλ της αυτοθυσίας» και το «προσαρμοστικό» προφίλ (14,15). Το DSQ έχει αποδοθεί στα ελληνικά με την άδεια του κ. Bond και η προσαρμογή και στάθμισή του στον ελληνικό πληθυσμό πραγματοποιείται από τη δική μας ερευνητική ομάδα. Έχει χρησιμοποιηθεί σε σωματικούς ασθενείς (26-28) και τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα από την Ελληνική του στάθμιση δείχνουν ότι και για τον ελληνικό πληθυσμό ισχύουν αντίστοιχα χαρακτηριστικά με το πρωτότυπο (28).

Το Ερωτηματολόγιο Επιθετικότητας-Εχθρότητας και Κατεύθυνσης της Επιθετικότητας (HDHQ) (13), ένα εργαλείο που εκτιμά την «εχθρότητα-επιθετικότητα» του υποκειμένου και που δίνει έμφαση στον τρόπο που το άτομο βιώνει την επιθετικότητά του όταν ματαιώνεται. Το HDHQ δεν έχει ακόμη σταθμιστεί για τον Ελληνικό πληθυσμό, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί ιδιαίτερα σε πολλές δημοσιευμένες μελέτες σε έλληνες ψυχικά και σωματικά ασθενείς, καθώς και σε δείγμα υγιούς πληθυσμού (10,26-28).

Η Κλίμακα εκτίμησης της Αίσθησης Συνεκτικότητας (Sense of coherence - SOC) απαρτίζεται από 29 ερωτήματα που βασίζονται σε θεωρητικά μοντέλα σχεδιασμένα να εξηγήσουν τους τρόπους που κάποιος υιοθετεί για τη διατήρηση ή τη βελτίωση της υγείας του στο συνεχές υγείας-νόσου (16). Θεωρείται μια μέτρηση μιας σταθερά τοποθετημένης θέσης του ατόμου (16,29) και είναι κυρίως μια εκτίμηση του τρόπου που το άτομο αντιμετωπίζει το stress, ιδιαίτερα το stress της νόσου. Όσοι έχουν υψηλή βαθμολογία είναι πιθανό να αντιλαμβάνονται τα στρεσογόνα ερεθίσματα ως προβλέψιμα και εξηγήσιμα, και έχουν εμπιστοσύνη στην ικανότητά τους να χειρίζονται τις προκλήσεις της ζωής θεωρώντας τις άξιες να ασχοληθούν μαζί τους και να επενδύσουν σ' αυτές. Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την



SOC σε ρευματοπάθειες (6, 29,30) και πρόσφατα σε ασθενείς με σκληρόδερμα (9). Η SOC έχει μεταφρασθεί και σταθμισθεί για τον ελληνικό πληθυσμό (31).

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Οι ασθενείς είχαν πλήρη ιατρική εξέταση και τα ιατρικά δεδομένα που συλλέχθηκαν αφορούσαν: τη διάρκεια της νόσου, διάφορους κλινικούς δείκτες που σχετίζονται με το σκληρόδερμα καθώς και εργαστηριακές μετρήσεις.

Η προσβολή των εσωτερικών οργάνων εκτιμήθηκε με κλινικά κριτήρια ή από ανασκόπηση των διαθέσιμων αντικειμενικών εξετάσεων που υπήρχαν στο ιστορικό κάθε ασθενούς.

Η εκτίμηση των επιπτώσεων της νόσου στο δέρμα έγινε σύμφωνα με τον δείκτη Rodnan (το άθροισμα των τιμών που λαμβάνονται από 17 περιοχές του σώματος, η καθεμία από τις οποίες αξιολογείται από 0 έως 3, με την κλινική ψηλάφηση, με μέγιστη βαθμολόγηση το 51) (32).

Για την αξιολόγηση του πόνου, χρησιμοποιήθηκε μια αναλογική οπτική κλίμακα 100mm. Ζητήθηκε από κάθε ασθενή να τοποθετήσει ένα σημάδι που αντιστοιχούσε στον πόνο που νοιώθει αυτήν την εποχή, ανάμεσα σε δύο οριακά σημεία, στο ένα άκρο των οποίων δηλωνόταν «καθόλου πόνος» και στο άλλο «αφόρητος πόνος».

Η εκτίμηση της εμπλοκής των διαφόρων εσωτερικών οργάνων βασίστηκε σε όλα τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα που υπήρχαν διαθέσιμα για κάθε ασθενή. Πιο συγκεκριμένα: Η προσβολή του οισοφάγου τεκμηριώθηκε με ενδοσκοπικό έλεγχο, μανομετρία ή οισοφαγογράφημα με τη χρήση video και βαριούχο γέυμα (33). Η προσβολή των πνευμόνων τεκμηριώθηκε με ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία, υπερηχογράφημα και λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων (34). Η προσβολή των νεφρών εκτιμήθηκε λαμβάνοντας υπόψη την αρτηριακή πίεση, την τιμή της κρεατινίνης πλάσματος και την ανάλυση ούρων (35).

### **Στατιστική ανάλυση**

Οι αναλύσεις των δεδομένων έγιναν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 10.0 (Statistical package for the social sciences, SPSS Inc, Chicago, Il, U.S.A.). Η





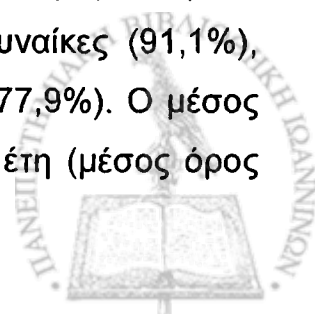
ανάλυση έγινε σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση, έγιναν συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας των ασθενών με σκληρόδερμα και εκείνης των υγιών. Για την ανάλυση των επιμέρους μεταβλητών των ερωτηματολογίων, προτιμήθηκε η εφαρμογή της μη παραμετρικής μεθόδου του Kendall (Kendall's tau-b), καθόσον η μέθοδος αυτή θεωρείται η πλέον κατάλληλη για τέτοιου τύπου ερωτηματολόγια, δεν επηρεάζεται από το αν τα δεδομένα έχουν ή όχι κανονική κατανομή, και, επιπλέον, δίνει ένα μέτρο του βαθμού συσχέτισης μεταξύ των δύο ανεξάρτητων μεταβλητών που μελετώνται, ορίζοντας έτσι και ένα μέτρο του σχετικού βαθμού σημαντικότητας της κάθε μεταβλητής (10, 36). Για τα «διατάξιμα» και «κατηγορικά» δεδομένα (όπως, π.χ. τα αμυντικά προφίλ), χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του χ-τετράγωνο ( $\chi^2$ ), όπου χρειαζόταν και με την διόρθωση του Yates.

Στη δεύτερη φάση της στατιστικής επεξεργασίας, εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικές μέθοδοι ανάλυσης. Έτσι, πραγματοποιήθηκε μια ξεχωριστή Ανάλυση Πολλαπλής Λογιστικής Παλινδρόμησης (Multiple Logistic Regression Analysis), με στόχο να προσδιοριστούν με μεγαλύτερη σαφήνεια οι διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες που διαφοροποιούν τον πληθυσμό των ασθενών από εκείνον των υγιών. Τέλος, στο δείγμα των ασθενών, έγιναν επιπλέον πέντε ανεξάρτητες αναλύσεις σταδιακής πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (Stepwise multiple regression analysis), έτσι ώστε να διερευνηθούν οι ανεξάρτητες μεταβλητές των διάφορων κλινικών παραμέτρων και των χαρακτηριστικών προσωπικότητας που θα μπορούσαν να προβλέψουν την εμφάνιση συγκεκριμένων τύπων ψυχοπαθολογίας (Εξαρτημένες μεταβλητές: γενική ψυχική καταπόνηση, κατάθλιψη, αγχώδης συνδρομή, παρανοειδής ιδεασμός, ψυχωτικά συμπτώματα). Στις αναλύσεις αυτές, γινόταν ταυτόχρονα έλεγχος και στάθμιση για τις βασικές δημογραφικές μεταβλητές (φύλο, ηλικία και εκπαιδευτικό επίπεδο).

## **Αποτελέσματα**

### **Χαρακτηριστικά των ασθενών**

Συνολικά, όλοι οι ασθενείς που τους ζητήθηκε συμμετείχαν στην μελέτη. 56 ασθενείς συμμετείχαν τελικά στην έρευνα. Η πλειοψηφία ήταν γυναίκες (91,1%), ηλικίας 25-70 ετών (με μέσο όρο  $52,6 \pm 12,4$  έτη) και παντρεμένες (77,9%). Ο μέσος όρος διάρκειας της νόσου ήταν 15,4 έτη, με εύρος από 1 έως 50 έτη (μέσος όρος



185,5±145,9 μήνες). Πιο συγκεκριμένα, 11 ασθενείς είχαν σκληρόδερμα από 1-5 έτη και 45 (80,4%) για περισσότερο από 5 έτη.

Τριάντα εννέα ασθενείς (69,6%) είχαν περιορισμένου τύπου σκληρόδερμα ενώ 17 (30,4%) παρουσίαζαν τον εκτεταμένο δερματικό τύπο. Η πάχυνση του δέρματος που παρουσιαζόταν είχε εύρος από 2 ως 34 (με μέσο όρο 11,12±10,07).

Τα αποτελέσματα στην οπτική-αναλογική κλίμακα εκτίμησης του πόνου των 100mm έδωσαν ένα εύρος από 20-80mm (με μέσο όρο 43,39±14,5).

Τριάντα ένας ασθενείς (55.3%) παρουσίασαν προσβολή των πνευμόνων. Κλινικές ενδείξεις προσβολής του οισοφάγου παρουσίασαν 32 ασθενείς (57.14%), ενώ ένας ασθενής παρουσίασε προσβολή των νεφρών.

