Incidencija, prevalencija i petogodišnje preživljenje u bolesnika sa sustavnom sklerozom

Čikeš, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:034986

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

MIHAELA ČIKEŠ

INCIDENCIJA, PREVALENCIJA I PETOGODIŠNJE PREŽIVLJENJE U BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM

Diplomski rad

Akademska godina:
2014./2015.

Mentor:
dr. sc. Mislav Radić, doc.

Split, srpanj 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
   1.1. Definicija 2
   1.2. Klasifikacija 2
   1.3. Epidemiologija 6
   1.4. Etiologija 9
   1.5. Patologija 10
   1.6. Klinička slika 11
   1.7. Diferencijalna dijagnoza 14
   1.8. Liječenje 16
   1.9. Prognoza 18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 19
3. MATERIJAL I METODE 21
   3.1. Definicija istraživanja 22
   3.2. Ispitanici 22
   3.3. Mjesto istraživanja 24
   3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka 24
   3.5. Etičko odobrenje 24
4. REZULTATI 25
5. RASPRAVA 35
6. ZAKLJUČCI 39
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 41
8. SAŽETAK 45
9. SUMMARY 47
10. ŽIVOTOPIS 49

ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Mislavu Radiću na svom strpljenju, posvećenom vremenu i stručnoj pomoći pri planiranju i pisanju ovog diplomskog rada te na ukazanom povjerenju.

Od srca zahvaljujem svojoj obitelji na svoj pruženoj podršci.

1. UVOD

1.1. Definicija

Sustavna skleroza jest generalizirana bolest vezivnog tkiva klinički obilježena zadebljanjem i fibrozom kože te zahvaćanjem intersticija unutarnjih organa (probavnog sustava, pluća, srca i bubrega) (1). Upravo zbog fenotipskih promjena koje se odvijaju na ljudskom organu najveće površine – koži – bolest se naziva i skleroderma.

Naziv potječe od grčkih riječi *σκληρός (skléros)* – što znači tvrdo, kruto i *dérma* – koža, na taj način sadržavajući glavnu fenotipsku karakteristku oboljelih: otvrdnuće kože. Koristeći upravo taj naziv, prvi ju je opisao Hipokrat, a prvi detaljniji opis je dao Carlo Curzio 1752. godine.

Karakterizirana je trijasom koji se sastoji od: fibroze kože i/ili unutarnjih organa, proizvodnje određenih autoantitijela i mikrovaskulopatije.

1.2. Klasifikacija

Sustavna skleroza (SSc), također poznata pod nazivima sklerodermija i skleroderma, se danas smatra bolešću koja nalikuje sindromskim bolestima sa širokim, raznolikim spektrom kliničkih i laboratorijskih manifestacija.

Klinička klasifikacija uzima u obzir distribuciju kožnih promjena, odnosno zahvaćanje unutarnjih organa. Postoje dva klinička podtipa: difuzna i ograničena (lokalizirana) SSc – upravo prema proširenosti kožnih promjena. Zahvaćenost unutarnjih organa se javlja kod oba podtipa.

Difuzna SSc je definirana kao zadebljanje kože koje se javlja u bilo kojem trenutku tokom trajanja bolesti, a koje se proteže proksimalno od laktova, odnosno koljena. Dakle, ono koje zahvaća nadlaktice, bedra ili trup, a u kasnijim stadijima bolesti prednji dio prsnog koša, leđa i abdomen.

Nasuprot tomu, ograničenu SSc imaju pacijenti kod kojih postoji ograničeno zadebljanje kože ili pojava SSc bez kožnih očitovanja – samo sa zahvaćanjem unutarnjih organa, tzv. *sclerosis sine scleroderma*. Ograničeno zadebljanje kože jest ono koje zahvaća prste, šake i/ili podlaktice.

Što se tiče zahvaćanja kože lica, ono se može pojaviti i kod difuznog i kod ograničenog oblika, odnosno ono ne utječe na svrstavanje u klinički podtip.

Svaki od dva podtipa se nadalje dijeli u tri stadija: rani, srednji i kasni, ovisno o duljini trajanja bolesti.

Rani stadij difuzne SSc je onaj u kojem bolest traje do tri godine, srednji – tri do šest godina i kasni – iznad šest godina trajanja bolesti.

Stadije ograničene SSc je teže odrediti, tako da su uzeti dulji vremenski intervali: rani – trajanja do pet godina, srednji – pet do deset godina i kasni – iznad deset godina trajanja bolesti. Vodilja pri određivanju navedenih intervala je bilo vrijeme dijagnoze plućne arterijske hipertenzije, koja se najčešće javlja nakon deset godina trajanja bolesti, odnosno u kasnom stadiju ograničene SSc.

Što se tiče zahvaćanja unutarnjih organa, između difuzne i ograničene SSc postoje značajne razlike pa su tako pacijenti s difuznom SSc pod povišenim rizikom evidentnog zahvaćanja unutarnjih organa (pluća, srca i bubrega) već u ranom stadiju bolesti, dok se ono kod pacijenata s ograničenim podtipom bolesti najčešće javlja u kasnom stadiju (kao gore spomenuta plućna arterijska hipertenzija). Konkretno, to bi značilo da bi kliničari trebali kod pacijenata s ranim stadijem difuznog podtipa bolesti provoditi redovito mjerenje arterijskog krvnog tlaka, periodične preglede srca elektrokardiogramom (EKG), pluća visokorezolucijskom kompjutoriziranom tomografijom (HRCT) i funkcionalnim plućnim testovima, dok bi kod pacijenata s kasnim stadijem ograničenog podtipa bolesti trebali tražiti postprandijalnu distenziju, dijareju i gubitak tjelesne težine (što ukazuje na zahvaćanje gastrointestinalnog sustava) te, imajući na umu asimptomatsku plućnu arterijsku hipertenziju, provoditi periodične ehokardiograme.

Kako ne postoji test kojim se može sa stopostotnom sigurnošću i lakoćom dijagnosticirati SSc, uvedeni su određeni klasifikacijski kriteriji kojima se to nastoji postići.

Važno je naglasiti razliku između dijagnostičkih i klasifikacijskih kriterija, te imati na umu da su potonji, premda se često preklapaju s prvima, ipak standardiziraniji i stroži kako bi podatci koji ulaze u znanstvena istraživanja bili što točniji.

Najnovije klasifikacijske kriterije su 2013. godine donijeli udruženo europsko i američko reumatološko društvo – ACR-EULAR (engl. *American College of Rheumatology-*

European League against Rheumatism) (Tablica 1) (2). Navedeni kriteriji imaju najvišu osjetljivost (91%) i specifičnost (92%) dosad.

Kao što je vidljivo iz tablice, postoji jedan kriterij koji je sam po sebi dovoljan da se osoba klasificira kao oboljela od SSc, a to je zadebljanje i induracija kože prstiju koje se širi proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova i zahvaća obje šake. U tom slučaju broj bodova je devet. Ukoliko navedeni kriterij nije prisutan, ostali kriteriji se pojedinačno evaluiraju i međusobno zbroje. Također, samo ako je zbroj bodova devet ili više, osoba se klasificira kao oboljela od SSc.

Tablica 1. ACR-EULAR klasifikacijski kriteriji za sustavnu sklerozu

Veliki kriteriji	**Mali kriteriji**	**Broj bodova**
Simetrično zadebljanje i induracija kože prstiju koje se širi proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova **(dostatan kriterij)**		9
Zadebljanje kože prstiju	Podbuhli prsti Sklerodaktilija	2 4
Patološke promjene na vrhovima prstiju	Ulceracije Trofički ožiljci	2 3
Teleangiektazije		2
Patološke promjene kapilara ruba nokatne ploče		2
Plućna arterijska hipertenzija i/ili intersticijska bolest pluća		2
Raynaudov fenomen		3
Autoantitijela	na : centromeru kromosoma topoizomerazu I RNA polimerazu III	3
Ukupan broj bodova		

Nadalje, iz Tablice 1 se vidi da su jedan od klasifikacijskih i dijagnostičkih kriterija autoantitijela – detaljnije o njima prikazuje Tablica 2. Protutijela na sastavnice jezgre stanice – tzv. antinuklearna antitijela nalazimo u 95% oboljelih. Ona služe kao pomoć pri potvrđivanju bolesti no, nažalost, ne i pri isključenju.

U Tablici 2 se vidi da postoji povezanost između prisutnosti određenih autoantitijela i kliničke manifestacije bolesti.

Anticentromerna antitijela, antitijela na topoizomerazu I i na RNA polimerazu III su visoko specifična (>99,5%), međutim, osjetljivost je daleko niža (2-50%).

Tablica 2. Autoantitijela u sustavnoj sklerozi

Autoantigen	**Postotak pacijenata**	**Podtip sustavne skleroze**	**Klinička povezanost**
Jezgra	95%	Oba	
Centromera	10-20%	Ograničena	CREST sindrom, samoamputacije prstiju, plućna arterijska hipertenzija, primarna bilijarna ciroza
Topoizomeraza I (Scl-70)	15-25%	Difuzna	Intersticijska plućna bolest, srčana bolest
RNA polimeraza I,II,III	10-25%	Difuzna	Bubrežna kriza, srčana bolest, trenje rubova tetiva
U3-RNP (fibrilarin)	5-45%	Difuzna	Afroamerikanci, plućna bolest
Th/To RNP	5%	Ograničena	
U1-RNP	5-35%	Ograničena	Miješana bolest vezivnog tkiva
PM-Scl	4%	Sustavna skleroza s miozitisom	

1.3. Epidemiologija

Treba imati na umu da je SSc, unatoč tomu što je proširena po čitavom svijetu, rijetka bolest i da je posljedično tomu zbog malih uzoraka teže doći do čvrstih epidemioloških podataka.

Incidencija, odnosno broj novooboljelih u određenom vremenskom razdoblju u odnosu na broj osjetljivih osoba, se procjenjuje između 7 i 20 osoba na milijun stanovnika godišnje (3,4). Također, postoje razlike između kontinenata tako da je, primjerice, incidencija viša u Australiji i Sjedinjenim Američkim Državama nego u Europi. Što se tiče prevalencije, postoje značajne razlike među različitim etničkim i rasnim skupinama (Tablica 3).

Incidencija je, kao i kod drugih autoimunih poremećaja, viša u žena no u muškaraca. Navedeni omjer iznosi prosječno 3:1, s tim da su razlike veće u mlađim dobnim skupinama (7:1), a manje u pacijenata starijih od 50 godina (2:1) (5).

