

## DATE ACTUALE PRIVIND TRATAMENTUL SCLERODERMIIILOR\*

LAURA STĂTESCU, LAURA GHEUCĂ SOLOVĂSTRU, C. DOBRE, MIRELA CHERCIU,  
OANA ZBANȚI, CLAUDIA ARTENIE, A. ENACHE, NICULINA FLOREA, D. VÂȚĂ,  
ZENAIDA PETRESCU\*\*

Iași

### Rezumat

*Tratamentul sclerodermiilor reprezintă o problemă importantă atât pentru dermatologie, cât și pentru alte discipline. Prezentăm câteva aspecte actuale ale acestui subiect.*

*Cuvinte cheie: sclerodermii, tratament.*

### Summary

*The scleroderma treatment is one of the most important problems in dermatology and in other domains. We present some actual data related to this topic.*

*Keywords: scleroderma, treatment*

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 19-22

Sclerodermia este o afecțiune autoimună a țesutului conjunctiv, de etiologie necunoscută, caracterizată printr-o fibroză marcată a tegumentului. Clasificarea sclerodermiilor face o diferență clară între formele localizate și formele sistemice de boală: sclerodermiile includ manifestări fibrotice ale pielii și uneori extracutanate; extensia leziunilor este variabilă: forme localizate (morfee), forme limitate (acroscleroza, sindromul CREST), forme difuze (sclerodermie difuză). Tratamentul include: terapia medicamentoasă, fizioterapia, procedeele chirurgicale, măsurile igieno-protectoare, fiind individualizat și stabilit funcție de gradul atingerii cutanate, de prezența sau absența atingerii organelor interne, vizând limitarea / încetinirea progresării afecțiunii și tratamentul simptomatic. Deși nu există tratament curativ, prognosticul și rata supraviețuirii au crescut în ultimii 20 de ani, în principiu datorită unui management mai bun al atingerilor sistemice (în

special renale) din sclerodermie. În același timp medicația vasodilatatoare asigură un important suport pentru tratamentul simptomatic. În cazul leziunilor inițiale, cu edem și infiltrat cutanat, corticosteroizii sunt de un real folos<sup>1</sup>.

Din medicațiile utilizate remarcăm:

Antifibroazele: acțiunea principală - inhibarea biosintezei colagenului și/sau glicozaminoglicanilor:

- ♦ **colchicina** - inhibă acumularea de colagen prin blocarea transformării procolagenului în colagen, intervenind în transportul acestuia la nivelul microtubulilor intracelulari și stimulează producerea de colagenază;
- ♦ **D-penicilamina** - interferează cu formarea și legarea colagenului, având și acțiune imunosupresivă; nu s-a dovedit a fi eficientă în cazul sclerodermiei sistemice cu atingeri pulmonare<sup>2</sup>;

\* Lucrare prezentată la Congresul Național de Dermatologie. București, 2006.

\*\* Disciplina Dermatologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași.

- ◆ **uleiurile din soia și avocado** - cresc solubilitatea collagenului, produc ameliorarea funcției digestive și determină reducerea fibrozei cutanate;
- ◆ **relaxina** (fără efect în studiile efectuate<sup>3</sup>), vitamina E, fenitoină, glutamina, L-dopa. Din propunerile noi amintim:
- ◆ **interferonul  $\gamma$**  - efect dovedit în fibroza pulmonară (sclerodermia sistemică) și în reducerea fibrozei cutanate<sup>4</sup>;
- ◆ **halofunginul** - sunt necesare studii privind tratamentul topic al leziunilor sclerodermiforme<sup>3</sup>;
- ◆ **imiquimodul topic** - 5% - antiTGF  $\beta$  - efect benefic în sclerodermia localizată, fiind o bună alternativă terapeutică, mult mai sigură decât corticosteroizii topici, din punctul de vedere al efectelor adverse și sugerând ca, inducerea sintezei citokinelor Th1 poate opri din evoluție sau poate duce la rezoluția leziunilor de fibroză dermică, în patofiziologia cărora fiind implicați factori profibrotici ca TGF- $\beta$  sau CTGF<sup>5</sup>.