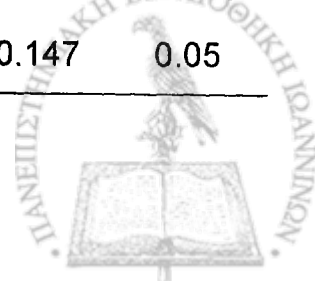
### Ψυχοπαθολογία – Ψυχική Καταπόνηση

Εικοσιτέσσερις από τους 56 ασθενείς με σκληρόδερμα και 14 από τους 74 υγιείς παρουσίασαν στο ερωτηματολόγιο εκτίμησης της Γενικής Υγείας (GHQ-28) τιμές υψηλότερες από το σημείο αποκοπής της κλίμακας το προτεινόμενο για την ένδειξη ψυχοπαθολογίας για τον ελληνικό πληθυσμό (20). Έτσι, στο δείγμα μας, το 42,9% των ασθενών με σκληρόδερμα παρουσίασε βαθμολογία  $\geq 5$  στο GHQ-28, σε σύγκριση με το 18,9% των υγιών ( $\chi^2=8,8$ ,  $df=1$ ,  $p<0,003$ ), κάτι που δείχνει ότι περισσότερο από τέσσερις στους δέκα ασθενείς με σκληρόδερμα είναι πιθανόν «ψυχιατρικά περιστατικά». Επιπρόσθετα, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 2, οι βαθμολογίες στις υποκλίμακες του SCL-90-R «γενική ψυχική καταπόνηση», «κατάθλιψη», «σωματοποίηση» και «ανήσυχος ύπνος» ήταν οι ψυχοπαθολογικοί παράγοντες που ήταν πιο υψηλοί στους ασθενείς με σκληρόδερμα, συγκριτικά με τους υγιείς. Η περισσότερο λεπτομερειακή ανάλυση που έγινε στις υποκλίμακες του GHQ-28, έδειξε πως οι ασθενείς με σκληρόδερμα εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές στην υποκλίμακα που εκτιμά το «καταθλιπτικό συναίσθημα», ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην υποκλίμακα που εκτιμά «τα σωματικά συμπτώματα της κατάθλιψης» (Πίνακας 2), σε σχέση με τους υγιείς, κάτι που δείχνει πως η συναισθηματική διαταραχή που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί είναι της τάξης της «γνήσιας» κατάθλιψης και όχι σωματικών αιτιάσεων που θα μπορούσαν να συσχετισθούν με πραγματικά σωματικά προβλήματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με σκληρόδερμα.



Πίνακας 2. Ψυχιατρικοί παράγοντες που σχετίζονται με το Σκληρόδερμα.

	Υγιείς	Ασθενείς με		
	N=74	Σκληρόδερμα	Kendall's P	tau-b value
	Means ± SD			
<b>Hopkins SCL-90-R</b>				
<b>Κλίμακα Ψυχοπαθολογίας</b>				
Σωματοποίηση	0.872 ± 0.55	1.271 ± 0.89	0.159	0.031
Ιδιοψυχαναγκασμοί- Καταναγκασμοί	1.113 ± 0.60	1.044 ± 0.76	-0.074	Ns
Διαπροσωπική Ευαισθησία	0.846 ± 0.54	0.851 ± 0.61	-0.014	Ns
Κατάθλιψη	0.910 ± 0.60	1.024 ± 0.73	0.044	Ns
Άγχος	0.613 ± 0.52	0.668 ± 0.75	-0.036	Ns
Επιθετικότητα	0.604 ± 0.59	0.589 ± 0.55	-0.015	Ns
Φοβικό Άγχος	0.438 ± 0.43	0.511 ± 0.59	0.029	Ns
Παρανοειδής Ιδεασμός	1.017 ± 0.59	0.941 ± 0.69	-0.073	Ns
Ψυχωτισμός	0.459 ± 0.33	0.470 ± 0.41	-0.039	Ns
Διαταραχές Ύπνου	0.959 ± 0.99	1.481 ± 1.02	0.191	0.019
Γενικός Δείκτης Ψυχικής Καταπόνησης	0.783 ± 0.42	0.861 ± 0.55	0.026	Ns
<b>Ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας</b>				
Σωματικά συμπτώματα κατάθλιψης	12.18 ± 3.24	12.98 ± 4.61	0.041	Ns
Άγχος	12.41 ± 3.33	13.23 ± 4.79	0.054	Ns
Κοινωνική λειτουργικότητα	13.70 ± 2.32	14.16 ± 3.78	0.054	Ns
Καταθλιπτικό Συναίσθημα	8.54 ± 1.85	10.60 ± 4.37	0.170	0.029
Συνολική βαθμολογία GHQ-28	2.97 ± 3.53	5.83 ± 6.84	0.147	0.05



## Χαρακτηριστικά της Προσωπικότητας

Τα αμυντικά προφίλ που φαίνεται να υιοθετούν οι ασθενείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Σε περίπτωση που, σε κάθε άτομο, η βαθμολογία για κάθε αμυντικό προφίλ ήταν 0,5 SD περισσότερο από το μέσο όρο για κάθε συγκεκριμένο παράγοντα, θεωρήθηκε ότι το άτομο χρησιμοποιεί συνήθως αυτό το αμυντικό προφίλ, καθώς το χαμηλότερο αποδεκτό όριο του 0.5 SD έχει αποδειχθεί ότι δίνει εδώ τον καλύτερο βαθμό διαφοροποίησης (15). Στον Πίνακα 3 φαίνεται ότι οι ασθενείς με σκληρόδερμα αναφέρουν πιο συχνά τη χρήση λιγότερο ώριμων αμυντικών προφίλ, όπως είναι για παράδειγμα η «δυσπροσαρμοστική συμπεριφορά» (37,5% vs 21,6% αντίστοιχα,  $\chi^2=3,94$ ,  $df=1$ ,  $p<0,047$ ) και το αμυντικό προφίλ της «αυτοθυσίας» (53,8% vs 32,3% αντίστοιχα,  $\chi^2=4,10$ ,  $df=1$ ,  $p<0,043$ ), ενώ τείνουν να υιοθετούν όλο και πιο σπάνια από τους υγιείς ένα «προσαρμοστικό» αμυντικό προφίλ (23,2% vs 47,3% αντίστοιχα,  $\chi^2=7,94$ ,  $df=1$ ,  $p<0,004$ ).

Η λεπτομερής ανάλυση που έγινε για κάθε έναν ειδικό μηχανισμό άμυνας, έδειξε ότι οι ασθενείς με σκληρόδερμα έχουν την τάση να χρησιμοποιούν όλο και πιο συχνά τους μηχανισμούς της «Προβολής», της «Άρνησης» και του «Ψευδοαλτρουισμού» και λιγότερο συχνά τους μηχανισμούς της «εξαρτητικότητας-καταναλωτικότητας», του «χιούμορ» και του «στοχοπροσανατολισμού», σε σύγκριση με τους υγιείς (Πίνακας 4).

Επίσης, στους ασθενείς με σκληρόδερμα, στοιχεία της επιθετικότητας όπως η «εκδραμάτιση της εχθρότητας» και η «παρανοϊκή εχθρότητα», ήταν επίσης υψηλότερα συγκριτικά με τους υγιείς, κάτι που δείχνει μια προβλητική εξωστρεφόμενη εχθρότητα στους ασθενείς με σκληρόδερμα.

**Πίνακας 3.** Αμυντικά προφίλ που υιοθετούν οι Ασθενείς με Σκληρόδερμα \*

Αμυντικό Προφίλ	Υγιείς N=74	Σκληρόδερμα N= 56
Δυσπροσαρμοστικό	16 (21.6%)	21 (37.5%) <sup>†</sup>
Διαστρέβλωσης της Εικόνας	16 (21.6%)	14 (25.0%)
Αυτοθυσίας	24 (32.4%)	28 (50.0%) <sup>†</sup>
Προσαρμοστικό/Ωριμο	35 (47.3%)	13 (23.2%) <sup>†††</sup>

\* Καθώς μερικά άτομα αναφέρουν ότι υιοθετούν παραπάνω από ένα αμυντικό προφίλ, το άθροισμα των ποσοστών κάθε στήλης πιθανόν να υπερβαίνει το 100.

<sup>†</sup>  $p < 0.05$ ; <sup>†††</sup>  $p < 0.005$ , chi-square test



Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά Προσωπικότητας που σχετίζονται με το Σκληρόδερμα.

	Healthy Controls N=74	Scleroderma N=56	Kendall's tau-b	P value
	Means ± SD			
<b>Μηχανισμοί Άμυνας του Εγώ</b>				
Προβολή	3.16 ± 1.44	3.54 ± 1.30	0.138	0.059
Παλινδρόμηση	4.78 ± 2.18	4.57 ± 2.56	-0.041	Ns
Παντοδυναμία	3.12 ± 1.78	3.38 ± 1.61	0.094	Ns
Απόσυρση	5.45 ± 2.49	5.64 ± 2.70	0.034	Ns
Σχιζοειδής Φαντασίωση	3.66 ± 2.90	3.69 ± 3.10	0.022	Ns
Στοματικότητα	3.51 ± 2.02	2.43 ± 1.65	-0.270	0.000
Ακύρωση	4.62 ± 2.07	4.52 ± 2.34	-0.046	Ns
Άρνηση	3.83 ± 1.82	4.50 ± 1.67	0.185	0.013
Σχάση	3.93 ± 1.95	3.78 ± 1.76	-0.027	Ns
Αρχέγονη Εξιδανίκευση	3.95 ± 2.48	4.16 ± 2.54	0.030	Ns
Μόνωση	3.75 ± 1.74	3.62 ± 1.73	-0.014	Ns
Ψευδοαλτρουισμός	7.10 ± 2.33	8.01 ± 1.93	0.231	0.004
Σχηματισμός δια του αντιθέτου	5.21 ± 1.80	5.30 ± 1.77	0.039	Ns
Χιούμορ	4.05 ± 1.89	3.10 ± 1.75	-0.226	.002
Μετουσίωση	5.00 ± 3.11	4.51 ± 3.71	-0.064	Ns
Καταστολή	5.09 ± 1.86	5.42 ± 2.15	0.073	Ns
Στοχοκατευθυντικότητα	6.29 ± 2.04	5.39 ± 2.44	-0.145	0.054
Προβλέπειν	6.43 ± 1.87	6.24 ± 2.26	-0.032	Ns
<b>Επιθετικότητα-Εχθρότητα και Κατεύθυνση της Επιθετικότητας</b>				
Εκδραματιζόμενη εχθρότητα	3.48 ± 1.76	4.00 ± 1.83	0.142	0.05
Κριτική των άλλων	5.74 ± 2.24	5.20 ± 2.16	-0.109	Ns
Παραληρητική εχθρότητα	1.85 ± 1.57	2.52 ± 1.91	0.159	0.043
Αυτοκριτική	3.98 ± 2.01	3.63 ± 2.35	-0.083	Ns
Ενοχή	2.12 ± 1.35	2.47 ± 1.54	0.082	Ns
Συνολική εχθρότητα	17.18 ± 6.46	17.83 ± 7.38	0.017	Ns
Κατεύθυνση της εχθρότητας	-0.98 ± 4.92	-1.98 ± 4.83	-0.070	Ns



## Πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης

Όταν όλες οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές, όπως αναδείχθηκαν από την μονοπαραγοντική ανάλυση, ελήφθησαν υπόψη, η πολυπαραγοντική παλινδρομη ανάλυση έδειξε ότι το «καταθλιπτικό συναίσθημα», όπως αυτό εκτιμήθηκε από το GHQ-28 ( $p < 0,038$ ) και οι αμυντικοί μηχανισμοί της «άρνησης» ( $p < 0,018$ ), της «καταναλωτικότητας» ( $p < 0,011$ ), του «ψευδοαλτρουισμού» ( $p < 0,002$ ), του «χιούμορ» ( $p < 0,003$ ) και του «στοχοπροσανατολισμού» ( $p < 0,04$ ) ήταν, οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονταν με την πιθανότητα κάποιος να πάσχει από Σκληρόδερμα (Πίνακας 5). Βρέθηκε επίσης ότι οι ασθενείς με σκληρόδερμα ήταν σημαντικά κατώτερου εκπαιδευτικού επιπέδου σε σχέση με την ομάδα των υγιών ( $p < 0,013$ ), όπως θα μπορούμε πιθανότατα να περιμένουμε από την τυχαία αρχική επιλογή του δείγματος των υγιών. Κατά συνέπεια, ανεξάρτητα με τις διαφορές των δύο δειγμάτων όσο αναφορά το εκπαιδευτικό επίπεδο, οι ασθενείς με σκληρόδερμα εκδηλώνουν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα του «καταθλιπτικού συναισθήματος» του GHQ-28, χαμηλότερες τιμές στους ώριμους μηχανισμούς άμυνας, όπως λόγου χάρη το «χιούμορ» και υψηλότερες βαθμολογίες στους ανώριμους μηχανισμούς άμυνας, όπως η «άρνηση» και ο «ψευδοαλτρουισμός», συγκριτικά με τους υγιείς.