SSc izuzetno rijetko započinje u krajnjim dobnim skupinama, pa tako na djecu mlađu od 16 godina otpada manje od 5% ukupnih slučajeva, a na mlađe od 20 godina 10% slučajeva (6). Također, rijetkost je u starijih od 75 godina (7). Incidencija raste u muškaraca i žena starijih od 25 godina i ponovno se smanjuje poslije srednje dobi.

Dakle, bolest je najčešća u žena fertilne dobi, premda se može pojaviti u svim dobnim skupinama. Još je nejasno može li se to pripisati utjecaju spolnih hormona i paritetu.

Kao što je gore spomenuto, u pojavi SSc postoje rasne razlike. Incidencija je viša u pripadnika crne nego bijele rase. Češća je u Afroamerikanaca, nekih nativnih Amerikanaca, Japanaca i Australaca (iako ne i nativnih Australaca), te se u njih češće pojavljuje difuzni oblik bolesti nego u Europljana i pripadnika bijele rase (8). Međutim, smanjenje incidencije u srednjoj dobi nastupa desetljeće ranije u pripadnika crne rase.

Tablica 3. Incidencija i prevalencija sustavne skleroze u Europi

Država	**Godina**	**Metodologija istraživanja**	**Incidencija** (n/1000 000 /god.)	**Prevalencija** (n/1 000 000)	**Autor i godina**
Engleska (West Midlands)	1986.		3,7	31	Silman AJ i sur. (1988.)
Engleska (Newcastle)	2000.	ACR+Leroy/Medsger	-	88	Allcock RJ i sur. (2004.)
JZ Mađarska	2001.	ACR+Leroy/Medsger	-	910-2370	Czirjak L i sur. (2005.)
J Estonija	1996.-1997.	ACR+scleroderma spectrum disorders	-	350-2280	Valter I i sur. (1997.)
Island	1975.-1990.	ACR+CREST	3,8	71	Geirsson AJ i sur. (1994.)
Finska	1990.	ACR+CREST	3,7	-	Kaipiainen-Seppänen O i sur. (1996.)
Francuska (Seine-St-Denis)	2001.	ACR+Leroy/Medsger	-	158	Le Guern V i sur. (2004.)
SZ Grčka	1981.-2002.	ACR+Leroy/Medsger	11	154	Alamanos Y i sur. (2005.)
SZ Španjolska	1988.-2006.	ACR+Leroy/Medsger	23	277	Arias-Nuñez MC

					i sur. (2008.)
Hrvatska	2008.		-	150	Radic M i sur. (2010.)
Nizozemska	2005.-2007.	ACR+Leroy/Medsger	7,7	89	Vonk MC i sur. (2009.)
Italija (Ferrara)	1999.-2007.	ACR Leroy/Medsger	32 43	254 341	Lo Monaco A i sur. (2011.)
Švedska (Skane)	1998.-2010.	ACR ACR-EULAR	14 19	235 305	Andreasson K i sur. (2013.)
Francuska (Lorraine)	2006.	ACR+Leroy/Medsger	-	105	El Addsi H i sur. (2013.)
JI Norveška	2009.	ACR+Leroy/Medsger	-	99	Hoffmann-Vold AM i sur. (2012.)

1.4. Etiologija

Uzrok SSc je danas još uvijek nepoznat.

Pojavljuje se sporadično.

Smatra se da je uloga genetike u etiologiji mala. Blizanačke studije su negativne, a obiteljsko pojavljivanje bolesti je rijetko (9). Međutim, pronađeni su određeni geni za koje se smatra da povećavaju osjetljivost za razvoj bolesti. Riječ je o genima uključenim u imunosne regulacijske procese: BANK1, C8orf13-BLK, IL-23R, IRF5, STAT4, TBX21 i TNFSF4. Mnogi su također povezani s drugim autoimunim bolestima kao što su reumatoidni artritis i sustavni eritemski lupus.

Za razliku od genetike, mnogi okolišni čimbenici su identificirani kao rizični za razvoj bolesti.

Dijelimo ih na profesionalne (silicijev dioksid i organska otapala), infektivne (bakterijske i virusne) i neprofesionalne/neinfektivne (lijekovi, pesticidi i dr.).

Upravo su najsnažniji dokazi koji ukazuju na uzročnu povezanost izloženosti organskim otapalima i silicijevom dioksidu i razvoju SSc.

Silicijevom dioksidu, odnosno silicijskoj prašini su izloženi rudari u ugljenokopima i rudnicima zlata, te kamenoresci. Pod povišenim rizikom su i osobe izložene anorganskim spojevima, kao što su aromatski ugljikovodici (toluen, benzen, aromatske mješavine kao što je diesel gorivo), zatim alifatski ugljikovodici od kojih je najpoznatiji polivinil-klorid.

Među virusima kao rizični se navode: parvovirus B19, citomegalovirus, Epstein-Barrov virus i retrovirusi. Predloženi mehanizam nastanka autoantitijela je molekularna mimikrija, međutim, navedeni se sumnjiče i za ostale difuzne vaskularne bolesti, a ne samo SSc.

Od lijekova valja spomenuti: bleomicin, karbidopu, kokain, pentazocin te neke potiskivače apetita, iako treba imati na umu da ne postoji jasan dokaz da neki od njih uzrokuje SSc.

Kao i kod genetičke povezanosti, i ovdje su potrebna opsežna daljnja istraživanja.

1.5. Patologija

Histološke promjene kože su karakterizirane nakupinom kolagenih vlakana paralelno s epidermisom te prstenasti izdanci kolagena koji se protežu iz dermisa u potkožje.

U ranom stadiju koža je mikroskopski edematozna, a u dermisu se nalaze perivaskularni infiltrati limfocita, uz degeneraciju kolagenskih vlakana, dok u kasnijim stadijima nastaje fibroza dermisa, s umnožavanjem kolagenskih vlakana, gubitkom kožnih adneksa (lojnih i znojnih žlijezda, dlačnih folikula) te hijalinim zadebljanjem stijenki arteriola i kapilara dermisa (10).

U gastrointestinalnom sustavu se na bilo kojoj razini može razviti atrofija i zamjena mišićnog sloja vezivom, odnosno fibroza, zatim gubitak elastičnosti (nalik na gumenu cijev) te dilatacija. Međutim, te promjene su najizraženije na jednjaku. Sluznica je stanjena, može biti ulcerirana, lamina proprija i submukoza su prožete kolagenom, a u tankom crijevu dolazi do gubitka resica, što je uzrok malapsorpcije (10).

U plućima se nalazi intersticijska fibroza, a krvne žile pokazuju zadebljanje stijenki.

U bubrezima također nalazimo zadebljanje stijenke arterija, a postoji i koncentrična proliferacija stanica intime arteriola, koja nalikuje onoj kod maligne hipertenzije.

Na srcu su najčešće promjene fibroza miokarda i perikarditis, a u nekih pacijenata i perikardijalni izljev. Poslije se javlja fibroza intersticija koja može dovesti do restrikcijske kardiomiopatije i aritmija.

Muskuloskeletni sustav. Nalazimo upalne promjene u sinoviji s hipertrofijom i hiperplazijom sinovijalnog tkiva, nakon čega slijedi fibroza, što je slično promjenama u reumatoidnom artritisu, ali do uništenja zglobova ipak ne dolazi. U mišićima u početku nastaje edem intersticija uz perivaskularni upalni infiltrat, a poslije se nalazi zadebljanje bazalne membrane žila, fibroza intersticija i degeneracija mišićnih vlakana.

1.6. Klinička slika

SSc se očituje općim simptomima, kožnim simptomima i znacima, vaskularnim promjenama te ekstrakutanim odnosno zahvaćanjem unutrašnjih organa.

Od općih simptoma nalazimo umor, slabost, artralgije i mijalgije. Po učestalosti ovim redom se javljaju: umor (u čak 89% oboljelih), Raynaudov fenomen – koji može više godina prethoditi drugim očitovanjima bolesti, zatim otežana pokretljivost ruku, artralgije i poremećaji sna, sve do onih rjeđih kao što su vrućica i gubitak tjelesne težine.

Kožna očitovanja su poput žiga u većini slučajeva sustavne SSc. Također su glavni izvor poteškoća bolesnika. Proširenost kožnih promjena se može procijeniti semikvantitativno na osnovi zadebljanja kože, gipkosti i pričvršćenosti za podležeće strukture. Samo očitovanje promjena, kao i distribucija, su jako različiti. U ranoj fazi bolesti postoji zadebljanje, oteklina i crvenilo kože. U uznapredovalim slučajevima nailazimo na izraženo otvrdnuće kože, gubitak kožnih adneksa, smanjenu pokretljivost udova sve do kontraktura i autolize distalnih falangi. Od ostalih promjena nalazimo: skleredem i svrbež u ranoj fazi bolesti te teleangiektazije, naročito na koži lica. Također možemo vidjeti mjestimična područja depigmentacija i hiperpigmentacija koje ostavljaju tzv. „*uzorak papra i soli*“ po koži. Zbog progresivnog otvrdnuća i zatezanja kože lica bolesnici imaju lice poput maske, oskudnu mimiku i tanke usnice uz ograničeno otvaranje usta, a u daljnjoj fazi karakteristične su perioralne radijalne brazde i ušiljeno lice (engl. *birdlike face* – lice nalik na ptičje) (1). Kao što je već rečeno, u ograničenom podtipu kožne promjene su ograničene na lice, vrat i distalne (distalno od laktova, odnosno koljena) dijelove udova, dok u difuznom zahvaćaju i preostale dijelove tijela. Također, uz ograničeni podtip bolesti postoje palpabilne nakupine kalcifikata u koži, tzv. kalcinoza. Uz to su česte i gore spomenute teleangiektazije, Raynaudov fenomen, sklerodaktilija i zahvaćenost jednjaka, pa se – sukladno tomu – ograničeni podtip SSc često naziva CREST sindrom (akronim od engl.: *Calcinosis, Raynaud, Esophagus, Sclerodactylia, Teleangiectasiae*).

Vaskularna bolest, odnosno Raynaudov fenomen. Kao što dolazi do povećanog odlaganja veziva u kožu i njenog otvrdnuća, sličan proces se događa i u krvožilnom sustavu u kojim nastaje fibrointimalna proliferacija malih krvnih žila i posljedične epizode vazospazma. Zahvaćanje velikih krvnih žila se očituje kao plućna arterijska hipertenzija i bubrežna kriza sa simptomima hipertenzivne krize i akutnog zatajenja bubrega.

