

Patofysiologiske aspekter ved systemisk sklerose

Sammendrag

Bakgrunn. De patologiske forandringer ved systemisk sklerose (sklerodermi) karakteriseres av alvorlig fibrose i hud og indre organer, forsnævring av lumen i arterier og arterioler og forstyrrelser i immunologiske funksjoner. Nyere forskning har gitt økt kunnskap om de patofysiologiske mekanismer, hvilket på sikt kan resultere i nye behandlingstilbud.

Materiale og metode. Det er foretatt et utvalg av relevant litteratur, med vekt på de forskningsresultater som kan føre til nye behandlingstiltak.

Resultater. Den patologiske kollagen-deponeringen i ekstracellulær matriks skyldes mest sannsynlig en helt uhen-siktsmessig endring i reguleringen av de dermale fibroblaster. Tre av de mange molekylene som antas å være sentrale i denne prosessen – transformerende vekstfaktor beta (transforming growth factor beta, TGF beta), bindevevsvekstfaktor (connective tissue growth factor, CTGF) og endotelin-1 – omtales i detalj.

Fortolkning. Behandling av organspesifikke komplikasjoner har til nå vært eneste tilbud ved systemisk sklerose. Substanser rettet mot sentrale aktører i fibroseringsprosessen prøves nå ut.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Jan Tore Gran

jan.tore.gran@rikshospitalet.no

Øyvind Molberg

Øyvind Midtvedt

Revmatologisk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

Systemisk sklerose er en sjelden multior-gansykdom av ukjent årsak. De patologiske forandringer består av alvorlig fibrose i hud og indre organer, forsnævring av lumen i ar-

terier og arterioler samt forstyrrelser i immunologiske funksjoner, blant annet med produksjon av autoantistoffer (1). De vanligste kliniske manifestasjoner er Raynaud-fenomener, tiltakende stramhet og hardhet av huden, leddsmertor, sårddanning i distale deler av ekstremitetene og svelgeproblemer. Bare 50 % er i live ti år etter at diagnosen er stilt (1). Dødeligheten er høyest for pasienter med interstitiell lungesykdom og pulmonal arteriell hypertensjon (2).

De senere års forskning har gitt økt forståelse av de patofysiologiske mekanismer ved systemisk sklerose. Dette skaper nå grunnlag for utvikling av nye behandlingstilbud som kan påvirke de grunnleggende sykdomsprosesser.

Patologiske forandringer

Vevsprøver tatt fra affiserte organer ved etablert sykdom kjennetegnes først og fremst av fibrose og mikrovaskulær okklusjon. I de tidligste faser av sykdommen ses imidlertid et annet bilde, med betennelsesinfiltrater omkring dermale blodkar (3). Disse infiltratene består hovedsakelig av aktiverte CD4-positive T-lymfocytter og makrofager. Man tror at det er de aktiverte CD4-positive T-cellene som gir den nødvendige hjelp til produksjonen av de sykdomsspesifikke antistoffene man ser ved systemisk sklerose (4). Hos enkelte mødre som har utviklet sykdommen, har man observert at noen av T-cellene i huden er av føtal opprinnelse og kan reagere med morens HLA-klasse II (5–7). Dette funnet av mikrokimerisme har gitt opphav til tanken om at systemisk sklerose kan skyldes en allorespons drevet av føtale celler. Hos pasienter som ikke har født, tenker man seg at det er materielle celler overført i fosterlivet som driver en liknende allorespons.

Senere i sykdomsforløpet er det histologiske bildet helt dominert av fibrose og vaskulopati. Klassiske vaskulittforandringer ses svært sjelden. Den typiske vaskulære lesjon ved systemisk sklerose er intimaproliferasjon, fulgt av forsnævring av karlumen i arterier og arterioler samt utvikling av poststenotiske dilatasjoner (teleangiektasier).