Πίνακας 5. Υψιστάριτες παράμετροι και χαρακτηριστικά της προσοικειότητας που σχετίζονται με το Σκληρόδερμα

**Πίνακας 5.** Ψυχατρικές παράμετροι και χαρακτηριστικά της προσωπικότητας που σχετίζονται με το Σκληρόδερμα, σε σύγκριση με τους υγιείς.

	<b>Μονοπαραγοντική Ανάλυση Παλινδρόμησης</b>	<b>Λογιστική Ανάλυση Παλινδρόμησης</b>	<b>Μονοπαραγοντική Ανάλυση Παλινδρόμησης</b>	<b>Λογιστική Ανάλυση Παλινδρόμησης</b>
	<b>Odds ratio</b>	<b>p</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>p</b>
SCL-90 Σωματοποίηση	2.145 (1.276 – 3.604)	0.004		
GHQ-28Καταθλιπτικά συναισθήματα	1.240 (1.086 – 1.415)	0.001	1.366 (1.017 - 1.834)	0.038
GHQ-28 Ψυχική Καταπόνηση	1.112 (1.034 – 1.197)	0.005		
DSQ Προσαρμοστικό προφίλ	0.841 (0.802 – 0.947)	0.05		
DSQ Δυσπροσαρμοστικό προφίλ	1.460 (1.212 - 1.997)	0.049		
DSQ Προφίλ Αυτοθυσίας	2.083 (1.019 - 4.259)	0.044		
DSQ Προβολή	1.221 (1.001 - 1.580)	0.05		
DSQ Στοματικότητα	0.715 (0.574 - 0.889)	0.003	0.598 (0.402 - 0.889)	0.011
DSQ Άρνηση	1.245 (1.014 - 1.528)	0.036	1.743 (1.101 - 2.758)	0.018
DSQ Ψευδοαλτρουισμός	1.240 (1.027 - 1.497)	0.025	1.687 (1.211 - 2.350)	0.002
DSQ Χιούμορ	0.751 (0.615 - 0.918)	0.005	0.529 (0.349 - 0.801)	0.003
DSQ Στοχοκατευθυντικότητα	0.835 (0.712 - 0.980)	0.027	0.735 (0.549 - 0.986)	0.04
HDHQ Εκδραματιζόμενη εχθρότητα	1.189 (1.036 – 1.427)	0.05		
HDHQ Παραληρητική εχθρότητα	1.252 (1.018 – 1.540)	0.033		
Εκπαιδευτικό επίπεδο	0.708 (0.596 – 0.840)	0.001	.729 (.567 - .936)	0.013

\* Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη Νόσο (ΣΣ Vs υγιείς) και ανεξάρτητες μεταβλητές τις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές των προηγούμενων αναλύσεων, καθώς και το εκπαιδευτικό επίπεδο. Το μοντέλο πρόβλεψης υπολογίστηκε με βάση την πιθανότητα να είναι κανείς «ασθενής με σκληρόδερμα. Μόνον οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές παρουσιάζονται στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η οποία ταξινομήσε σωστά το 79.5% των περιπτώσεων, με δείκτη Cox and Snell R square = 0.446.



## Κλινικά χαρακτηριστικά, χαρακτηριστικά της προσωπικότητας και ψυχική καταπόνηση

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στη συνέχεια έγιναν πέντε αναλύσεις σταδιακής πολλαπλής παλινδρόμησης, ώστε να προσδιοριστούν οι παράγοντες εκείνοι που συνδέονται στενότερα με τον κίνδυνο εμφάνισης πέντε συγκεκριμένων τύπων ψυχιατρικών διαταραχών: γενική ψυχική καταπόνηση (όπως αυτή εκτιμάται από το συνολικό δείκτη του SCL-90-R General Distress Index), άγχος, κατάθλιψη, παρανοειδή ιδεασμό και ψυχωτικά συμπτώματα.

Στις αναλύσεις αυτές συμπεριελήφθησαν οι ακόλουθες ανεξάρτητες μεταβλητές: ηλικία, εκπαιδευτικό επίπεδο, διάρκεια νόσου, πόνος, ολική βαθμολογία για την πάχυνση του δέρματος, προσβολή διαφόρων ζωτικών οργάνων, αμυντικά προφίλ, η κλίμακα SOC και οι τιμές για την «εχθρότητα-επιθετικότητα». Οι μεταβλητές εισέρχονταν στην εξίσωση όταν η τιμή  $p$  ήταν  $<0,005$  και δε συμμετείχαν στην ανάλυση όταν το  $p$  ήταν  $>0,10$ . Στον πίνακα 6 συνοψίζονται όλα τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης ανάλυσης για την πρόγνωση συγκεκριμένων μορφών ψυχοπαθολογίας.





**Πίνακας 6.** Χαρακτηριστικά προσωπικότητας και κλινικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την Ψυχική καταπόνηση και διάφορες μορφές Ψυχοπαθολογίας στους ασθενείς με Σκληρόδερμα.

Μεταβλητές	beta	Adjusted R <sup>2</sup>	P value
<b>Ανεξάρτητη Μεταβλητή: Ψυχική Καταπόνηση (γενικά, GDI)</b>			
HDHQ Συνολική Επιθετικότητα	0.503	0.411	0.000
SOC Αίσθηση Συνεκτικότητας	-0.314	0.469	0.012
Διάρκεια νόσου	0.191	0.557	0.047
<b>Ανεξάρτητη Μεταβλητή: Κατάθλιψη</b>			
HDHQ Ολική Επιθετικότητα	0.357	0.493	0.015
DSQ Δυσπροσαρμοστικό Προφίλ	0.278	0.532	0.043
Προσβολή οισοφάγου	0.241	0.562	0.014
<b>Ανεξάρτητη Μεταβλητή: Άγχος</b>			
HDHQ Συνολική Επιθετικότητα	0.355	0.375	0.009
SOC Αίσθηση Συνεκτικότητας	-0.294	0.435	0.030
Πόνος	0.290	0.479	0.007
<b>Ανεξάρτητη Μεταβλητή: Παρανοειδής Ιδεασμός</b>			
SOC Αίσθηση Συνεκτικότητας	-0.384	0.381	0.006
DSQ Δυσπροσαρμοστικό Προφίλ	0.383	0.460	0.006
<b>Ανεξάρτητη Μεταβλητή: Ψύχωση</b>			
SOC Αίσθηση Συνεκτικότητας	-0.352	0.135	0.007
Ηλικία	-0.297	0.208	0.022

Πέντε ανεξάρτητες αναλύσεις σταδιακής πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένες μεταβλητές την Γενική Ψυχική Καταπόνηση, την Κατάθλιψη, το Άγχος, τον Παρανοειδή Ιδεασμό και τα Ψυχωτικά συμπτώματα. Ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν η ηλικία, το εκπαιδευτικό επίπεδο, τα αμυντικά προφίλ, η αίσθηση συνεκτικότητας, η συνολική εχθρότητα-επιθετικότητα, η διάρκεια της νόσου, ο πόνος, η συνολική τιμή πάχυνσης του δέρματος, και η εμπλοκή διαφόρων οργάνων. Μόνον οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές παρουσιάζονται σε κάθε ανάλυση



Η Γενική Ψυχική Καταπόνηση (GDI) βρέθηκε να σχετίζεται στενά με υψηλή βαθμολογία στην τιμή της συνολικής εχθρότητας του HDHQ, με χαμηλές τιμές SOC, και με μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου. Όλοι οι παράγοντες μαζί ερμηνεύουν το 55,7% της μεταβλητότητας του GDI ( $F_{[4,47]}=17,05$ ,  $p<0,0001$ ).

Οι ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτώματα άγχους, εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα SOC και υψηλότερες τιμές συνολικής εχθρότητας του HDHQ. Ο πόνος, επίσης, αποτέλεσε ένα θετικό προγνωστικό παράγοντα των συμπτωμάτων άγχους. Το τελικό μοντέλο ήταν ιδιαίτερα στατιστικά σημαντικό, ερμηνεύοντας το 47,9% της μεταβλητότητας της κλίμακας του άγχους του SCL-90-R ( $F_{[3,48]}=14,1$ ,  $p<0,0001$ ).

Η ένταση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σχετίστηκε με υψηλή βαθμολογία στις τιμές συνολικής εχθρότητας του HDHQ καθώς και με τη χρήση δυσπροσαρμοστικών αμυντικών μηχανισμών στο DSQ. Επίσης η προσβολή του ανώτερου γαστρικού σωλήνα έδειξε πως σχετίζεται σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Το τελικό μοντέλο ήταν ιδιαίτερα στατιστικά σημαντικό, ερμηνεύοντας το 59,1% της μεταβλητότητας της κλίμακας εκτίμησης της κατάθλιψης του SCL-90-R ( $F_{[4,47]}=17,38$ ,  $p<0,00001$ ).