Raynaudov fenomen je vazokonstrikcija malih mišićnih arterija, prekapilarnih arteriola i arterijsko-venskih šantova kože prstiju koja se klinički očituje promjenom boje kože tipično ovim redom: bijela (bljedilo), plava (akrocijanoza) i crvena (reperfuzijska hiperemija). Otponac (engl. *trigger*) su najčešće stres, hladnoća i promjena temperature. Kako je riječ o promjenama krvnih žila koje su progresivne, s vremenom će doći do takvih patoloških promjena koje će uzrokovati prolongirane epizode Raynaudova fenomena s pojavom boli, a jače epizode ishemije mogu čak rezultirati digitalnim ulceracijama i infarkcijama.

Važno je spomenuti primarni Raynaudov fenomen koji se javlja u 4-15% zdrave populacije i izolirani je nalaz, odnosno ne postoji dokaz nikakve druge podležeće bolesti. Kao i SSc, češći je u pripadnica ženskog spola i najčešće se javlja u adolescentica. Međutim, nije povezan sa strukturalnim vaskularnim promjenama ni ishemičnim oštećenjem tkiva, tako da je kapilaroskopija kapilara nokatne ploče uredna, a antitijela karakteristična za SSc su negativna.

Također, Raynaudov fenomen se može pojaviti u nizu poremećaja i bolesti, a neki od njih su: neke reumatološke bolesti (sustavni eritemski lupus, reumatoidni artritis, dermatomiozitis, polimiozitis, Buergerova bolest i dr.), mehaničke ozljede, ponavljajuće traume ili ozljede velikih krvnih žila (sindrom gornjeg torakalnog otvora i dr.), arterijske i vazospastičke bolesti (Prinzmetalova angina), endokrinološki poremećaji (hipotireoidizam, karcinoidni sindrom i dr.), zloćudne bolesti (karcinom jajnika i dr.), hematološki poremećaji (krioglobulinemija, paraproteinemija, policitemija i dr.), infekcije (parvovirus B19, H. pylori i dr.), kemikalije i lijekovi (beta blokatori, bleomicin, vinblastin, ergot alkaloidi i dr.).

Ekstrakutane manifestacije su: gastrointestinalne, plućne, bubrežne, srčane, muskuloskelatne i neuromuskularne.

Gastrointestinalne manifestacije su jako česte i svi dijelovi probavne cijevi mogu biti zahvaćeni. Karakterizirane su poremećajem peristaltike uslijed abnormalne inervacije, atrofijom glatkog mišićja i fibrozom. Neki od simptoma su disfagija (uslijed oslabljenog motiliteta jednjaka), naročito za suhu hranu, pritisak iza prsne kosti, žgaravica zbog regurgitacije želučanog sadržaja, zatim malapsorpcija (uslijed fibroze stijenke tankog crijeva) s gubitkom tjelesne težine i anemijom, dijareja ili konstipacija te fekalna inkontinencija uzrokovana atrofijom analnog sfinktera.

Plućno zahvaćanje se klinički očituje osjećajem nedostatka zraka i zaduhom pri naporu te suhim neproduktivnim kašljem. Dvije glavne manifestacije su intersticijska bolest pluća i plućna vaskularna bolest koja vodi u plućnu arterijsku hipertenziju, a ona u cor pulmonale i desnosrčano zatajenje. Tromboza pulmonalnih krvnih žila je učestala komplikacija u kasnim stadijima bolesti i čest uzrok smrti.

Važno je napomenuti da su upravo plućne komplikacije glavni uzrok smrti u pacijenata sa SSc (11).

Bubrežna bolest je u početku najčešće, što je i inače karakteristično za kronične bubrežne bolesnike, asimptomatska i očituje se patološkim nalazima u krvi i mokraći: proteinurijom, azotemijom, odnosno progresivnim razvojem kronične insuficijencije bubrega s metaboličkom acidozom, anemijom i elektrolitskim disbalansom te pojavom arterijske hipertenzije. Upravo su zbog akutne prezentacije maligna hipertenzija i bubrežna kriza najvažnije bubrežne manifestacije, međutim, srećom, samo 10% pacijenata sa SSc razvije bubrežnu krizu, a to se može pripisati nefroprotektivnom učinku inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori).

Srčana bolest je češće sekundarna uslijed plućnih komplikacija. Međutim, nalazimo i primarne manifestacije, a neke od njih su: perikarditis, miokardijalna fibroza, miokarditis povezan s miozitisom i smetnje provođenja koje se očituju aritmijama.

Muskuloskeletne manifestacije su, kao što je već spomenuto, česte u samom početku bolesti. Riječ je o mijalgijama, artralgijama, mišićnoj slabosti i smanjenju grube motoričke snage. Moguć je razvoj tendinitisa zbog odlaganja kolagena na tetivnim ovojnicama koji se klinički očituje krepitacijama. U kasnijim stadijima dolazi do atrofije mišića i razvoja kontraktura.

Neurološke manifestacije su neuobičajene, međutim, opisani su poremećaji kranijalnih živaca, perifernog i središnjeg živčanog sustava te autonomna neuropatija. Najčešća klinička manifestacija je trigeminalna senzorna neuropatija. Smatra se da su svi ti poremećaji uzrokovani mikrovaskularnom bolešću karakterističnom za SSc.

Nasuprot tomu, seksualna disfunkcija je česta – naročito u muškaraca. U podlozi je također neurovaskularni poremećaj.

1.7. Diferencijalna dijagnoza

Simptome SSc možemo pronaći u mnogim drugim poremećajima i bolestima, što, naravno, ovisi o kliničkoj manifestaciji bolesti (Tablica 4).

Promjene na koži koje nalikuju na one kod pacijenata sa SSc mogu biti asimetrične (međutim, one rijetko predstavljaju dijagnostičke poteškoće) i simetrične, od kojih je potrebno navesti: eozinofilni fasciitis, Buschkeovu sklerodermu i kronični GvHD (engl. *graft versus host disease*).

Ukoliko pacijent ima simetrične sklerotične promjene kože, Raynaduov fenomen i pozitivna antinuklearna protutijela – posebice SSc specifična (anticentromerna, antitijela na topoizomerazu I i RNA polimerazu) visoko je sumnjiv na SSc te je potrebno napraviti morfološke i funkcijske pretrage unutarnjih organa, tj. detaljnu obradu kako bi se sumnja dokazala, odnosno isključila.

Eozinofilni fasciitis je najčešća od gore navedenih promjena koje mogu nalikovati na SSc (12). Tipično se prezentira kao simetrična SSc, odnosno promjenama koje su u početku eritematozne i edematozne, a kasnije indurirane i hiperpigmentirane. Najčešće štedi prste ruku i nogu i može biti povezan s jakom mišićnom boli i slabošću. Obilježavaju ga periferna eozinofilija i hipergamaglobulinemija te eventualno povišena sedimentacija eritrocita. Za razliku od SSc, ne nalazimo Raynaudov fenomen ni visceralne promjene. Konačna dijagnoza se postavlja dubokom biopsijom kože kojom je zahvaćena mišićna ovojnica i mišić, a nalaz pokazuje upalu u dubljim slojevima potkožja i zadebljanje mišićne ovojnice.

Buschkeovu sklerodermu karakterizira ravni, tvrdi edem kože koji se često nalazi na licu, vratu, ramenima i proksimalnom dijelu udova. Moguća su i sistemna očitovanja u vidu sinovitisa, miozitisa, disfagije, parotitisa te očnih i srčanih manifestacija. Tipičan je „*znak madraca*“ – naborana, indurirana koža na unutarnjem dijelu nadlaktice. Može biti povezan s akutnom virusnom ili bakterijskom infekcijom, gamapatijom ili šećernom bolešću. Ne nalazimo plućne manifestacije, Raynaudov fenomen, teleangiektazije, kalcifikacije, atrofiju ni autoantitijela, a kožni adneksi su očuvani.

Kronični GvHD se može prezentirati godinama nakon alogene transplantacije matičnih stanica. Antinuklearna i druga autoantitijela mogu biti pozitivna, međutim, u anamnezi postoji podatak o alogenoj transplantaciji matičnih stanica. Također, ne nalazimo Raynaudov

fenomen i, premda nalaz kapilaroskopije može biti patološki, promjene nisu tipične za SSc (13).

Tablica 4. Diferencijalna dijagnoza sustavne skleroze

Poremećaji koji se slično prezentiraju
Sustavni eritemski lupus
Reumatoidni artritis
Upalne miopatije
Poremećaji sa sličnim visceralnim manifestacijama
Primarna plućna hipertenzija
Primarna bilijarna ciroza
Idiopatski intestinalni hipomotilitet
Kolageni kolitis
Idiopatska intersticijska plućna fibroza
Poremećaji sa sličnim zahvaćanjem kože
a) zahvaća prste
Dijabetička digitalna skleroza
Bolest uzrokovana vinil-kloridom
Vibracijski sindrom
SSc inducirana bleomicinom
Kronična refleksna simpatička distrofija
Amiloidoza
Sklermiksedem
b) ne zahvaća prste
Skleredem
Eozinofilni fasciitis
Eozinofilija-mijalgija sindrom
Generalizirana subkutana morfea
Fibroza povezana s augmentativnom mamoplastikom
Amiloidoza
Karcinoidni sindrom
SSc inducirana pentazocinom

1.8. Liječenje

Kako uzrok bolesti nije poznat, tako trenutačno ne postoji ni uzročno liječenje SSc. Preostaje samo simptomatsko liječenje, međutim, ono je iznimno važno za poboljšanje kvalitete života oboljelih.

U Tablici 5 se nalaze EULAR-EUSTAR preporuke iz 2009. godine za liječenje SSc (14).

Od sredstava koja se koriste, učinkovitost u vidu reverzibilnosti promjena je moguća samo na koži, dok su promjene na unutarnjim organima ireverzibilne.

U ranoj fazi difuzne SSc se koristi metotreksat.

U liječenju Raynaudova fenomena, odnosno kompromitirane periferne cirkulacije, se koriste blokatori kalcijskih kanala (najučinkovitiji se pokazao nifedipin) te analog prostaciklina iloprost.

U prevenciji digitalnih ulceracija se koristi bosentan – antagonist endotelinskih receptora, a u liječenju već postojećih se preporuča intravenozno iloprost.