### Medicația vasoactivă

- ◆ xantinolnicotinatul, pentoxifilina, griseofulvina,
- ◆ **blocantele canalelor de calciu** (nifedipina, amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina) - utile în tratamentul fenomenului Raynaud, nifedipina în special<sup>4</sup>,
- ◆ **inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei** (captoprilul, fosinoprilul) - utili în managementul atingerii renale din cadrul sclerodermiei sistemice,
- ◆ **antagoniștii receptorilor angiotensinei II** (ibesartanul),
- ◆ **prostaglandinele**: PGE1, derivați ai PG12:
  - epoprostenol, iloprost, treprostinil - sunt printre puținele droguri acceptate ca fiind eficiente în hipertensiunea arterială pulmonară secundară fibrozei din sclerodermie<sup>4</sup>;
  - epoprostenolul, administrare i.v., a fost utilizat și pentru tratamentul fenomenului Raynaud<sup>4</sup>;
  - iloprostul - analog al PG12 - utilizat cu succes în cazul pacienților cu ischemie a

membrelor inferioare, sindrom Raynaud și ulcerații ischemice secundare bolilor de colagen; în cazul ulcerațiilor digitale, succesul este condiționat de durata și severitatea atingerii cutanate;

- ◆ **proprietăți farmacologice**: reducerea rezistenței vasculare arteriale periferice, inhibarea agregării plachetare, proprietăți antiinflamatorii (inhibarea leucocitelor), reducerea producerii factorului de necroză tumorală și inhibarea procesului de fibroză<sup>6</sup>. Efectul benefic al iloprostului în tratamentul sindromului Raynaud este controversat: există studii ce raportează reducerea frecvenței și duratei atacurilor ischemice (Scorza ș.a., Lamprecht ș.a., Kyle ș.a., Milio ș.a., Black ș.a.), altele ce infirmă aceste rezultate (Wigley ș.a., Kyle ș.a.)<sup>7</sup>. Protocolul de administrare: doze de  $2 \pm 0,3$  ng/kg/min, în p.i.v., 6 ore/zi, timp de 10 zile, în 2 săptămâni consecutive, fiind necesare cicluri repetate. Este dovedită siguranța administrării atât la copii cât și la adulți<sup>8</sup>.

### ◆ antiagregantele,

- ◆ **inhibitorii endotelinei 1** (bosentanul, sitaxsentanul),
  - **bosentanul**: eficient în tratamentul sclerodermiei sistemice, cu hipertensiune pulmonară și ulcerații digitale (este raportată evoluția favorabilă și într-un caz cu leziuni ulcerate multiple, diseminate pe tot tegumentul (125 mg/ zi, în 2 prize), având ca efect și diminuarea leziunilor de fibroză cutanată); efectul se poate explica prin mecanismul dual - antagonist al receptorului endotelinei și inhibitor al efectului vasoconstrictor și profibrotic al endotelinei. ET 1 are efect vasoconstrictor endogen, efect mitogen pentru fibroblaste, mușchi neted și celulele endoteliale, în studiile în vitro fiind eliberată de fibroblastele din sclerodermie.
  - **sitaxsentanul** - inhibitor al endotelinei - este studiat în prezent pentru administrarea sub formă de aerosoli, pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare secundare fibrozei<sup>4</sup>.

- ◆ **sildenafilul** - poate determina creșterea concentrației de oxid nitric la nivel tisular, suplimentând astfel efectul vasodilatator<sup>4</sup> ș.a.

### Antiinflamatoarele

- ◆ **corticosteroizii** - sunt benefici în tratamentul sclerodermiei sistemice, în prezența artritei și miozitei, în morfeea generalizată, dar și în fazele inițiale ale sclerodermiei localizate;
- ◆ **AINS** - indicate în artrita din sclerodermia sistemică, dar și în morfeea la debut; sărurile de aur, sulfasalazina;