Παρουσιάζει ενδιαφέρον ότι τα πιο σοβαρά ψυχοπαθολογικά συμπτώματα που ανήκουν στο ψυχωτικό φάσμα (π.χ. ο παρανοειδής ιδεασμός και διάφορα ψυχωσικόμορφα συμπτώματα), φαίνεται να σχετίζονται μόνο με χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, ενώ καμία από τις κλινικές παραμέτρους που μελετήθηκαν δε συμμετείχαν στην τελική εξίσωση της ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης. Έτσι, ο παρανοειδής ιδεασμός αυξάνεται όσο οι τιμές SOC μειώνονται και όσο οι τιμές στο «δυσπροσαρμοστικό αμυντικό προφίλ» αυξάνονται. Η τελική εξίσωση είχε υψηλή στατιστική σημαντικότητα, και μπορούσε να ερμηνεύσει το 46,0% της μεταβλητότητας της κλίμακας του παρανοειδούς ιδεασμού του SCL-90-R ( $F_{[2,49]}=22,68$ ,  $p<0,00001$ ). Τέλος, τα ψυχωσικόμορφα συμπτώματα βρέθηκε να σχετίζονται σημαντικά μόνο με την ηλικία και τη SOC. Έτσι, οι νεαρότεροι ασθενείς με σκληρόδερμα και με χαμηλό επίπεδο SOC είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ψυχωσικόμορφα συμπτώματα. Ούτε τα κλινικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν, ούτε και τα δημογραφικά στοιχεία ή οι διάφορες προσωπικές μεταβλητές μπορούσαν να προβλέψουν το ενδεχόμενο ανάπτυξης ψυχωτικής συμπτωματολογίας. Αν και εδώ η τελική εξίσωση ήταν στατιστικά σημαντική ( $F_{[2,49]}=7,68$ ,  $p<0,001$ ), μπορούσε να ερμηνεύσει μόνο το 20,8% της μεταβλητότητας της κλίμακας εκτίμησης του

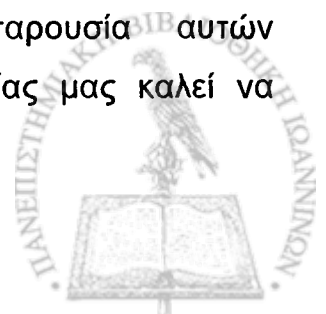


ψυχωτισμού SCL-90-R. Έτσι, φαίνεται ότι για την ψύχωση, ίσως και άλλες ιδιοσυστατικές μεταβλητές ή παράγοντες της προσωπικότητας που δε μελετήσαμε, παίζουν βασικό ή και σημαντικότερο ρόλο στην ανάπτυξη βαρύτερης μορφής ψυχοπαθολογίας στους ασθενείς με Σκληρόδερμα.

## Συζήτηση

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αποκαλύπτουν ότι ένα υψηλό ποσοστό από τους ασθενείς με σκληρόδερμα θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως «ψυχιατρικά περιστατικά», με κύριο ψυχοπαθολογικό χαρακτηριστικό την «κατάθλιψη». Σύμφωνα με τα ειδικά ψυχολογικά εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν, οι ασθενείς με σκληρόδερμα φαίνεται να υιοθετούν μάλλον «ανώριμους» αμυντικούς μηχανισμούς και να αντιδρούν στις μαινώσεις που αντιμετωπίζουν με εξωστρεφόμενη «προβλητική εχθρότητα». Επιπλέον, ο κίνδυνος για την ανάπτυξη συμπτωμάτων γενικής ψυχικής καταπόνησης φάνηκε να σχετίζεται θετικά με συγκεκριμένες κλινικές μεταβλητές και με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας. Πιο συγκεκριμένα, η κατάθλιψη εμφανίστηκε να σχετίζεται στενά τόσο με κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, όπως με την προσβολή του οισοφάγου, όσο και με ειδικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, όπως με την επιθετικότητα και με την υιοθέτηση ενός δυσπροσαρμοστικού αμυντικού προφίλ. Από την άλλη πλευρά, το άγχος βρέθηκε να σχετίζεται κυρίως με την αίσθηση συνεκτικότητας και τον πόνο, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης ψυχωτικών διαταραχών βρέθηκε να σχετίζεται μόνο με ειδικές δομές της προσωπικότητας.

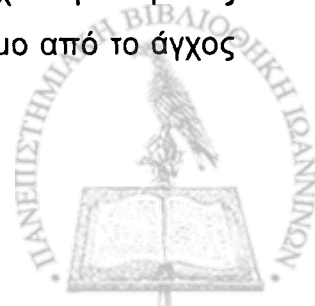
Ειδικότερα, τα αποτελέσματά μας έδειξαν πως ένα ποσοστό της τάξης του 42,9% των ασθενών με σκληρόδερμα παρουσιάζουν υψηλή βαθμολογία στο GHQ-28. Έχει καλά τεκμηριωθεί πως ασθενείς που εμφανίζουν βαθμολογία μεγαλύτερη του 5 στο GHQ-28, χρήζουν ψυχιατρικής εκτίμησης για την πιο ολοκληρωμένη τεκμηρίωση της ύπαρξης ψυχοπαθολογίας, ίσως και θεραπείας (20). Αν και αυτό το ποσοστό θα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή, καθώς οι αυτοσυμπληρούμενες κλίμακες παρ' όλη την εγκυρότητα, την αξιοπιστία τους και τη χρησιμότητά τους δεν μπορούν ν' αντικαταστήσουν την ψυχιατρική συνέντευξη (37), η παρουσία αυτών των υψηλών τιμών στις κλίμακες εκτίμησης της ψυχοπαθολογίας μας καλεί να



δώσουμε προσοχή στην ψυχολογική διερεύνηση και αντιμετώπιση των ασθενών με σκληρόδερμα.

Τα αποτελέσματά μας, δείχνουν ότι το κύριο ψυχοπαθολογικό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΣΣ είναι η κατάθλιψη. Καθόσον κοινά συμπτώματα της κατάθλιψης, όπως η δυσκολία στον ύπνο, η έλλειψη ενεργητικότητας και η έλλειψη όρεξης για φαγητό θα μπορούσαν να είναι και συμπτώματα της νόσου, είναι πολύ σημαντικό να ξεχωρίσουμε ανάμεσα στα σωματικά συμπτώματα και τα πιο ειδικά συμπτώματα της κατάθλιψης από τη συναισθηματική σφαίρα. Η ανάλυση των επιμέρους υποκλιμάκων του GHQ-28 που διαφοροποιούν τα «σωματικά εκφραζόμενα καταθλιπτικά συμπτώματα» από τα «καταθλιπτικά συναισθήματα», έδειξε ότι οι ασθενείς με σκληρόδερμα εμφανίζουν πολύ υψηλότερα ποσοστά στα «καταθλιπτικά συναισθήματα», συγκριτικά με τους υγιείς. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με σκληρόδερμα εμφανίζουν «γνήσια» καταθλιπτικά συμπτώματα, κάτι που συμφωνεί με τα αντίστοιχα ευρήματα των Roca και συν. (8), που αναφέρουν ότι περίπου οι μισοί από τους δικούς τους ασθενείς με σκληρόδερμα εμφάνισαν από μέτρια ως σοβαρά «γνήσια» καταθλιπτικά συμπτώματα. Επιπρόσθετα, οι Benrud-Larson και συν. (38) αναφέρουν ότι περίπου οι μισοί από τους ασθενείς που μελέτησαν εμφάνισαν καταθλιπτικά συμπτώματα σύμφωνα με την κλίμακα εκτίμησης της κατάθλιψης του Beck, ενώ και οι Matsuura και συν. (9) βρήκαν καταθλιπτική συμπτωματολογία στο 46% των ασθενών τους με σκληρόδερμα. Τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια με εκείνα παλαιότερης μελέτης της ευρύτερης ερευνητικής μας ομάδας (10), όσον αφορά τη «σωματοποίηση» και την καταθλιπτική συμπτωματολογία. Εκεί αναφέρονται επίσης υψηλότερα ποσοστά για το άγχος και για διάφορα ψυχωσικόμορφα συμπτώματα σε ασθενείς με σκληρόδερμα, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς μας, ίσως εξαιτίας του διαφορετικού δείγματος που χρησιμοποιήθηκε. Βασιζόμενοι στα δικά μας αποτελέσματα και στα ήδη υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, μπορούμε να πούμε ότι υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις πως οι μισοί περίπου ασθενείς με σκληρόδερμα εμφανίζουν «γνήσια» καταθλιπτική ψυχοπαθολογία.

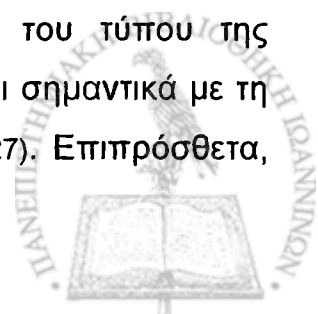
Εστιάζοντας στα ειδικά χαρακτηριστικά προσωπικότητας, τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι οι ασθενείς με σκληρόδερμα κλίνουν να υιοθετούν ανώριμους αμυντικούς μηχανισμούς άμυνας, συγκριτικά με τους υγιείς. Οι μηχανισμοί άμυνας είναι αυτόματες ψυχολογικές διαδικασίες που προστατεύουν το άτομο από το άγχος



και την επίγνωση εσωτερικών ή εξωτερικών κινδύνων ή στρεσογόνων καταστάσεων (39). Αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να θεωρηθούν τόσο ως ένας τρόπος που εμποδίζει την ανάπτυξη, όσο όμως και ως προσαρμοστικές διαδικασίες, που έχουν ως σκοπό να συμφιλιώσουν τις εσωτερικές παρορμήσεις με τις εξωτερικές απαιτήσεις (15). Κατά συνέπεια, ορισμένες άμυνες είναι σταθερά δυσπροσαρμοστικές ενώ άλλες μπορεί να είναι είτε δυσπροσαρμοστικές είτε προσαρμοστικές, πάντα λαμβανομένης υπόψη της αυστηρότητάς τους, της ελαστικότητάς τους και σε συνάρτηση με το πλαίσιο μέσα στο οποίο αναπτύσσονται.

Σύμφωνα με τη θεωρητική ιεράρχηση των αμυνών του Vaillant (40-41), οι ασθενείς μας κλίνουν να χρησιμοποιούν λιγότερο «ώριμους» μηχανισμούς άμυνας και περισσότερο «ναρκισσιστικούς» και «ανώριμους» μηχανισμούς από ό,τι τα υγιή άτομα. Έτσι, οι ασθενείς με σκληρόδερμα εμφανίζονται να υιοθετούν πιο συχνά ένα «δυσπροσαρμοστικό αμυντικό προφίλ» και μηχανισμούς «αυτοθυσίας», αμυντικά προφίλ που κυρίως αποτελούνται από ανώριμους μηχανισμούς όπως «προβολή», η «απόσυρση», η «άρνηση» ή ο «ψευδοαλtruισμός» και λιγότερο συχνά «προσαρμοστικούς» μηχανισμούς, συγκριτικά με τους υγιείς. Πιο συγκεκριμένα, δύο ειδικοί ανώριμοι μηχανισμοί άμυνας κυριαρχούσαν στους ασθενείς με σκληρόδερμα: η «άρνηση», ένας ναρκισσιστικός μηχανισμός με τον οποίο το άτομο αποτυγχάνει να δεχτεί κάποιες όψεις της εξωτερικής πραγματικότητας εμφανείς όμως στους άλλους ανθρώπους και ο «ψευδοαλtruισμός», ένα στοιχείο «αυτοθυσίας», «μαρτυρικότητας» και «καρτερίας», που αντανακλά την ανάγκη να αντιλαμβάνονται τον εαυτό τους ως ευγενικό, πρόθυμο και πάντα διαθέσιμο για τους άλλους και ποτέ θυμωμένο.