U liječenju plućne fibroze se koristi ciklofosfamid, a kod plućne hipertenzije je indiciran bosentan te sildenafil i analog prostaciklina epoprostenol.

U prevenciji bubrežne krize se preporuča oprezno praćenje bolesnika koji uzimaju glukokortikoide, a u liječenju iste se preporuča povišenje doze ACE inhibitora.

Gastrointestinalne smetnje se ublažavaju inhibitorima protonske pumpe, uzimanjem kašaste ili tekuće hrane, prokineticima te antibioticima kod malapsorpcijskog sindroma uzrokovanog bakterijskim preraštanjem crijeva.

Hipertenzija se liječi antagonistima reninsko-angiotenzinskog sustava.

I konačno, kako bi se održala pokretljivost udova savjetuju se vježbanje, zaštita od hladnoće, lokalne kupke te kreme i masti za kožu.

Tablica 5. EULAR preporuke za liječenje sustavne skleroze

Raynaudov fenomen		Liječenje	Nifedipin, iloprost
Koža	Rana faza difuzne SSc	Liječenje	Metotreksat
	Digitalne ulceracije	Prevencija Liječenje	Bosentan Iloprost (intravenozno)
Pluća	Plućna hipertenzija	Liječenje	Bosentan, sildenafil, epoprostenol
	Plućna fibroza	Liječenje	Ciklofosfamid
Bubrezi	Bubrežna kriza	Prevencija Liječenje	Pozorno praćenje pacijenata na glukokortikoidima Povišenje doze ACE inhibitora
Gastrointestinalni sustav		Prevencija Liječenje	Inhibitori protonske pumpe Prokinetici, antibiotici

1.9. Prognoza

Bolest ima izrazito kroničan i progresivan tijek.

Općenito, smrtnost je viša u osoba oboljelih od SSc. Prognoza većinom ovisi o stupnju zahvaćenosti unutarnjih organa. Četiri najsnažnija rizična faktora za smrt su: intersticijska plućna bolest, plućna arterijska hipertenzija, srčana i bubrežna bolest (15). Kao što je već rečeno, bubrežni uzrok smrti je značajno smanjen uvođenjem ACE inhibitora u terapiju, tako da su prva tri uzroka najčešći uzroci smrti u oboljelih danas.

Ostali pretkazatelji povišene smrtnosti su: difuzni podtip bolesti, muški spol, viša dob pri dijagnozi bolesti te već spomenuta zahvaćenost unutarnjih organa (16).

Osim podtipa bolesti (ograničena ili difuzna SSc), važna je i proširenost kožnih promjena, tako da veću smrtnost imaju bolesnici s difuznim podtipom bolesti i ekstenzivnim kožnim promjenama nego bolesnici s difuznim podtipom bolesti koji, primjerice, ne zahvaća trup.

Nedavno razvijeni model koji predviđa petogodišnju smrtnost u trenutku dijagnoze bolesti obuhvaća ove sastavnice: dob, spol, bubrežnu bolest, difuzijski kapacitet za CO (DLCO) i forsirani vitalni kapacitet (FVC). Starija dob, muški spol, bubrežna bolest, nizak DLCO i nizak FVC ukazuju na povišen rizik smrti unutar pet godina od dijagnoze bolesti.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Kao što je već rečeno, SSc je zaista rijetka bolest. Upravo je to razlog zašto se ubraja u tzv. „*orphan diseases*“, što je sinonim za rijetke bolesti. One se definiraju kao one koje zahvaćaju malen udio populacije. Navedena definicija nije precizna, međutim, teško je pronaći jednu točnu definiciju koja pobliže opisuje tisuće bolesti koje se ubrajaju u ovu skupinu i koje se pojavljuju diljem svijeta. U Europi se, primjerice, bolest smatra rijetkom ukoliko zahvaća jednu na 2 000 osoba. Također, jedna te ista bolest se može rijetko pojavljivati na jednom području, a učestalo na drugom.

Cilj ovog istraživanja je bio dobiti podatke o incidenciji, prevalenciji i petogodišnjem preživljenju bolesnika sa SSc u Splitsko-dalmatinskoj županiji te ih usporediti s postojećim epidemiološkim podatcima o SSc drugih regija.

Splitsko-dalmatinska županija je upravno-teritorijalna jedinica u srednjoj Dalmaciji sa sjedištem u Splitu. Prostorno je najveća hrvatska županija, ukupne površine 14 045 km^2 od čega 4 572 km^2 otpada na kopno. Godine 2011. je imala 455 242 stanovnika.

Iako rijetka i u Dalmaciji, u ovom dijelu Republike Hrvatske SSc se pojavljuje češće nego u drugim dijelovima Europe.

Upravo zbog toga – a imajući na umu svakog pojedinog pacijenta bez obzira koliko bolest bila rijetka (engl. „*Rare diseases are rare, but rare diseases patients are numerous.*“) – je ovo istraživanje provedeno.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Definicija istraživanja

S obzirom na pristup, provedeno istraživanje se ubraja u teorijska istraživanja, a s obzirom na vremensku orijentaciju, u retrospektivna.

Prema specifičnom ustroju, riječ je o presječnom istraživanju koje je jedno od opservacijskih istraživanja.

3.2. Ispitanici

Promatran je 71 pacijent obolio od SSc i liječen u Kliničkom bolničkom centru Split. Istraživanje je obuhvatilo razdoblje od siječnja 2010. godine do srpnja 2015. godine.

Kriteriji uključenja su:

· ACR-EULAR klasifikacijski kriteriji bolesti (Tablica 1) (2)

· Kriteriji aktivnosti bolesti koje je donio EScSG (engl. *European Scleroderma Study Group*) (Tablica 6).

Riječ je o deset kriterija kojima su dodijeljeni određeni brojčani iznosi koji se zatim zbrajaju. Maksimalan broj bodova je deset. Bolest se smatra aktivnom ukoliko je ukupan zbroj jednak ili veći od tri.

Tablica 6. EScSG kriteriji aktivnosti bolesti

Kriterij	**Bodovi**
Modificirani Rodnanov kožni test >14	1,0
Skleredem	0,5
Pogoršanje kožnih simptoma*	2,0
Digitalna nekroza	0,5
Pogoršanje vaskularnih simptoma*	0,5
Artritis	0,5
DLCO <80% predviđenog	0,5
Pogoršanje kardiopulmonalnih simptoma*	2,0
Sedimentacija eritrocita >30 mm/h	1,5
Hipokomplementemija	1,0
Ukupni indeks aktivnosti bolesti	10,0

Modificirani Rodnanov kožni test služi za procjenu stupnja zadebljanja kože pacijenata oboljelih od SSc, a izvodi se jednostavnom kliničkom palpacijom kože na 17 anatomskih područja tijela: lice, prednji dio prsnog koša, trbušna stijenka (na desnoj i lijevoj strani), nadlaktice, podlaktice, dorzum šaka, prsti, natkoljenice, potkoljenice i dorzum stopala.

Koža se opisuje na ljestvici od nula do tri gdje je:

0 – normalna koža

1 – blago zadebljanje kože

2 – umjereno zadebljanje kože

3 – teško zadebljanje kože.

Svako od 17 navedenih područja se zasebno vrednuje i zbroj svih područja predstavlja ukupan broj bodova.

Kao što se vidi iz tablice, bolest se smatra aktivnom ukoliko modificirani Rodnanov kožni test iznosi više od 14.

*Procijenjeno od strane pacijenta tokom mjeseca koji je prethodio procjeni aktivnosti bolesti.

Kriteriji isključenja su:

- Pacijenti s bolestima nalik na SSc:
  - Eozinofilni fasciitis
  - GvHD
  - Generalizirana morfea
  - Lichen sclerosus
- Pacijenti sa zadebljanjem kože koje ne zahvaća prste.

3.3. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podatke sam prikupila koristeći se arhivom povijesti bolesti bolesnika na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

Iz povijesti bolesti su prikupljeni sljedeći podatci: dob, spol, podtip SSc, vrijeme kada je bolest dijagnosticirana, odnosno duljina trajanja bolesti, vrijeme i uzrok smrti bolesnika koji su preminuli.

Prikupljeni podatci su zatim uneseni u programski paket Microsoft Office, tj. u Microsoft Word – program namijenjen obradi teksta i Microsoft Excel – program za izradu tabličnih proračuna. Za potrebe statističke analize korišten je programski paket SPSS 20,0 for Windows (IBM, New York, USA).

3.5. Etičko odobrenje

Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split je dalo potrebnu dozvolu za provedbu istraživanja.

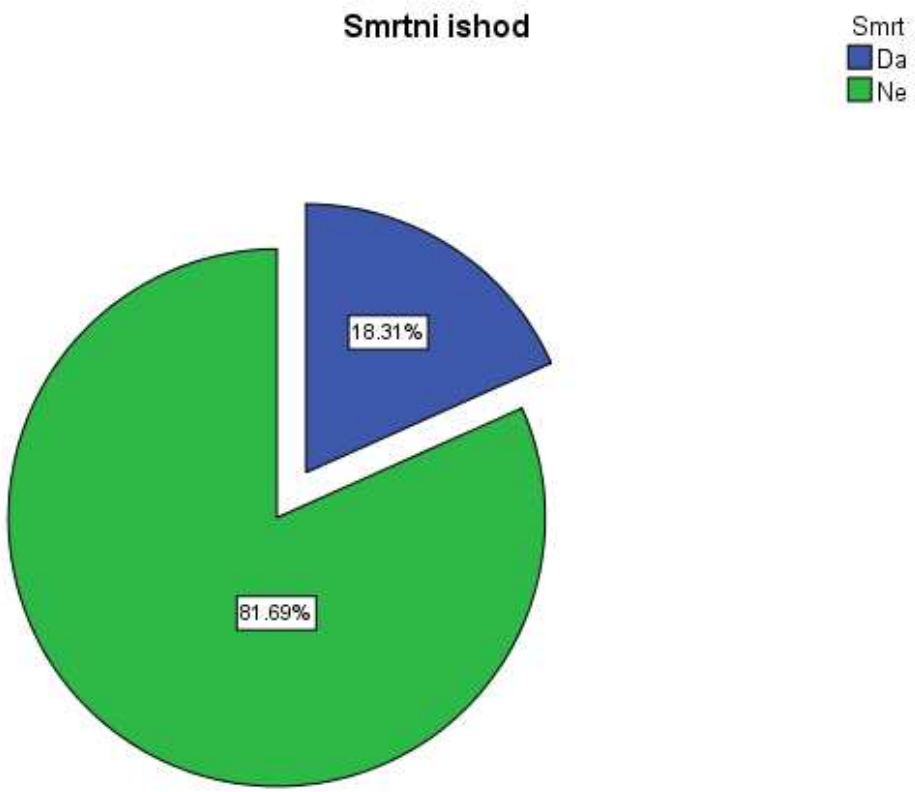
4. REZULTATI

Analizom dostupne medicinske dokumentacije u razdoblju od siječnja 2010. godine do svibnja 2015. godine istraživanje je obuhvatilo 71 pacijenta. Dijagnoza SSc je potvrđena prema ACR-EULAR klasifikacijskim kriterijima (2).