Parallelt med de vaskulære forandringer skjer det tiltakende fibrosering av det affiserte vev. Fibrotisk hud ved systemisk sklerose består av homogene depoter av kollagen i ekstracellulær matriks i den retikulære delen av dermis, mens den papillære delen av dermis er mer atrofisk (3, 8, 9). Disse forandringene skyldes hovedsakelig aktivering av dermale fibroblaster som prolifererer og

produserer økte mengder kollagen og andre molekyler (9). Tre av de mange molekylene som antas å kunne medvirke til den uhen-siktsmessige endringen i reguleringen av de dermale fibroblastene – transformerende vekstfaktor beta (transforming growth factor beta, TGF beta), bindevevsvekstfaktor (connective tissue growth factor, CTGF) og endotelin-1 – omtales i mer detalj under.

Transformerende vekstfaktor beta

Transformerende vekstfaktor beta er et cytokin med en rekke ulike biologiske funksjoner (9), blant annet er denne faktoren en av de sentrale regulatorer av homøostasen i ekstracellulær matriks. Cytokinet produseres av en rekke ulike celler, som fibroblaster, endotelceller og immunkompetente celler (10), og de fleste av disse cellene uttrykker også spesifikke reseptorer (9).

Denne vekstfaktoren har flere effekter på fibroblaster. Den kan øke fibroblastenes produksjon av proteiner som kollagen, fibronectin og proteoglykan, men også inhibere deres produksjon av matriksdegraderende proteaser samt stimulere produksjonen av inhibitorer av de samme proteasene (11). Samlet sett vil dermed en økt konsentrasjon av dette cytokinet kunne utløse potente profibrotiske responser i vevsfibroblaster og mesenky-male celler og på den måten spille en sentral rolle i reguleringen av ekstracellulær matriks.

Ved systemisk sklerose er det rapportert økte nivåer av transformerende vekstfaktor beta i hud, både på mRNA-nivå og på proteinnivå (12). De økte nivåene av cytokinet ses oftest i den tidlige inflammatoriske fasen av sykdommen (13). At de høyeste nivåene av biologisk aktivt cytokin finnes i ikke-affiserte hud, mens det i klinisk affiserte områder bare påvises beskjeden aktivitet (14–16), kan tyde på at transformerende vekstfaktor beta er involvert tidlig i sykdomsprosessen.



Hovedbudskap

- Forløpet ved systemisk sklerose er dominert av vaskulopati og fibrose-danning
- Transformerende vekstfaktor beta, bindevevsvekstfaktor og endotelin-1 regulerer fibroblastaktiviteten
- Nyere sykdomsmodifiserende behandling rettet mot de grunnleggende patologiske prosesser er under utvikling

Bindevevsvekstfaktor (CTGF)

Denne faktoren er et profibrotisk cytokin som utskilles fra fibroblaster stimulert av transformerende vekstfaktor beta. Sammen modulerer de to fibroblastenes vekst og sekresjon av komponenter i ekstracellulær matriks (12). Cytokinet uttrykkes ikke av normale humane fibroblaster, men er alltid oppregulert på fibroblaster hos pasienter med systemisk sklerose (12). Konsentrasjonen av bindevevsvekstfaktor i plasma hos personer med systemisk sklerose er seks ganger høyere enn hos normale kontrollpersoner (17). Både den økte plasmakonsentrasjonen og den økte ekspressjonen i hud synes å korrelere med graden av fibrose (18, 19). Disse funnene tyder på at aksens transformerende vekstfaktor beta-bindevevsvekstfaktor står sentralt i utviklingen av fibrose ved systemisk sklerose (20).

Endoteliner

Endotelinene utgjør en familie av tre vasoaktive isopeptider (endotelin-1, endotelin-2 og endotelin-3) som produseres av endotelceller, glatte muskelceller og bronkiale epitelceller (1, 21–23). I karendotelet er endotelin-1 det dominerende peptid. Det utskilles først og fremst ved ulike former for endotelial dysfunksjon (24). Det er påvist to endotelin-1-reseptorer: endotelin_A- og endotelin_B-reseptor. Endotelin_A-reseptoren har høy affinitet for endotelin-1 og uttrykkes selektivt på de glatte muskelceller i karene (25).