Παρότι η έρευνα μέχρι τώρα δεν έχει μπορέσει να τεκμηριώσει την ύπαρξη συγκεκριμένων χαρακτηριστικών της προσωπικότητας σε συγκεκριμένες σωματικές νόσους, η σημασία τέτοιων παραμέτρων παραμένει ιδιαίτερα σημαντική, καθώς διάφορα ειδικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας εμπλέκονται με συγκεκριμένες παραμέτρους χρόνιων νόσων. Για παράδειγμα, πρόσφατες μελέτες της ευρύτερης ερευνητικής μας ομάδας έδειξαν ότι οι ψυχολογικά ώριμοι ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο παρουσίαζαν λιγότερες υποτροπές (28) και ότι ανώριμες άμυνες του Εγώ, όπως η υιοθέτηση ενός αμυντικού προφίλ του τύπου της «αυτοθυσίας» ή η καταφυγή στην «άρνηση», σχετίζονταν θετικά και σημαντικά με τη συμμόρφωση των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 στην θεραπεία (27). Επιπρόσθετα,



έχει αναφερθεί πως αν και ο αμυντικός μηχανισμός της «άρνησης» μπορεί να συνιστά έναν τρόπο με τον οποίο ο ασθενής να προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα αρνητικά συναισθήματα που του δημιουργεί η ύπαρξη μιας χρόνιας νόσου, μπορεί εν τούτοις να συνιστά σημαντικό εμπόδιο για τη συμμόρφωσή του στις απαιτήσεις της θεραπείας (42).

Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι στους ασθενείς με σκληρόδερμα επικρατούν διάφοροι ανώριμοι μηχανισμοί άμυνας. Έτσι, η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας και η αντιμετώπιση των προβλημάτων που εξ αιτίας τους είναι πιθανόν να προκύψουν, μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στη διαχείριση των δυσκολιών προσωπικότητας και των επακόλουθων ψυχολογικών προβλημάτων που παρεμβαίνουν σε διάφορες όψεις της νόσου, όπως στην σωστή ιατρική τους παρακολούθηση και στη συμμόρφωσή τους στις απαιτήσεις της θεραπείας.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ψυχοπαθολογίας και γενικά ψυχικής καταπόνησης, βρέθηκε να είναι αυξημένος όταν οι τιμές «εχθρότητας» ήταν αυξημένες, οι τιμές στην κλίμακα «αίσθησης της συνεκτικότητας-συνοχής» μειωμένες και η διάρκεια της νόσου μεγάλη.

Η «εχθρότητα-επιθετικότητα», υπό την έννοια του τρόπου και της έντασης της απάντησης του ατόμου σε συνθήκες που του προξενούν αισθήματα ματαίωσης, φαίνεται να αποτελεί μια μεταβλητή-κλειδί για την πρόγνωση της ανάπτυξης κάποιας ψυχιατρικής διαταραχής ανάμεσα στους ασθενείς με σκληρόδερμα. Αυτό φαίνεται και από τα ιδιαίτερα μεγάλα ποσοστά μεταβλητότητας που εξηγούσε η μεταβλητή αυτή σε κάθε επιμέρους πολλαπλή ανάλυση. Έτσι, η «εχθρότητα» εξηγούσε το 41,1% του συνόλου της μεταβλητότητας για την γενική ψυχική καταπόνηση, το 49,3% για την κατάθλιψη και το 37,5% της μεταβλητότητας της σχετικής με την κλίμακα του άγχους. Αυτού του είδους η «εχθρότητα», είναι ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να τροποποιηθεί με ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις (43). Έτσι, είναι ιδιαίτερα σημαντικό δείκτης σαν κι αυτόν να επισημαίνονται έγκαιρα, καθώς έγκαιρη ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση τέτοιων χαρακτηριστικών θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχοπαθολογίας στους ασθενείς με Σκληρόδερμα, όπως δείχνουν τα αποτελέσματά μας.

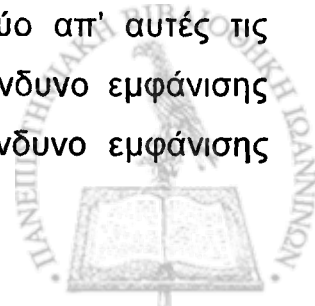
Η προστατευτική επίδραση που ασκούν χαρακτηριστικά της προσωπικότητας όπως η «αίσθηση συνεκτικότητας-συνοχής» (SOC) έχει ευρέως μελετηθεί σε



ασθενείς με ρευματοπάθειες (6,29,30) και προσφάτως σε ασθενείς με σκληρόδερμα (9). Σε αυτές τις μελέτες, αναφέρεται ότι η χαμηλή SOC σχετίζεται κυρίως με τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, τόσο σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα όσο και σε ασθενείς με σκληρόδερμα, ενώ υψηλή SOC συνδέεται με την ικανότητα καλύτερης διαχείρισης του άγχους σε ασθενείς με PA (30). Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι χαμηλότερες τιμές στην κλίμακα SOC συνδέονται με υψηλότερες τιμές στην κλίμακα γενικής ψυχικής καταπόνησης, και κυρίως με άγχος και ψυχωσικόμορφα συμπτώματα. Χαμηλά ποσοστά στη SOC αντιπροσωπεύουν άτομα που δεν αντιλαμβάνονται τις πιέσεις ως προβλέψιμες και ερμηνεύσιμες, χωρίς εμπιστοσύνη στις δυνατότητές τους να ξεπερνούν τις αντιξοότητες και με έλλειψη κινήτρου για την αντιμετώπιση των διαφόρων δυσκολιών και των προκλήσεων που επιφυλάσσει η ζωή (9,16). Με βάση τα αποτελέσματά μας αλλά και ό,τι μέχρι τώρα έχει σημειωθεί στη βιβλιογραφία, μπορεί κανείς να υποστηρίξει ότι οι ασθενείς με σκληρόδερμα είναι ευάλωτοι στο ψυχολογικό στρες. Έτσι, όπως και οι Matsura και συν. (9) αναφέρουν, οι ψυχολογικές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των συμβουλευτικών ψυχοθεραπευτικών προσεγγίσεων, ίσως αποτρέψουν την ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας σε αυτούς τους ασθενείς.

Η διάρκεια της νόσου συνδέεται ισχυρά και ανεξάρτητα με τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχικής καταπόνησης. Οι Rocca και συν. (8) μελέτησαν αυτή τη σχέση σε 54 ασθενείς με ΣΣ, αλλά κατέληξαν πως δεν υπάρχει ανάλογη σχέση ανάμεσα στα καταθλιπτικά συμπτώματα και στη διάρκεια της νόσου. Τα διαφορετικά αυτά ευρήματα, μπορεί να οφείλονται στο διαφορετικό δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για μελέτη, καθώς στη δική τους μελέτη δε διευκρινίζεται η διάρκεια της νόσου των ασθενών τους. Το δείγμα μας, από την άλλη πλευρά, αποτελείται από ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου (ο μέσος όρος διάρκειας ήταν 15,4 έτη, με εύρος από 1 έως 50 χρόνια) και μπορεί να υποστηριχθεί ότι η χρονιότητα της νόσου, με τις συνακόλουθες σωματικές και ψυχολογικές επιπλοκές της, καθώς και το άγνωστο και αβέβαιο της πορείας και της εξέλιξής της, μπορεί να παίζουν βασικότερο ρόλο στην ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας.

Στην έρευνά μας, μελετήθηκαν επίσης αρκετές μεταβλητές που ενδεχομένως σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης αγχωδών διαταραχών. Δύο απ' αυτές τις μεταβλητές, η επιθετικότητα και η SOC, επηρέαζαν τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχικής καταπόνησης, όπως ήδη αναφέρθηκε, όσο και τον κίνδυνο εμφάνισης



αγχωδών διαταραχών. Μια επιπλέον μεταβλητή, ο πόνος, προστέθηκε στο προφίλ των ασθενών με ΣΣ που κλίνουν να αναπτύξουν συμπτώματα άγχους. Παρόμοια σχέση μεταξύ πόνου και άγχους, έχει αναφερθεί επίσης και από άλλους ερευνητές στους ασθενείς με ΣΣ (44), ενώ οι Bernud-Larson και συν. (38) συμπέραναν ότι ο πόνος σχετίζεται και με τα καταθλιπτικά συμπτώματα που αναπτύσσουν οι ασθενείς αυτοί. Ένα μεγάλο ποσοστό των μελετών, εστιάζει το ενδιαφέρον του στη διαμάχη της σχέσης μεταξύ πόνου και κατάθλιψης, για το αν δηλαδή τα καταθλιπτικά συμπτώματα αναπτύσσονται δευτερογενώς, εξαιτίας του πόνου, ή συμβαίνει το αντίθετο (45). Χωρίς αμφιβολία, ο χρόνιος πόνος επηρεάζει τη σωματική λειτουργικότητα και την κοινωνική προσαρμογή, κάτι που έχει αρνητικές επιδράσεις, όπως την κατάθλιψη, το άγχος και το θυμό (46). Σύμφωνα με μελέτες, ο πόνος δε χρειάζεται να φτάσει σε υψηλά επίπεδα για να επηρεάσει τη λειτουργικότητα των ασθενών με ΣΣ. Ακόμη και ήπιος αλλά χρόνιος πόνος, μπορεί κάλλιστα να έχει σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών με σκληρόδερμα (38).

Στην συνέχεια, η περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων μας έδειξε πως, με κάποιες τροποποιήσεις, ο κίνδυνος εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων φαίνεται να σχετίζεται με το κύριο σώμα των παραγόντων που ήδη αναφέρθηκαν. Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης βρέθηκε να σχετίζεται με την «επιθετικότητα-εχθρότητα», με την υιοθέτηση ενός «δυσπροσαρμοστικού» αμυντικού προφίλ αλλά και με την προσβολή του οισοφάγου. Αξίζει να αναφερθεί ότι η SOC εξαιρέθηκε από την πολυπαραγοντική παλίνδρομη ανάλυση όταν στην εξίσωση εισήλθαν οι μεταβλητές που είχαν σχέση με το αμυντικό προφίλ, κάτι που φανερώνει ότι οι «δυσπροσαρμοστικοί» αμυντικοί μηχανισμοί αποτελούν ισχυρότερο προγνωστικό στοιχείο για την κατάθλιψη στους ασθενείς με ΣΣ από ό,τι η SOC. Ενδιαφέρον είναι ότι στην ερευνά μας η προσβολή του οισοφάγου συνδεόταν ανεξάρτητα από τις άλλες μεταβλητές με τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης στους ασθενείς με ΣΣ. Είναι ευρέως γνωστό πως η προσβολή του γαστρεντερικού σωλήνα αποτελεί μια πολύ σημαντική αιτία νοσηρότητας στους ασθενείς με ΣΣ (47), κυρίως μέσω της προσβολής του οισοφάγου (48). Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, ένα υψηλό ποσοστό (57.14%) των ασθενών με ΣΣ παρουσιάζει προσβολή του οισοφάγου. Τα αποτελέσματά μας για τη συσχέτιση της κατάθλιψης με την προσβολή του οισοφάγου, συμφωνούν με τα ευρήματα των Nietert και συν.(12), που επίσης

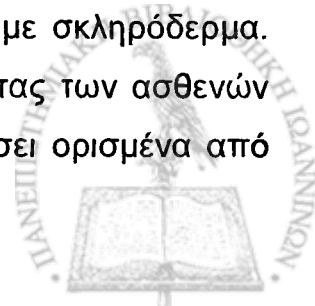




κατέληξαν ότι υψηλά ποσοστά κατάθλιψης σχετίζονται με προσβολή του ανώτερου γαστρεντερικού, ανεξάρτητα από τις άλλες μεταβλητές. Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν και επεκτείνουν αυτήν την ανεξάρτητη συσχέτιση, εφ' όσον ο ρόλος της λειτουργίας του γαστρεντερικού σωλήνα στην ανάπτυξη της κατάθλιψης φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από οποιαδήποτε άλλη δημογραφική μεταβλητή, κλινικό δείκτη ή χαρακτηριστικό της προσωπικότητας που μελετήθηκε.

Ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρότερης μορφής ψυχοπαθολογίας, βρέθηκε να σχετίζεται μόνον με τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας των ασθενών με ΣΣ. Έτσι, χαμηλή SOC και συχνότερη υιοθέτηση ενός δυσπροσαρμοστικού αμυντικού προφίλ, χαρακτηρίζουν την ευαλωτότητα στην ανάπτυξη ψύχωσης τους ασθενείς με ΣΣ. Ελάχιστες είναι οι μελέτες που εξετάζουν την εμφάνιση πιο σοβαρής ψυχοπαθολογίας στους ασθενείς με ΣΣ, όπως η ψύχωση. Υπάρχει μόνο μια μελέτη που αναφέρει υψηλά ποσοστά παρανοειδούς ιδεασμού και/ή ψυχωσικόμορφων συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΣΣ, συγκριτικά με τους υγιείς (10). Αυτοί οι ερευνητές υπέθεσαν ότι εκτός από την πιθανότητα προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος, το υπερβολικό στρες που προκαλεί η ίδια η νόσος, κυρίως με τη μορφή των δερματολογικών εκδηλώσεων και των παραμορφώσεων που αυτές προκαλούν, θα μπορούσε να πυροδοτήσει ψυχωτικές εκτροπές. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, καμία κλινική παράμετρος του σκληροδέρματος δε βρέθηκε να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχωτικής συμπτωματολογίας. Αντιθέτως, μια εύθραυστη οργάνωση προσωπικότητας (π.χ. χαμηλά ποσοστά SOC και/ή υψηλές τιμές «δυσπροσαρμοστικού» αμυντικού προφίλ) ήταν η κύρια αιτία που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης παραληρηματικών ή ψυχωτικών συμπτωμάτων, κυρίως στους πιο νεαρούς ασθενείς με σκληρόδερμα. Δεδομένου ότι η ΣΣ σπάνια προσβάλλει τον εγκέφαλο άμεσα (49), τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης μιας παραληρηματικού ή ψυχωτικού τύπου ψυχοπαθολογίας, σχετίζεται περισσότερο με μια προϋπάρχουσα εύθραυστη δομή προσωπικότητας και όχι με την έκταση, τη διάρκεια, τη βαρύτητα ή άλλες κλινικές παραμέτρους της νόσου.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματά μας έδειξαν πως με την κατάλληλη ψυχιατρική εκτίμηση και τη συνακόλουθη παρέμβαση, θα μπορούσε να αποφευχθεί η ανάπτυξη τουλάχιστον σοβαρής ψυχοπαθολογίας στους ασθενείς με σκληρόδερμα. Επιπλέον, γνωρίζοντας τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά προσωπικότητας των ασθενών με σκληρόδερμα, η ψυχιατρική υποστήριξη μπορεί να τροποποιήσει ορισμένα από



αυτά, όπως την επιθετικότητα και την εχθρότητα και ορισμένες μορφές δυσπροσαρμοστικών αμυντικών μηχανισμών, έτσι ώστε η μείωση της έντασης της ψυχικής καταπόνησης να βοηθήσει στη θετική πρόγνωση της νόσου.

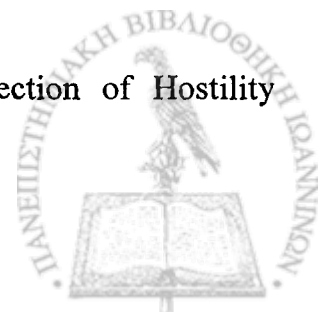
Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, αν και συνιστούν συσχετίσεις των οποίων τη φορά δε γνωρίζουμε, δείχνουν ότι η ψυχική καταπόνηση, κυρίως με τη μορφή «γνήσιας» κατάθλιψης, είναι συχνή επιπλοκή στη ΣΣ. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΣΣ επιδεικνύουν έναν ιδιαίτερα ανώριμο αμυντικό προφίλ σε σύγκριση με τους υγιείς, προφίλ που κυρίως χαρακτηρίζεται από τους μηχανισμούς άμυνας του τύπου της άρνησης ή της αυτοθυσίας. Τα συμπτώματα ψυχικής καταπόνησης συνδέονται στενά με τη δομή της προσωπικότητας τους, αλλά δεν μπορεί να παραβλεφθεί και η σπουδαιότητά κάποιων άλλων κλινικών παραμέτρων, όπως η διάρκεια της νόσου και η προσβολή του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα. Αυτές οι παράμετροι θα πρέπει να κινήσουν την προσοχή των κλινικών, καθώς συνιστούν παράγοντες κινδύνου για την πιθανότητα ανάπτυξης ψυχικής καταπόνησης και/ή καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ενώ χαρακτηριστικά προσωπικότητας όπως οι δυσπροσαρμοστικοί αμυντικοί μηχανισμοί, τα υψηλά ποσοστά επιθετικότητας και τα χαμηλά ποσοστά SOC, θα πρέπει επίσης να τύχουν της ανάλογης προσοχής, καθώς συνδέονται και αυτά στενά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ψυχοπαθολογίας. Ο προσδιορισμός και άλλων κλινικών παραμέτρων και χαρακτηριστικών προσωπικότητας που θα βοηθήσουν στην πρόγνωση σε βάθος χρόνου αυτής της εκφυλιστικής νόσου με προοπτικές μελέτες θα συνεισφέρει σημαντικά στην αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου που θα μας βοηθήσουν στην καλύτερη προσέγγιση της νόσου, τόσο σχετικά με τις σωματικές όσο και με τις ψυχολογικές συνέπειες της.

Υπό κρίση



## Βιβλιογραφία

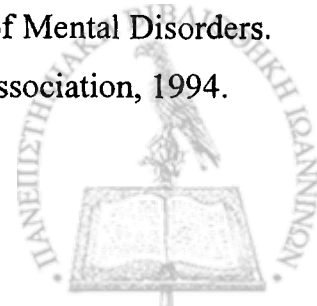
1. (1)Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma), localized scleroderma, eosinophilic fasciitis and calcinosis. In *Arthritis and Allied Conditions*, Twelfth edition. Edited by DJ McCarthy, WJ Koopman, Philadelphia, Lea and Febiger, 1993.  
(2)Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma), clinical aspects. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. 13<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996:1433-64.
2. Legerton CW 3rd, Smith EA, Silver RM. Systemic sclerosis (scleroderma). Clinical management of its major complications. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(1):203-16.
3. Medsger TA Jr, Steen VD. Classification and prognosis. In: Clementis PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996:51-64.
4. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;18;262(7):907-13.
5. Buchi S, Sensky T, Allard S, Stoll T, Schnyder U, Klaghofer R et al. Sense of coherence-a protective factor for depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:869-75.
6. Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, McGuire L. Psychologic factors in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(2):427-39.
7. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996;39(6):1035-40.
8. Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, Haruda Y, Ushiyama O, Koarada S, et al. Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2003;30(8):1782-7.
9. Angelopoulos NV, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Psychiatric symptoms associated with scleroderma. *Psychother Psychosom* 2001;70:145-150.
10. Bradley LA, Alberts KR. Psychological and behavioral approaches to pain management for patients with rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(1):215-32, viii.
11. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005;32(1):51-7.
12. Caine TM, Foulds GA, Hope K. *Manual of Hostility and Direction of Hostility Questionnaire*. London, University of London Press, 1967.



13. Bond M, Gardner ST, Christian J, Sigal JJ. Empirical study of self-rated defense styles. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:333-8.
14. Bond M. An empirical study of defense styles: the Defense Style Questionnaire. In: Vaillant GE, eds. *Ego mechanisms of defense: a guide for clinicians and researchers*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1992.
15. Antonovsky A. The structure and properties of the sense of coherence scale. *Soc Sci Med* 1993;36(6):725-33.
16. American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Committee: Subcommittee for scleroderma criteria: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
17. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5
18. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* 1979;9:139-145.
19. Garyfallos G, Karastergiou A, Adamopoulou A, Moutzoukis C, Alagiozidou E, Mala D et al. Greek version of the General Health Questionnaire: accuracy of translation and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:371-8.
20. Chandarana PC, Eals M, Steingart AB, Bellamy N, Allen S. The detection of psychiatric morbidity and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Can J Psychiatry* 1987;32:356-61.
21. Jenkinson C, Fitzpatrick R. Measurement of health status in patients with chronic illness: comparison of the Nottingham health profile and the general health questionnaire. *Fam Pract* 1990;7:121-4.
22. Derogatis LR. *SCL-90-R: Administration, scoring, and procedure manual*, 3rd Ed. Minneapolis, MN, National Computer Systems, 1994.
23. Parker JC, Buckelew SP, Smarr KL, Buescher KL, Beck NC, Frank RG et al. Psychological screening in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1016-1021.
24. Donias S, Karastergiou A, Manos N. Standardization of the symptom checklist-90-R rating scale in a Greek population (in Greek with English abstract). *Psychiatriki* 1991;2:42-8.



25. Vagenakis GA, Hyphantis T, Papageorgiou Ch, Protonatariou A, Sgourou A, Dimopoulos PA, et al. Kallmann's Syndrome and Schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2004;34(4):377-88.
26. Hyphantis T, Kaltsouda A, Triantafillidis JK, Platis O, Karadagi S, Christou C, et al. Personality correlates of adherence to type 2 diabetes regimens. *Int J Psychiatry Med* 2005;35(1):103-7.
27. Hyphantis TN, Triantafillidis JK, Pappa S, Mantas C, Kaltsouda A, Cherakakis P et al. Defense mechanisms in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2005;40:24-30.
28. Callahan LF, Pincus T. The Sense of Coherence scale in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1995;8:28-35.
29. Hawley DJ, Wolfe F, Cathey MA. The sense of coherence questionnaire in patients with rheumatic disorders. *J Rheumatol* 1992;19:1912-8.
30. Karalis I, Langius A, Tsirogianni M, Faresjo T, Nettelblatt P, Lionis C. The translation-validation of the sense of coherence scale into Greek and its use in primary health care. *Archives of Hellenic Medicine* 2004;21(2):195-203 (In Greeks with English abstract).
31. Clements P, Lachenbruch L, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (Modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281-5.
32. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 (suppl 29) S:15-18.
33. Matucci-Cericic M, D' Angelo S, Denton CP, Vlachoyiannopoulos P, Silver R. Assessment of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 (suppl 29) S:19-23.
34. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 (suppl 29) S:29-31.
35. Priest RG. The homeless person and the psychiatric services: an Edinburgh survey. *Br J Psychiatry* 1976;128:128-36.
36. Meakin CJ. Screening for depression in the medically ill. The future of the paper and pencil tests. *Br J Psychiatry* 1992;160:212-216.
37. Benrud-Larson LM, Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, Boling C, Reed J, White B, et al. The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. *Pain* 2002;95(3):267-75.
38. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Glossary. 4th ed (DSM IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.