Godišnja kumulativna incidencija u Splitsko-dalmatinskoj županiji među osobama koje su pod rizikom obolijevanja iznosila je 5 na 247 514, odnosno 2 novootkrivena bolesnika na 100 000 stanovnika (95% confidence interval (CI) 0,62 - 9,38) u godini dana praćenja u Splitsko-dalmatinskoj županiji, pri čemu je uzet prosjek nekoliko godišnjih intervala.

Prevalencija SSc u populacijii Splitsko-dalmatinske županije (455 242 stanovnika) je iznosila 15,6 na 100 000 (95% CI 7,7 - 23,3) stanovnika.

Od ukupno 71 pacijenta, smrtni ishod je zabilježen u 13 slučajeva (18,31%), dok su preostalih 58 živući (81,69%) (Slika 1). Dakle, petogodišnje preživljenje je iznosilo 81,69%.

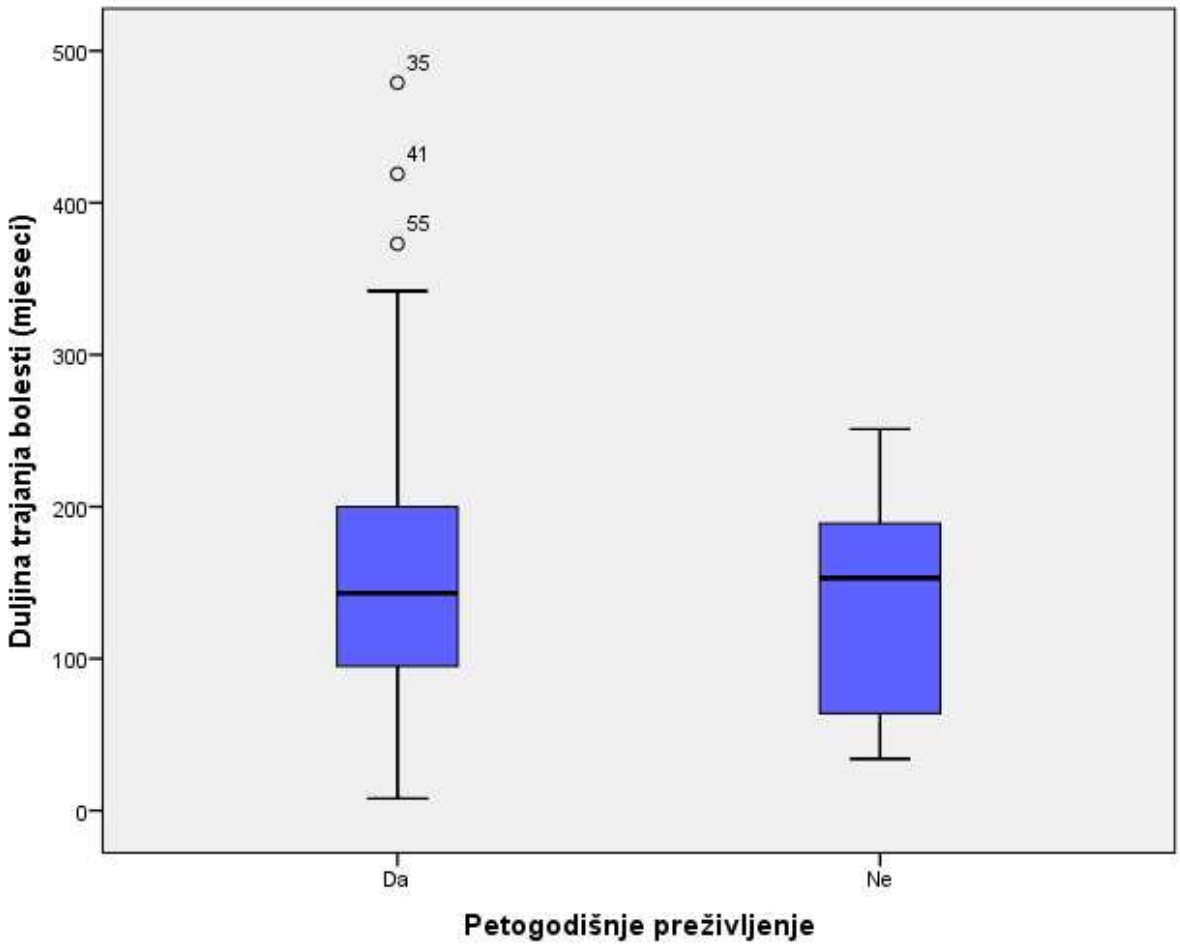


Slika 1. Smrtni ishod

Također smo promatrali duljinu trajanja SSc.

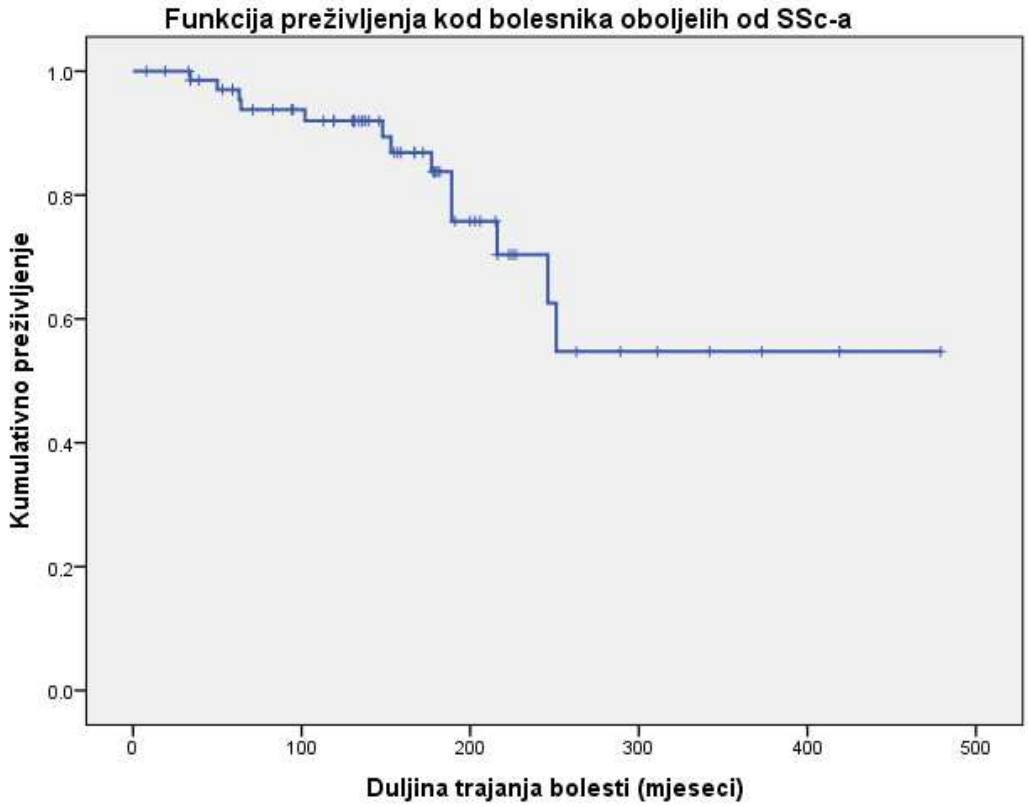
Prosječna duljina bolesti (engl. *mean*) iznosila je 156,63 mjeseca, a najčešća (engl. *median*) 148 mjeseci. Najkraće zabilježeno trajanje bolesti je iznosilo 8 mjeseci, a najdulje 479 mjeseci.

Odnos petogodišnjeg preživljenja i duljine trajanja bolesti prikazuje Slika 2.