### Imunosupresivele

- ◆ **metotrexatul** - în doză mică, în asociere cu pulstherapia cu corticosteroizi în doză mare, minim 6 luni, este eficient și sigur în cazul pacienților cu sclerodermie localizată, forme severe<sup>9</sup>.
- ◆ **azathioprina**: în asociere cu ciclofosfamida și-a dovedit eficiența în terapia fibrozei pulmonare;
- ◆ **ciclofosfamida** - există studii ce compară efectul posibil benefic al transplantului medular cu tratamentul cu doze mari de ciclofosfamidă, în administrare lunară, pentru pacienții cu forme severe de sclerodermie sistemică<sup>10</sup>; alte studii indică efectul benefic al asocierii ciclofosfamidei cu prednisolon 20 mg/zi, timp de 6 luni, în tratamentul fibrozei pulmonare; ciclofosfamida cu administrare i.v. pare a avea mai puține efecte toxice (hematuria, citopenia) decât administrarea clasică, p.o.<sup>4</sup>;
- ◆ **ciclosporina** - nu sunt publicate studii randomizate, dar s-a publicat un studiu controlat, nerandomizat, privind utilizarea în sclerodermia difuză, la debut, în doze de 1 - 5 mg/kg/zi; rezultatele la 48 săptămâni au arătat o îmbunătățire a condiției cutanate, dar apariția efectelor secundare severe (renale) au indicat oprirea studiului<sup>4</sup>;
- ◆ **micofenolatul mofetil** - unele studiile evidențiază efectul benefic al micofenolatului mofetil în tratamentul atingerii pulmonare din sclerodermia sistemică, tratamentul fiind bine tolerat și sigur. Dar

totuși este necesară evaluarea în cadrul unor studii populaționale pe scară largă, pentru a stabili corect eficacitatea acestuia<sup>11</sup>; există studii comparative între micofenolatul mofetil și prednisolone în doză mică (sub 10 mg/zi), medicațiile fiind administrate la pacienții cu atingere pulmonară în cadrul sclerodermiei sistemice. Rezultatele indică efectul benefic al asocierii micofenolatului mofetil - doze mici de corticosteroizi, dacă tratamentul este introdus la debutul modificărilor, asocierea dovedindu-se nu numai benefică ci și sigură și bine tolerată<sup>12</sup>;

- ◆ **derivați de ascomicină**.

### Analogii vitaminei D3 (calcitriol, calcipotriol)

- ◆ sunt utilizați cu succes, singuri sau în asociere cu PUVA pentru tratamentul formelor severe de sclerodermie localizată (ex: sclerodermia în „lovitură de sabie”), tratamentul fiind nu doar eficient dar și sigur pentru pacient<sup>13</sup>; s-a raportat și utilizarea calcitriolului p.o. asociat cu tacalcitol și clobetasol într-un caz de sclerodermie în bandă asociată cu vitiligo, efectul fiind benefic asupra leziunii de sclerodermie localizată<sup>14</sup>.

### Antagoniștii serotoninei

- ◆ ketanserin, tegaserod - studii în desfășurare<sup>3</sup>.

### Imunomodulatoarele macrolactam:

- ◆ pimecrolimus, tacrolimus topic 0,1% - poate fi utilizat ca tratament de primă linie, mai ales în cazul leziunilor inițiale, inflamatorii din debutul sclerodermiei localizate<sup>5</sup>.

### Plasmafereza

### Imunoglobuline i.v.

### Minociclina

Efect benefic dovedit în cazul calcificărilor cutanate<sup>16</sup>, dar nu a putut fi dovedită eficiența în cazul sclerodermiei difuze<sup>17</sup>, impunându-se studii la scară largă.

## Etanerceptul

Proteină de sinteză, cu activitate antiTNF- $\alpha$ , indicat în psoriazisul sever, a fost utilizat și în sclerodermie, în cazuri cu atingere articulară; 825 mg de două ori pe săptămână) având efecte benefice asupra leziunilor de scleroză dar și asupra atingerii articulare; acest efect sugerează, pe de o parte, posibila implicare a TNF- $\alpha$  în patogenia sclerodermiei, dar deschide și calea unei noi posibilități terapeutice pentru sclerodermie, având în vedere eficiența în cazul leziunilor de sclerodermie localizată la nivel cutanat<sup>18</sup>; a fost utilizat cu succes și în sclerodermia difuză, singur sau în asociere cu D-penicilamina, minociclina sau prednisonul (maxim 10 mg/zi), rezultând un efect bun și asupra evoluției ulcerărilor cutanate, impunându-se totuși studii mai largi<sup>19</sup>.