39. Vaillant GE. Natural history of male psychological health. III. Empirical dimensions of mental health. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32(4):420-6.
40. Vaillant GE. Natural history of male psychological health. V. The relation of choice of ego mechanisms of defense to adult adjustment. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(5):535-45.
41. Jadoulle V, Hoyois P, Jadoul M. Anxiety and depression in chronic hemodialysis: some somatopsychic determinants. *Clin Nephrol* 2005;63(2):113-8.
42. Foulds GA. *Personality and Personal Illness*. London. Tavistock, 1965.
43. Malcarne VL, Greenbergs HL. Psychological adjustment to systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1996;9(1):51-9.
44. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 1997;13(2):116-37.
45. Rudy TE, Kerns RD, Turk DC. Chronic pain and depression: toward a cognitive-behavioral mediation model. *Pain* 1988;35(2):129-40.
46. Wigley FM. Clinical aspects of systemic and localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6(6):628-36.
47. Laufer I, Snape WJ Jr, Shiau-Y-F, Levine GM, Jiminez SA. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980;79:155-166.
48. Lee P, Bruni J, Sukenik S. Neurological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 11:480-483, 1984.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η επίπτωση και ο επιπολασμός του ΣΣ στη ΒΔ Ελλάδα βρέθηκαν χαμηλότεροι από εκείνους των ΗΠΑ και της Αυστραλίας και υψηλότεροι από εκείνους των χωρών της Βόρειας Ευρώπης και της Ιαπωνίας.
- Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν παρόμοια με εκείνες των άλλων μελετών.
- Η ηλικία και το φύλο επηρεάζουν την κλινική και ορολογική έκφραση της νόσου.
- Οι τεχνικές μεταφοράς μαγνήτισης αναδεικνύουν βλάβες της λευκής ουσίας και χαμηλό ποσοστό μαγνήτισης στο μετωπιαίο φλοιό.
- Η ισχαιμία που οφείλεται στη διατακτική μικροαγγειοπάθεια πρέπει να υπολογίζεται στις βλάβες της φαιάς και της λευκής ουσίας.
- Μηχανισμοί διάχυσης μπορεί να παίζουν ένα επί πλέον ρόλο στην ανάπτυξη των αλλοιώσεων του φλοιού.
- Η ψυχική καταπόνηση αυξάνεται ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου και την εχθρότητα-επιθετικότητα και αντιστρόφως ανάλογα με την αίσθηση συνεκτικότητας του ασθενούς.
- Τα συμπτώματα ψυχικής καταπόνησης συνδέονται στενά με τη δομή της προσωπικότητας, αλλά και με συγκεκριμένες κλινικές παραμέτρους.
- Η κατάθλιψη αυξάνεται ανάλογα με την εχθρότητα-επιθετικότητα, το δυσπροσαρμοστικό αμυντικό προφίλ και την προσβολή του οισοφάγου.
- Το άγχος αυξάνεται με την εχθρότητα-επιθετικότητα, την ένταση του πόνου και αντιστρόφως ανάλογα με την αίσθηση συνεκτικότητας.
- Ο παρανοειδής ιδεασμός αυξάνεται ανάλογα δυσπροσαρμοστικό αμυντικό προφίλ και αντιστρόφως ανάλογα με την αίσθηση συνεκτικότητας.
- Τα ψυχωτικού τύπου συμπτώματα αυξάνονται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία και με την αίσθηση συνεκτικότητας.
- Η υψηλή ψυχοπαθολογία (σωματοποίηση, «γνήσια» καταθλιπτικά συμπτώματα, διαταραχές του ύπνου), τα αμυντικά προφίλη δυσπροσαρμοστικότητας, άρνησης και «αυτοθυσίας», η λιγότερη υιοθέτηση προσαρμοστικών μηχανισμών άμυνας είναι συχνές επιπλοκές.



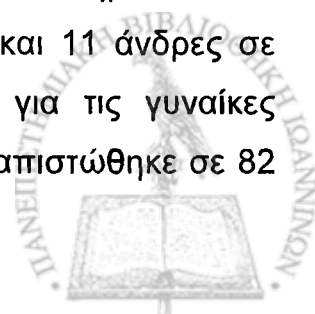
## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Συστηματικό σκληρόδερμα είναι μια πολυσυστηματική νόσος, αγνώστου αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική ίνωση του δέρματος, των αιμοφόρων αγγείων και των εσωτερικών οργάνων. Έχει παγκόσμια κατανομή και εμφανίζει σημαντική ετερογένεια όσον αφορά την κλινική και ορολογική έκφραση. Η πρόγνωση της έκβασης και η επιβίωση αποτελούν συνάρτηση διαφόρων παραγόντων, όπως το φύλο, η φυλή, η έκταση της προσβολής του δέρματος και οι ορολογικοί δείκτες. Πρωτοπαθής προσβολή των αγγείων που εγκεφάλου θεωρείται σπάνια και είναι συνήθως δευτεροπαθής, στα πλαίσια της υπέρτασης, της νεφρικής ανεπάρκειας και της πνευμονικής δυσλειτουργίας. Επιπρόσθετα, σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα και άλλες ψυχοπαθολογικές καταστάσεις ή συνοδά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας έχουν παρατηρηθεί. Ωστόσο, η πτωχή πρόοδος στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών, καθιστά την επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση σε πολλές περιπτώσεις εξαιρετικά δύσκολη.

Στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση 1) της επίπτωσης και του επιπολασμού, του ποσοστού επιβίωσης και της θνητότητας, σε μια καθορισμένη περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδος 2) της συσχέτισης της ηλικίας και του φύλου με την κλινική και ορολογική έκφραση της νόσου 3) της προσβολής του ΚΝΣ με μαγνητική τομογραφία, σε κλασικές ακολουθίες και με τεχνική μεταφοράς μαγνήτισης και 4) τη συμβολή των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας και των κλινικών παραμέτρων της νόσου στην εμφάνιση διαφόρων μορφών ψυχοπαθολογίας ( στους ασθενείς με ΣΣ )

Στην πρώτη εργασία μελετήθηκαν αναδρομικά τα στοιχεία που προέρχονταν από τους αντίστοιχους φακέλους μη επιλεγμένων ασθενών, που καταγράφηκαν σε μια καθορισμένη περιοχή της βορειοδυτικής Ελλάδος, από το 1981 έως το 2002.

Συμπληρώθηκε ένα κλινικό πρωτόκολλο που περιελάμβανε την ηλικία έναρξης της νόσου, το φύλο, την ημερομηνία πρώτης και τελευταίας επίσκεψης, την προσβολή οργάνων και τις αιτίες θανάτων. Επιπρόσθετα ορίσθηκαν οι δείκτες επίπτωσης και επιπολασμού της νόσου. Διαγνώστηκαν 109 ασθενείς με ΣΣ που πληρούσαν τα κριτήρια του ACR και του LeROY. Από αυτούς 98 ήταν γυναίκες και 11 άνδρες σε αναλογία 8,9:1 και η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν μικρότερη για τις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Περιορισμένη δερματική σκλήρυνση διαπιστώθηκε σε 82





ασθενείς (75,2%) και διάχυτη σε 27 ασθενείς (24,8%). Προσβολή του οισοφάγου βρέθηκε στο 59%, πνευμονική προσβολή στο 54% και νεφρική νόσος στο 5,2%. Η ετήσια επίπτωση ήταν 1,10 περιπτώσεις ανά  $10^5$  κατοίκους, ενώ ο δείκτης επιπολασμού ήταν 15,4 περιπτώσεις ανά  $10^5$  κατοίκους. Ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στο διαμέρισμα των Ιωαννίνων και ο χαμηλότερος στο διαμέρισμα της Κέρκυρας. 36 θάνατοι παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης με κύριες αιτίες θανάτου την καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια και τον καρκίνο. Ο δείκτης θνητότητας ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες από τους άνδρες. Ο δείκτης 5ετούς επιβίωσης ήταν 83% και 10ετούς επιβίωσης 70%. Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν υψηλότερα για τους άνδρες με περιορισμένο ΣΣ, από τους άνδρες με διάχυτο ΣΣ.

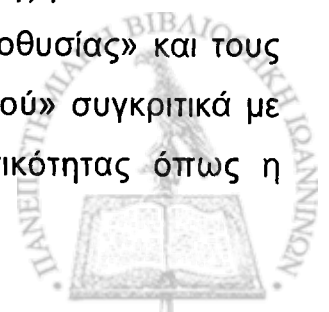
Στη δεύτερη μελέτη αναλύθηκαν αναδρομικά οι φάκελοι 257 μη επιλεγμένων ασθενών με ΣΣ που διαγνώστηκαν από το 1982 έως το 2002. Οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια του ACR. Συμπληρώθηκε ένα κλινικό πρωτόκολλο που περιελάμβανε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα κλινικά και ορολογικά δεδομένα. 32 ήταν άνδρες (12,45%) και 225 ήταν γυναίκες (87,54%) με αναλογία 7:1. Διάχυτη δερματική σκλήρυνση είχαν 60 γυναίκες (26,67%) και 14 άνδρες (43,75%), ενώ 165 γυναίκες (73,3%) και 18 άνδρες (56,25%) είχαν περιορισμένη. Οι άνδρες εμφάνιζαν συχνότερα διάχυτο ΣΣ. Οι γυναίκες είχαν χαμηλότερη μέση ηλικία εμφάνισης ( $p<0,01$ ) και μέση ηλικία διάγνωσης ( $p=0,06$ ) συγκριτικά με τους άνδρες. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου ( $p<0.001$ ) καθώς και διάρκεια παρακολούθησης ( $p<0.05$ ) σε σχέση με τους άνδρες. Οι άνδρες εμφάνιζαν πιο συχνά έλκη δακτύλων, αγγειίτιδα δέρματος και σκληροδακτυλία ( $p<0,05$ ), ενώ οι γυναίκες εμφάνιζαν κυρίως αρθραλγίες ( $p<0,01$ ). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές αναφορικά με την προσβολή κυρίων οργάνων και φαινομένων Raynaud. Τέλος, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ γυναικών και ανδρών αναφορικά με τις εργαστηριακές παραμέτρους.