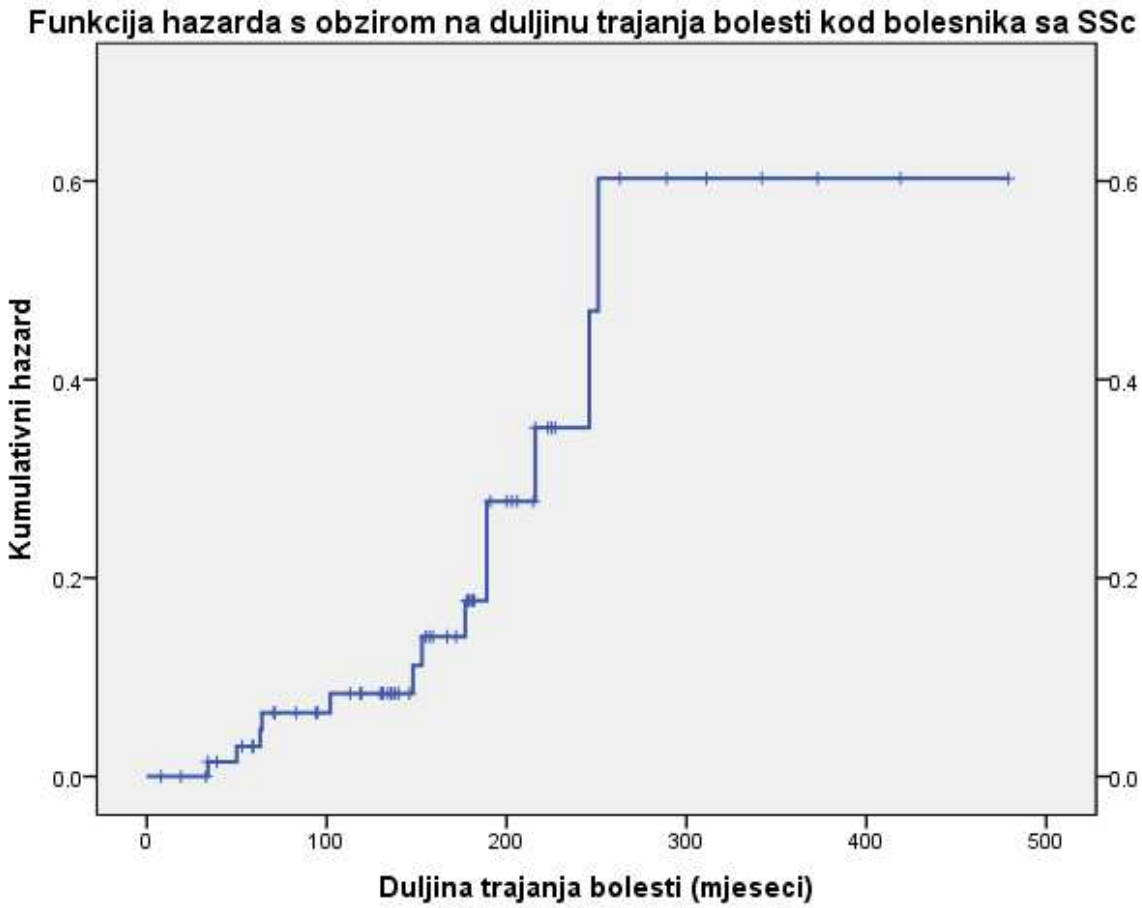


Slika 2. Odnos petogodišnjeg preživljenja i duljine trajanja bolesti

Jedinstveni grafikon preživljenja (tzv. Kaplan-Meier) prikazuje Slika 3, dok Slika 4 prikazuje odnos duljine trajanja bolesti i smrtnog ishoda.



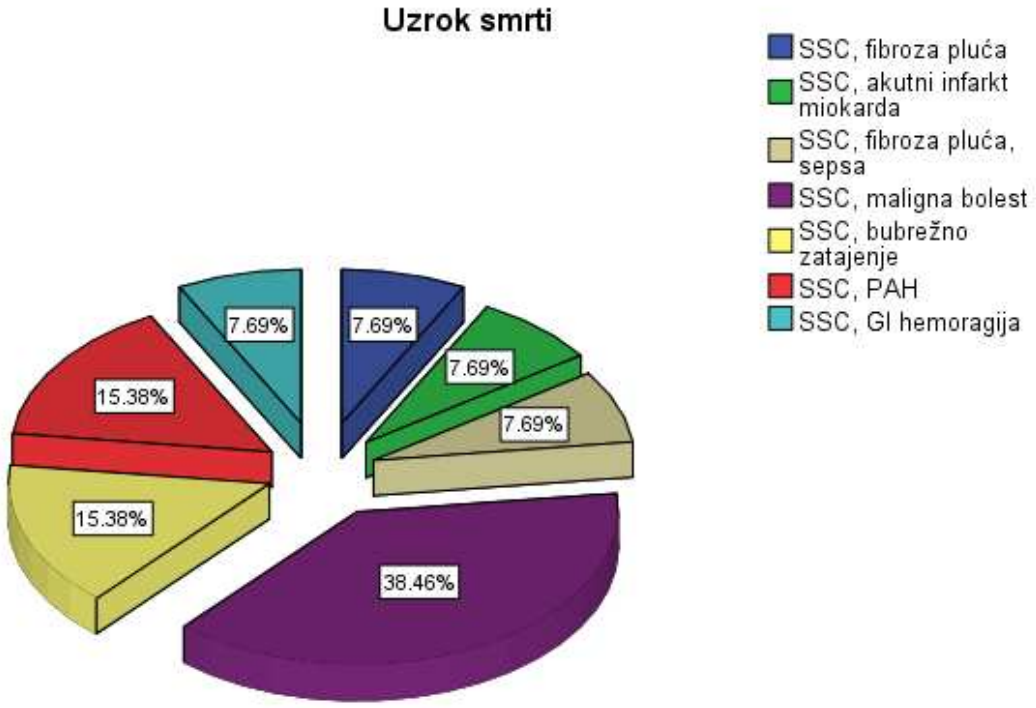
Slika 3. Jedinstveni grafikon preživljenja



Slika 4. Odnos duljine trajanja bolesti i smrtnog ishoda

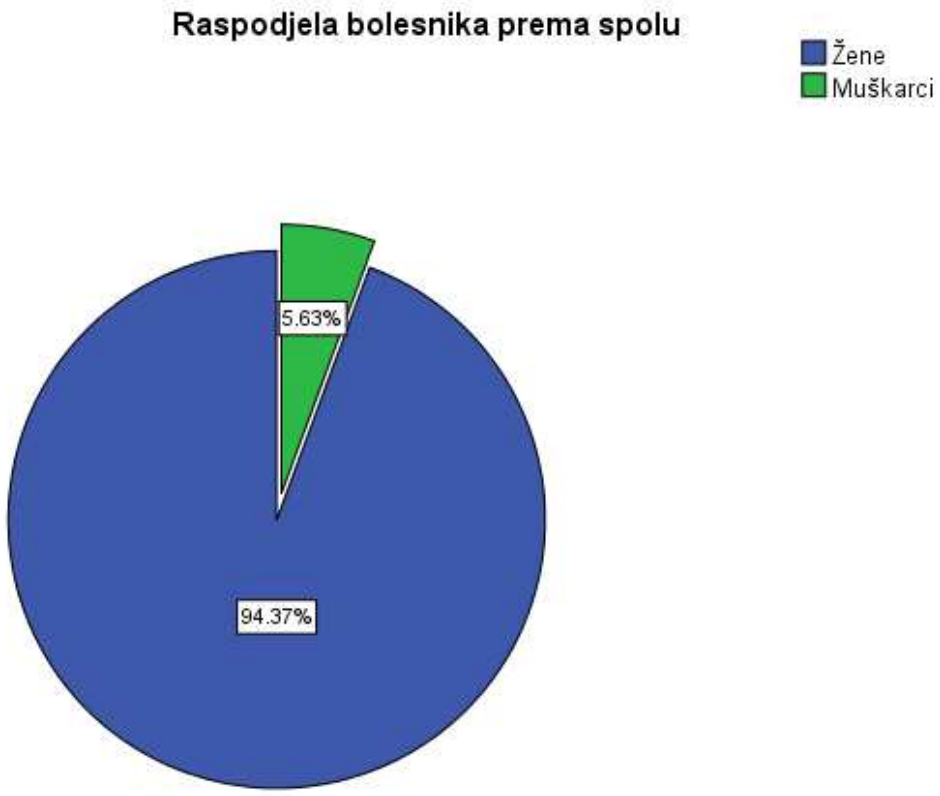
Uzrok smrti prikazuje Slika 5.

Najveći udio zauzimaju pacijenti koji su umrli od kombinacije SSc i zloćudne bolesti (5 od 13 umrlih osoba, odnosno 38,46%). Na drugom mjestu su pacijenti umrli od kombinacije SSc i bubrežnog zatajenja, te kombinacije SSc i plućne arterijske hipertenzije (PAH) (2 od 13 umrlih, osnosno 15,38%). Preostali uzroci su kombinacija SSc i sljedećeg: gastrointestinalno krvarenje, fibroza pluća, akutni infarkt miokarda te fibroza pluća i sepsa.



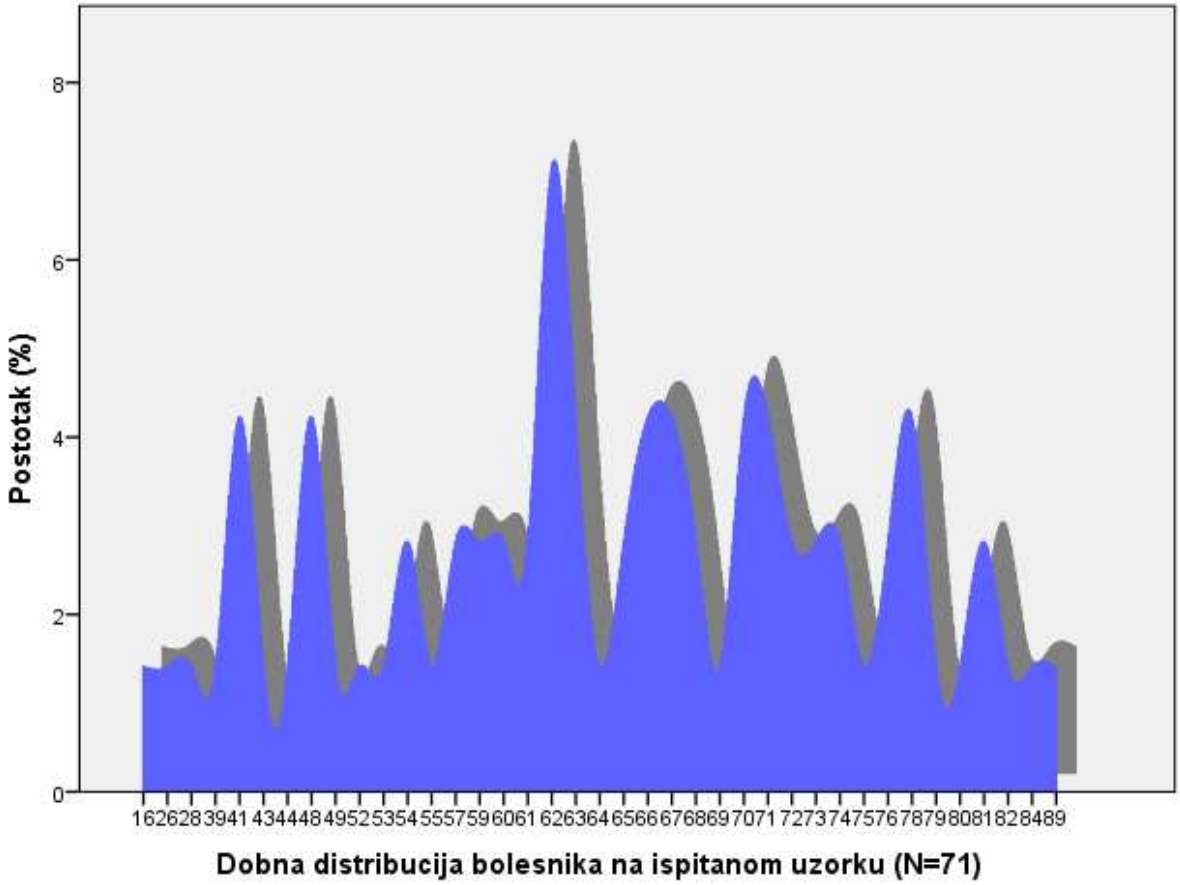
Slika 5. Uzrok smrti

Od ukupnog broja pacijenata, žena je bilo 67, a muškaraca 4, što u postotcima prikazuje Slika 6.