## PUVA

Singură sau în asociere cu corticosteroizii topici<sup>20</sup> a fost utilizată cu succes în tratamentul sclerodermiei localizate<sup>21</sup>.

## UVA 1

Pot fi utilizate cu succes în tratamentul sclerodermiei localizate, la doze cuprinse între 30 - 100-120 J /cm<sup>2</sup>; determină creșterea collagenazei și reducerea procolagenului, modulând sinteza collagenului și influențând activitatea sistemului imun<sup>21</sup>.

Articol intrat în redacție: 27.2.2007

## Bibliografie

1. Acorn S., Ioachim G. - Scleroderma: Living with unpredictability, *AAOHN Journal*: Aug 2003; 51, 8; 353-357.
2. Jinnin M., Ihn FI, Asano Y. et al. - Effect of D-penicillamine on pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1019-1020.
3. Sule S.D., Wigley F AI. - Update on Management of Scleroderma, *Bulletin Rheumatic Diseases*; 2000; 49, 10; 1-4
4. Charles C., Clements Ph., Furst D.E. - Systemic sclerosis:hypothesis-driven treatment strategies, *The Lancet* 2006; Vol. 367; 9523; 1683-1691.
5. Man J., Dytoc M.T. - Use of Imiquimod Cream 5% in the Treatment of Localized Morphea, *J Cutan Med Surg* 2004: 166-169.
6. Zulian F., Corona F., Gerloni V. et al. - Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases: *Rheumatology* 2004; 43: 229-233.
7. Millio G., Corrado F., Amato C. - Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic, *Rheumatology* 2006, 45; 8: 999.
8. Black C.M., Halkier-Sorensen L., Belch J.J.F. 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.
9. Kreuter A., Gambichler I., Breuckmann F. et al. - Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma, *Arch dermatol* 2005; 141, 7: 847.
10. Parnes F. - New Treatments Offer Hope in the Fight Against a Cruel Skin-Hardening Ailment, *New York Times*, Aug. 2006, pg. F.5.
11. Swigris J.J., Olson A.L., Fischer A. et al. - Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease, *Chest* 2006, 130, 1: 30.
12. Liossis S.N.C., Bounas A., Andonopoulos A.P. - Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease, *Rheumatol* 2006, 45, 8: 1005.
13. Gonca G., Koslu A., Sakiz D. et al. - Linear localized scleroderma treated with topical calcipotriol and topical psoralen plus ultraviolet A, *15<sup>th</sup> Congress EADV* 2006, P006.12.
14. Porras-Luque J., Fraga J., Dauden E. - Post-traumatic localized scleroderma associated with vitiligo, *15<sup>th</sup> Congress EADV* 2006, P006.36.
15. Stefanaki C., Stefanaki K., Kontochristopoulos G. et al. - Topical tacrolimus 0,1% oint in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study, *15<sup>th</sup> Congress EADV* 2006, PO05.49.
16. Roberstson L.P., Marshall R.W., Hickling P. - Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline, *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 267-269.
17. Le H.C., Morales A., Trentham D.E. - Minocycline in early diffuse scleroderma, *The Lancet*, 1998; 352; 9142: 1755-1756.
18. Serrao V.V., Ferreira A., Lopes L.C. - Diffuse systemic sclerosis: Response to etanercept, *15<sup>th</sup> Congress EADV* 2006, PO06.37.
19. Fuerst M.L. - Etanercept reduces signs of psoriatic arthritis, scleroderma. *Dermatology Times* 2001; 22,1: 19.
20. Baldea I., Senila S.C., Baciu A.A. et al. - Disseminated plaque-type morphea alter radical therapy of breast cancer. *15<sup>th</sup> Congress EADV* 2006. PO06.2.
21. Ghorenschi K., Rocken M. - Phototherapy of Sclerosing Skin Diseases, *Dermatology* 2002; 205: 219-220.