Στην τρίτη εργασία μελετήθηκαν 37 μη επιλεγμένοι ασθενείς με ΣΣ που πληρούσαν τα κριτήρια του ACR και του Leroy και 39 υγιείς της ίδιας ηλικίας και φύλου. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίαζε συμπτώματα ή σημεία από το ΚΝΣ. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινική εξέταση και εργαστηριακό



έλεγχο. Ο απεικονιστικός έλεγχος περιελάμβανε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε κλασσικές ακολουθίες και με τεχνική μεταφοράς μαγνήτισης. Οι ακολουθίες ήταν εγκάρσια T2, FLAIR, οβελιαίο επίπεδο T1, εγκάρσιο μετωπιαίο οβελιαίο T1 με την i.v χορήγηση σκιαγραφικού. Η μελέτη του φαινομένου μεταφοράς μαγνήτισης πραγματοποιήθηκε με τρισδιάστατη ακολουθία χωρίς και με την εφαρμογή προπαλμού. Παρατηρήθηκαν βλάβες στην λευκή ουσία στο 37,8% (14/37) των ασθενών και σε 20,5% (8/39) των υγείων (σε FLAIR και T2 ακολουθίες). Οι ασθενείς με βλάβες της λευκής ουσίας ήταν σημαντικά νεότεροι. Τρεις ασθενείς χωρίς φαινόμενο Raynaud, δεν είχαν βλάβες. Ο συνολικός αριθμός των αλλοιώσεων <2mm ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς και οι αλλοιώσεις στην λευκή ουσία ≥2mm ήταν επίσης μεγαλύτερες στους ασθενείς συγκριτικά με τους υγείς. Επιπρόσθετα, το ποσοστό μεταφοράς μαγνήτισης στο μετωπιαίο λοβό ήταν μικρότερο στους ασθενείς, ενώ στα βασικά γάγγλια και στη λευκή ουσία δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές. Δεν υπήρχε καμιά συσχέτιση των MR ευρήματα με τη δερματική προσβολή ή τις άλλες συστηματικές επιπλοκές της νόσου.

Στην τέταρτη μελέτη συμμετείχαν 56 ασθενείς με ΣΣ, που πληρούσαν τα κριτήρια του ACR και του Leroy, οι οποίοι παρακολουθούνται στη Ρευματολογική κλινική του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων. 74 υγείς, από δείγμα εργαζομένων στο ίδιο νοσοκομείο και από συνοδούς ασθενών κατά την διάρκεια της μελέτης. Συμπληρώθηκε ένα κλινικό πρωτόκολλο το οποίο εκτός από τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά περιελάμβανε και τα ακόλουθα ερωτηματολόγια: Α) το ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας (GHQ-28) Β) την Κλίμακα Ψυχοπαθολογίας (SCL-90) Γ) το Ερωτηματολόγιο Μελέτης των Αμυντικών Προφίλ (DSC) Δ) το Ερωτηματολόγιο Επιθετικότητας-Εχθρότητας και Κατεύθυνσης της Επιθετικότητας (HDHQ) Ε) την Κλίμακα εκτίμησης της Αίσθησης Συνεκτικότητας (SOC). Μετά την ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν από τα ερωτηματολόγια διαπιστώθηκαν ότι: α) το 42,9% των ασθενών με ΣΣ εμφάνιζαν βαθμολογία ≥5 συγκριτικά με το 18,9% των υγείων στο ερωτηματολόγιο GHQ-28 β) στο SCL-90 παρουσίαζαν υψηλότερη γενική ψυχική καταπόνηση, κατάθλιψη, σωματοποίηση και ανήσυχος ύπνος γ) βάσει του DSC υιοθετούσαν πιο συχνά δυσπροσαρμοστικό προφίλ, προφίλ «αυτοθυσίας» και τους μηχανισμούς της «προβολής», «άρνησης», του «ψευδοαλτρουισμού» συγκριτικά με την ομάδα των υγείων δ) στο HDHQ τα στοιχεία της επιθετικότητας όπως η



«εκδραμάτιση της εχθρότητας» και η «παρανοϊκή εχθρότητα», ήταν υψηλότερα εν συγκρίσει με τους υγιείς ε) οι ασθενείς με σκληρόδερμα παρουσίαζαν κυρίως χαμηλές τιμές στην κλίμακα SOC, οι οποίες συσχετίζονται με αυξημένη γενική ψυχική καταπόνηση, υψηλά συμπτώματα άγχους και μεγαλύτερη πιθανότητα παρανοειδούς ιδεασμού και γενικότερα ψυχωσικόμορφων συμπτωμάτων.

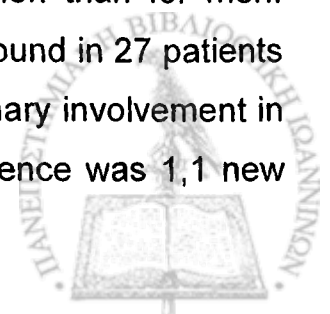


## SUMMARY

Systemic Sclerosis is a multisystem disease of unknown etiology characterized by progressive fibrosis of the skin, of blood vessels and of internal organs. It has a worldwide distribution and presents a remarkable heterogeneity as far as its clinical and serological expression is concerned. The prognosis of its outcome and the survival are determined by a variety of factors such as sex, race, the extent of skin's involvement and the serological markers. Primary involvement of the cerebral vessels is rarely present and is usually a secondary outcome of hypertension, renal failure and pulmonary disturbances. In addition, severe symptoms of depression and other psychopathological conditions or coexisting characteristics of their personality have been observed. However the poor progress in the understanding of the mechanisms of the pathogenesis makes the successful treatment in many cases extremely difficult.

The objectives of this present research work was the study 1) of the incidence and prevalence, the rate of survival and mortality in a specific territory of Northwestern Greece 2) of the correlation of sex and age with the clinical and serological expression of the disease 3) of the CNS's involvement with the use of MRI with classical sequences as well as magnetization transfer technique and 4) of the contribution of the personality's traits and the clinical parameters to the expression of different forms of psychopathology among these patients with SS.

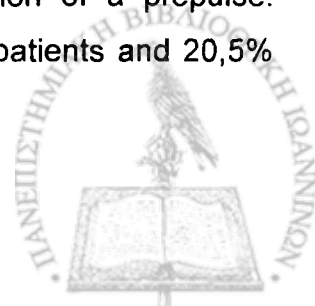
In the first study retrospective data were processed from the files of non-selected patients which were recorded in a specific area of Northwestern Greece from 1981 to 2002. A Clinical protocol was filled including the age on the onset of the disease, the gender, the date of the last and first follow up, the involvement of organs and the causes of death. In addition the incidence and prevalence of the disease were defined. 109 patients were diagnosed with Systemic sclerosis (SS) who matched the ACR and Leroy's criteria. 98 of them were women and men were 11 (F:M 8,9:1) and the mean age of diagnosis was lower for women than for men. Limited SS was found in 82 patients (75,2%) and diffuse SS was found in 27 patients (24,8%). Involvement of the esophagus was found in 59%, pulmonary involvement in 54% and renal disease in 5,2% of the patients. The annual incidence was 1,1 new



cases per  $10^5$  inhabitants, while the prevalence was 15,4 cases per  $10^5$  inhabitants. The highest prevalence was observed in the district of Ioannina and the lowest in the district of Corfu. 36 deaths were reported during the study and the main cause of death was: heart and respiratory failure and cancer. The mortality ratio was significantly higher for women than for men. The 5-year survival rate was 83% and the 10-year was 70%. Survival rates were higher for patients with limited SS than those with diffuse SS.

In the second study the records of 257 non-selected patients with SS who were diagnosed from 1982 to 2002 were retrospectively analyzed. These patients fulfilled the ACR criteria. A clinical protocol was filled which included demographical characteristics and clinical and serological data. 32 of the patients were men (12,45%) and 225 (87,54%) were women and the women to men ratio was 7:1. 60 women (26,67%) and 14 men (43,75%) had diffuse SS ,while 165 women (73,3%) and 18 men (56,25%) had limited SS. Men presented more often diffuse SS. Women had a lower mean age at presentation ( $p < 0,01$ ) and a mean age at diagnosis ( $p = 0,06$ ) compared to men. In addition, women had a longer disease duration ( $p < 0,001$ ) and follow-up ( $p < 0,05$ ). Men presented more often with digital ulcers, skin vasculitis and sclerodactyly ( $p < 0.05$ ), while women had more frequently arthralgias. There was no statistically significant difference regarding the involvement of major organs as well as Raynaud phenomenon. Also, there was no statistically significant difference between men and women as far as the laboratory parameters are concerned.

In the third study 37 non-selected patients with Systemic Sclerosis who fulfilled the ACR and Leroy's criteria were studied as well as 39 healthy persons of the same age and gender. None of the patients presented with symptoms or signs from the CNS. All patients were subjected to a complete clinical examination and laboratory testing. Imaging included MRI of the brain with classical sequences as well as magnetization transfer technique. The sequences were T2, FLAIR, sagittal T1, axial coronal sagittal T1 with i.v. contrast. The magnetization transfer technique was performed with a 3D sequence with and without the application of a prepulse. Lesions in the white matter were observed in 37,8% (14/37) of patients and 20,5%



(8/39) of the healthy people (in Flair and T2 sequences). The patients with white matter lesions were younger. 3 patients without Raynaud phenomenon had no lesions. The total number of lesions  $<2\text{mm}$  was higher in the group of patients and the number of white matter lesions  $\geq 2\text{mm}$  were also higher in patients than in the healthy people. In addition the magnetization transfer ratio in the frontal lobe was lower in the group of patients, while no significant difference was found in basal ganglia and in white matter. There was no correlation between MR findings and skin involvement or other systemic complications of disease.

In the fourth study participated 56 patients who fulfilled ACR and Leroy's criteria and who were attended to the Rheumatology Clinic of the University Hospital of Ioannina .74 healthy persons from a sample of workers of the same hospital and from people escorting the patients were also studied . A clinical protocol was filled which included, apart from the clinical and demographical data, the following questionnaires: A) the General Health Questionnaire (GHQ-28) B) 90-item Symptom Checklist (SCL-90) C) the Questionnaire of Study of Negative Profiles (DSC) D) the Hostility and Direction of Hostility Questionnaire (HDHQ) E) Sense of coherence(SOC). The following were noted after the analysis of the data collected from the questionnaires: a) 42,9% of patients with SS had a rating  $\geq 5$  compared to the 18,9% of the healthy ones (GHQ-28) b) in the SCL-90 patients presented with higher general psychological exhaustion, depression, somatization and uneasy sleep c) based on the DSC they adopted more often a "maladaptation" profile, a "self-sacrifice" profile and the mechanisms of diffuse-exclamation of "pseudoaltruism" compared to the group of the healthy ones. d) in HDHQ the elements of aggressiveness such as "dramatization of hostility" and the "paranoiac hostility" were higher compared to the healthy ones e) the patients with sclerosis presented mainly with low rating in the SOC scale which was correlated with an increased general psychological exhaustion, many anxiety symptoms and greater probability of paranoiac ideation and generally psychosis-like symptoms.