Slika 6. Raspodjela pacijenata prema spolu

Prosječna dob (engl. *mean*) pacijenata je bila 62,66 godina (63 godine), dok je medijan (engl. *median*) iznosio 65 godina. Najmlađa zabilježena dob je 16 godina, a najstarija 89 godina (Slika 7).



Slika 7. Dobna distribucija pacijenata

U promatranom uzorku difuzni podtip SSc je imalo 68 pacijenata (95,8%), ograničeni podtip SSc dva pacijenta (2,8%) i izolirani nalaz sklerodaktilije jedan pacijent (1,4%).

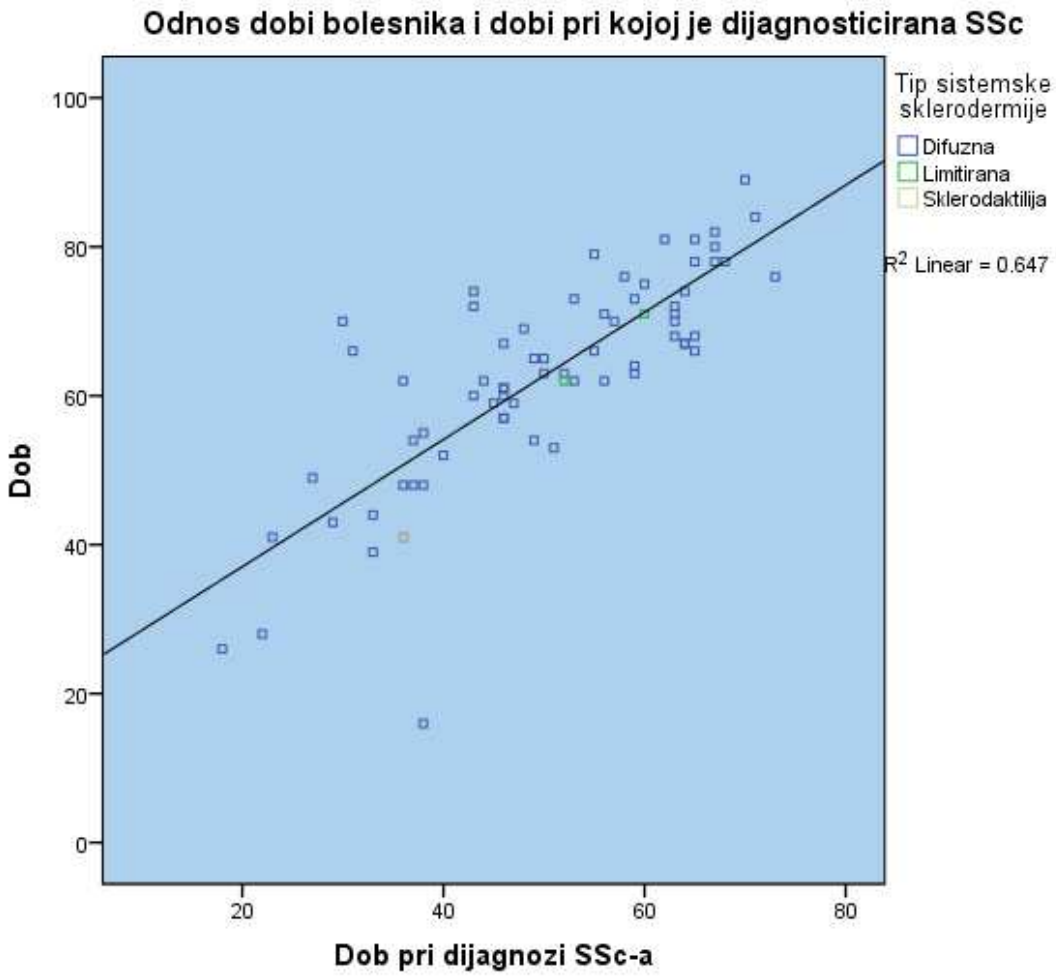
Također smo promatrali dob pacijenata pri dijagnozi SSc (Slika 8).

Prosječna (engl. *mean*) i najčešća (engl. *median*) dob pri dijagnozi SSc je iznosila 50 godina. Pri tomu je najranija dob pri dijagnozi bila 16 godina, a najstarija 73 godine.



Slika 8. Dob pacijenata pri dijagnozi sustavne skleroze

Odnos dobi pacijenata i dobi pri kojoj je dijagnosticirana SSc prikazuje Slika 9.



Slika 9. Odnos dobi pacijenata i dobi pri kojoj je sustavna skleroza dijagnosticirana

5. RASPRAVA

Kao što je već spomenuto, SSc se ubraja u rijetke bolesti (engl. *orphan diseases*). Posljedično tomu, nedovoljno je podataka o SSc u postojećoj literaturi. Odnosno, riječ je o bolesti koja ostavlja pregršt mjesta za istraživanje znatiželjnim znanstvenim umovima. Upravo su to razlozi zbog kojih je ovo istraživanje provedeno.

U petogodišnjem razdoblju istraživanja (siječanj 2010. godine – svibanj 2015. godine) obuhvaćen je 71 pacijent sa SSc. Od toga je bilo 94,37% žena i 5,63% muškarca (Slika 6). Omjer žena i muškaraca je iznosio 16:1, što nam govori o daleko većoj pojavnosti SSc u ženskog spola. Nalaz veće učestalosti SSc u ženskog spola odgovara onom u postojećoj literaturi (5).

Velika većina pacijenata (95,8%) je imala difuzni podtip SSc. Ograničeni podtip je imalo 2,8% pacijenata, a izolirani nalaz sklerodaktilije samo jedna osoba (1,4%).

U promatranju dobne raspodjele pacijenata (Slika 7), naišli smo na sljedeće: središnja dob odnosno medijan dobi je iznosio 65 godina, pri čemu je najmlađa osoba imala 16 godina, a najstarija 89 godina.

Što se tiče dobi pacijenata pri samoj dijagnozi SSc (Slika 8), medijan dobi je iznosio 50 godina, pri čemu je najmlađa osoba dijagnosticirana u dobi od 16 godina, a najstarija u 73. godini.

Dvije navedene varijable (dobna raspodjela pacijenata i dob pacijenata pri dijagnozi SSc) smo stavili u odnos, te prikazali na Slici 9. Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između dobi pacijenta i dobi pri dijagnozi SSc (P Sig(2-tailed) = 0,001), pri čemu je korišten Spearmanov neparametrijski test korelacije. Iz navedenog slijedi da s porastom dobi pacijenta raste i dob pri kojoj je njegova bolest (SSc) dijagnosticirana.

Također smo promatrali duljinu trajanja bolesti i izazili je u mjesecima. Medijan trajanja bolesti je iznosio 148 mjeseci odnosno nešto više od 12 godina. Najkraće trajanje bolesti koje smo zabilježili je iznosilo 8 mjeseci, a najdulje 479 mjeseci odnosno gotovo 40 godina.

Cilj ovog istraživanja ponajprije je bio izračunati incidenciju, prevalenciju i petogodišnje preživljenje pacijenata u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Izračunata godišnja kumulativna incidencija SSc u Splitsko-dalmatinskoj županiji je iznosila 2 na 100 000 stanovnika.

Prevalencija SSc u populaciji Splitsko-dalmatinske županije je iznosila 15,6 na 100 000 stanovnika.

Podatci iz literature iz davne 1994. godine su ukazivali da godišnja incidencija SSc iznosi 2 na 100 000 stanovnika, što bi odgovaralo rezultatima ovog istraživanja, međutim, tada je također upozoreno da je pronađena incidencija vrlo vjerojatno podcijenjena, odnosno da je stvarna incidencija SSc veća (3).

Razmotrit ćemo epidemiološke podatke iz Tablice 3, koja prikazuje incidenciju i prevalenciju SSc u Europi. Od osam država, rezultate o incidenciji slične našima imala je populacija sjeverozapadne Španjolske (2,3 na 100 000 stanovnika) (17) te pokrajina Skane u južnoj Švedskoj - 1,9 na 100 000 stanovnika (prema ACR-EULAR klasifikacijskim kriterijima) (18), dok je incidenciju veću od naše imala samo pokrajina Ferrara u sjevernoj Italiji (3,2 na 100 000 stanovnika prema ACR klasifikacijkim kriterijima, odnosno 4,3 na 100 000 stanovnika prema Leroy i Medsgerovim klasifikacijskim kriterijima) (19). Preostalih pet država: konurbacija West Midlands u Engleskoj, Island, Finska, sjeverozapadna Grčka i Nizozemska je imalo značajno nižu incidenciju SSc – redom: 0,37, 0,38, 0,37, 0,11 te 0,77 na 100 000 stanovnika (20-24).

Što se tiče prevalencije, podatci objavljeni 2010. godine o prevalenciji SSc u Splitsko-dalmatinskoj županiji se podudaraju s našima te je prevalencija iznosila 15 na 100 000 stanovnika (Tablica 3) (25). Tablica 3, nadalje, pokazuje i podatke o prevalenciji u drugim europskim državama. Prevalenciju sličnu našoj su imale pokrajima Seine-Saint-Denise u Francuskoj (15,8 na 100 000 stanovnika) (26) i sjeverozapadna Grčka (15,4 na 100 000 stanovnika) (23). Nižu prevalenciju su imale: West Midlands te Newcastle u Engleskoj, Island, Nizozemska, pokrajina Lorraine u Francuskoj i jugoistočna Norveška, te su navedene iznosile redom: 3,1, 8,8, 7,1, 8,9, 10,5 i 9,9 na 100 000 stanovnika (20,27,21,24,28,29). Višu prevalenciju su imale: jugozapadna Mađarska, Južna Estonija i sjeverozapadna Španjolska, a iznosila je redom: 91 - 237, 35 - 228 i 27,7 (30,31,17). Prevalencija u Ferrari u Italiji je također bila veća i iznosila je 25,4 na 100 000 prema ACR klasifikacijskim kriterijima, a prema Leroy i Medsgerovim je bila znatno veća: 34,1 na 100 000 (19). Rezultati za Skane u Švedskoj također govore u prilog većoj prevalenciji: 23,5 na 100 000 prema ACR klasifikacijskim kriterijima te 30,5 na 100 000 prema ACR-EULAR klasifikacijskim kriterijima (18).

U promatranom razdoblju istraživanja umrlo je 13 od 71 pacijenta odnosno 18,31%, dok je preostalih 58 pacijenata živuće, te petogodišnje preživljenje iznosi 81,69% (Slika 1).

Na slici 5 su prikazani uzroci smrti. Kao što se vidi u rezultatima, najveći udio umrlih osoba zauzimaju pacijenti koji su umrli od kombinacije SSc i zloćudne bolesti (38,46%). Slijede pacijenti umrli od kombinacije SSc i bubrežnog zatajenja, te kombinacije SSc i plućne arterijske hipertenzije (PAH) (svaki po 15,38%). Preostali uzroci su kombinacija SSc i sljedećeg: gastrointestinalno krvarenje, fibroza pluća, akutni infarkt miokarda te fibroza pluća i sepsa.

Slika 2 prikazuje odnos petogodišnjeg preživljenja i duljine trajanja bolesti. Statističkom analizom nije utvrđena značajna povezanost između ove dvije varijable. Također, nije utvrđena značajna razlika u duljini trajanja bolesti kod pacijenata koji nisu postigli petogodišnje preživljenje u odnosu na one koji jesu.

Slika 3 prikazuje jedinstveni grafikon preživljenja (tzv. Kaplan-Meier krivulju) učinjen na ukupnoj populaciji uzorka s obzirom na samo jednu varijablu ishoda, a to je smrt (engl. *time to event*; *event = death*). Iz krivulje se vidi da kumulativno preživljenje opada s duljinom trajanja bolesti do 251. mjeseca – kada umire posljednja osoba. Nakon toga se preživljenje stabilizira, odnosno nema više smrtnog ishoda. Prosječno vrijeme preživljenja pacijenata na našem uzorku iznosi 346 mjeseci odnosno nešto manje od 29 godina (CI 95% 284,38 - 407,90).

I konačno, Slika 4 prikazuje kumulativni hazard koji predstavlja smrtni ishod. Iz krivulje se vidi da kumulativni hazard raste s duljinom trajanja bolesti do 251. mjeseca – kada umire posljednja osoba. Nakon toga se stabilizira jer nema više smrtnog ishoda.

6. ZAKLJUČCI

Ovim istraživanjem, za razdoblje od siječnja 2010. godine do svibnja 2015. godine, prikazali smo epidemiološko stanje: incidenciju, prevalenciju i petogodišnje preživljenje pacijenata sa SSc u Splitsko-dalmatinskoj županiji, te ih usporedili s podatcima dostupnim u literaturi.

Godišnja incidencija je iznosila 2 na 100 000 stanovnika.

Prevalencija je iznosila 15,6 na 100 000 stanovnika.

Petogodišnje preživljenje je iznosilo 81,69%.

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi stekli cjelovito znanje o epidemiologiji SSc u Republici Hrvatskoj.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Anić B, Markeljević J. Reumatske bolesti. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 1369-1422.
2. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013;72(11):1747-55.
3. Medsger TA Jr. Epidemiology of systemic sclerosis. Clin Dermatol. 1994;12(2):207-16.
4. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk AP i sur. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):961-5.
5. Silman AJ. Scleroderma--demographics and survival. J Rheumatol Suppl. 1997;48:58-61.
6. Zulian F, Martini G. Childhood systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19(6):592-7.
7. Derk, CT, Artlett CM, Jimenez, SA. Morbidity and mortality of patients diagnosed with systemic sclerosis after the age of 75: a nested case-control study. Clin Rheumatol. 2006;25(6):831-4.
8. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2010;9(5):311-8.
9. Arora-Singh RK, Assassi S, del Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan U i sur. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis. J Autoimmun. 2010;35(1):52-7.
10. Jonjić N, Zamolo-Končar G, Kos M. Poremećaji imunosnog sustava. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 101-137.
11. Peroš-Golubičić T, urednica. Lung in non-pulmonary and systemic disease. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
12. Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. Int J Dermatol. 2008;47(1):29-35.
13. Aschwanden M, Halter JP, Walker UA, Staub D, Tichelli A, Daikeler T i sur. Nail fold capillaroscopy differs widely between systemic sclerosis and chronic graft vs host disease of the skin. Rheumatology (Oxford). 2011;50(6):1168-9.

14. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L i sur. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009;68(5):620-8.

15. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költo G i sur. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Rheumatology (Oxford). 2012;51(6):1027-36.

16. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ i sur. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum. 2003;48(8):2246-55.

17. Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Filloy JA, Martin J i sur. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. Medicine (Baltimore). 2008;87(5):272-80.

18. Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. Ann Rheum Dis. 2014;73(10):1788-92.

19. Lo Monaco A, Bruschi M, La Corte R, Volpinari S, Trotta F. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(2 Suppl 65):S10-4.

20. Silman AJ, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiologic study of scleroderma in the West Midlands. Br J Rheumatol. 1988;27(4):286-90.

21. Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. Ann Rheum Dis. 1994;53(8):502-5.

22. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of rare systemic rheumatic and connective tissue diseases in Finland. J Intern Med. 1996;240(2):81-4.

23. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA i sur. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. Semin Arthritis Rheum. 2005;34(5):714-20.

24. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk AP i sur. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):961-5.

25. Radić M, Martinović Kaliterna D, Fabijanić D, Radić J. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. Clin Rheumatol. 2010;29(4):419-21.

26. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. Rheumatology (Oxford). 2004;43(9):1129-37.

27. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. Rheumatology (Oxford). 2004;43(5):596-602.

28. El Adssi H, Cirstea D, Virion JM, Guillemin F, de Korwin JD. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. Semin Arthritis Rheum. 2013;42(5):530-8.

29. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Molberg Ø, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. Rheumatology (Oxford). 2012;51(9):1600-5.

30. Czirják L, Kiss CG, Lövei C, Süto G, Varjú C, Füzesi Z i sur. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(6):801-8.

31. Valter I, Saretok S, Maricq HR. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of Estonia. Scand J Rheumatol. 1997;26(6):419-25.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja je bio procijeniti epidemiološke značajke SSc u Splitsko-dalmatinskoj županiji, dijelu Hrvatske s populacijom od 455 242 stanovnika.

METODE: Obuhvaćen je 71 pacijent sa SSc u vremenskom razdoblju od siječnja 2010. godine do svibnja 2015. godine. Podatci su prikupljeni iz arhive povijesti bolesti na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Svi pacijenti su procijenjeni na temelju ACR-EULAR klasifikacijskih kriterija za SSc.

REZULTATI: Istraživanje je obuhvatilo 71 pacijenta sa SSc. Prevalencija je iznosila 15,6 na 100 000 stanovnika (95% CI 7,7 - 23,3), a godišnja incidencija kroz navedeno razdoblje je bila 2 na 100 000 stanovnika (95% CI 0,62 - 9,38). Kroz promatrano razdoblje je zabilježeno 13 smrtnih slučajeva te je petogodišnje preživljenje iznosilo 81,69%. Od ukupnog broja bolesnika bilo je 67 žena i 4 muškarca, što je dalo omjer od 16:1 u korist žena. Prosječna dob bolesnika u uzorku je bila 62,66 godina, a medijan dobi je iznosio 65 godina. I prosječna dob i medijan pri dijagnozi SSc su bili 50 godina. Difuznu SSc je imalo 95,8% bolesnika, ograničenu 2,8%, a sklerodaktiliju 1,4%.

ZAKLJUČCI: Prevalencija je iznosila 15,6 na 100 000 stanovnika. Godišnja incidencija je iznosila 2 na 100 000 stanovnika. Petogodišnje preživljenje je iznosilo 81,69%. Potrebna su daljnja istraživanja kako bismo istražili epidemiologiju SSc u čitavoj Republici Hrvatskoj.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Incidence, prevalence and five-year survival of systemic sclerosis (SSc).

OBJECTIVES: The aim of this study was to assess the epidemiological features of SSc in Split-Dalmatia County, part of Croatia which has a population of 455 242 people.

METHODS: A census of 71 patients with SSc for the period from January 2010 to May 2015 was conducted using hospital records for case identification. Diagnoses were verified by medical record review collected from archives of the Department of Clinical Immunology and Rheumatology, University Hospital Split. All patients were evaluated by the ACR-EULAR criteria for the classification of SSc.

RESULTS: The study included 71 patients with SSc. The prevalence rate was 15,6 per 100 000 (95% CI 7,7 - 23,3) and the annual incidence over the study period was 2 per 100 000 (95% CI 0,62 - 9,38). There were 13 deaths during the study period and five-year survival rate was 81,69%. There were 67 women and 4 men, giving the ratio of 16:1. The mean age of patients was 62,66 years and the median age was 65 years. The mean and median age at diagnosis were 50 years. Difuse SSc (dSSc) was diagnosed in 95,8%, limited SSc (lSSc) in 2,8% and sclerodactyly of the fingers in 1,4%.

CONCLUSION: The prevalence rate was 15,6 per 100 000. Annual incidence was 2 per 100 000. Five-year survival rate was 81,69%. Further research is needed in order to obtain epidemiological information about SSc throughout Croatia.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Mihaela Čikeš

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 10. ožujka 1991. godine, Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Ispod sv. Lovre 6A, 21 000 Split, Hrvatska

TELEFON: +385955579663

E-ADRESA: mihaela.cikes@gmail.com

OBRAZOVANJE

1997. – 2005. Osnovna škola „Marjan“, Split

2005. – 2009. III. gimnazija, Split

2009. → Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Vozač B kategorije

Aktivno služenje engleskim jezikom

Aktivno služenje njemačkim jezikom

Poznavanje ruskog jezika

NAGRADE

2009. – 2015. Stipendija „A“ kategorije grada Splita

OSTALE AKTIVNOSTI

Članica Međunarodne udruge studenata medicine IFMSA Croatia

Akademska godina 2010./2011. – demonstratorica na Katedri za anatomiju

1. 8. - 31. 8. 2012. – profesionalna IFMSA razmjena studenata, Odsjek za anesteziologiju, University of Debrecen Medical School Hospital, Debrecen, Mađarska

15. 2. 2014. – sudjelovanje u tečaju trajne edukacije „Hitna stanja u ORL“

14. - 16. 4. 2014. – klinička praksa u specijalnoj bolnici za ortopediju i traumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Akromion, Krapinske Toplice