Studier har vist at endotelin-1 er den mest potente vasokonstriktor som til nå er oppdaget (21). I tillegg har den både inflammatoriske og antimitotiske egenskaper. Ved systemisk sklerose synes endotelin-1 å være involvert i reguleringen av fibrose ved at den stimulerer proliferasjon av fibroblaster og syntese av en rekke proteiner i ekstracellulær matriks (22). I tillegg inhiberes fibroblastenes produksjon av interstiell kollagenase (matriksmetalloproteinase-1) (22, 26, 27). Dette er viktig, da degraderingen av nativt type I-kollagen er avhengig av at kollagenproteinet først brytes ned av interstiell kollagenase. Således er det sannsynlig at overproduksjon av endotelin-1 vil øke produksjonen av kollagen og hindre degradering av allerede deponert kollagen.

Det er flere holdepunkter for å hevde at endotelin-1 spiller en sentral rolle i patogenesen av systemisk sklerose. Det er påvist økt ekspressjon av endotelin-1-reseptorer i uaffisert hud (28) og store depoter av endotelin-1 i fibroblaster og endotelceller i mikrorokar i dermis (29). Dette tyder på at de dermale fibroblaster ved systemisk sklerose produserer økte mengder av endotelin-1 (30). Man har videre funnet økte mengder endotelin-1 i både klinisk affisert og klinisk uaffisert hud sammenliknet med hud hos personer med langtkommet systemisk sklerose og hud hos normale (29). Disse funnene understreker ytterligere den mulige sentrale rolle til endotelin-1 i patogenesen av systemisk sklerose.

Konklusjon

De senere års forskning har med all tydelighet vist at patogenesen ved systemisk sklerose er ekstremt kompleks og mangeartet. Da de patologiske prosesser i stor grad domineres av vaskulopati og abnormal deponering av kollagen og andre proteiner i ekstracellulær matriks, kan sentrale induktorer av fibrose, som transformerende vekstfaktor beta, bindevevsvekstfaktor og endotelin-1, representere fremtidige angrepsmål i behandlingen. I klinisk sammenheng er mulige terapeutiske gevinster best undersøkt for endotelin-1.

Undersøkelser på forsøksdyr har vist at den duale endotelin-1-reseptorhemmeren bosentan kan påvirke fibroseringsprosessen både i lunger (31), myokard (32) og nyrer (33). I behandlingsforsøk på pasienter hemmer bosentan progredieringen av pulmonal arteriell hypertensjon (34) og reduserer utviklingen av nye digitale ulcuser (35). Om behandling med fibrosehemmende substanser kan påvirke sykdomsutviklingen ved systemisk sklerose, vites imidlertid ikke, men slike studier er under utvikling. Det er derfor grunn til å tro at man innen få år vil ha et terapeutisk tilbud ved systemisk sklerose som kan hemme både sykdomsprosessen og utvikling av livstruende komplikasjoner.

Manuskriptet ble godkjent 9.2. 2005.

Litteratur

- Mayes MD, Reveille JD. Epidemiology, demographics, and genetics. I: Clements PJ, Furst DE, red. Systemic sclerosis. 2. utg. Kap. 1. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2003: 1–15.
- Koh ET, Lee P, Gladman DD et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *J Rheumatol* 1996; 35: 989–93.
- Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 37–50.
- Sakkas LI, Platsoucas CD. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1721–33.
- Lambert NC, Erickson TD, Yan Z et al. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: studies on healthy women and women with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 906–14.
- Sawaya H, Jimenez SA, Artlett CM. Quantification of fetal microchimeric cells in clinically affected and unaffected skin of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 965–8.
- Burastero SE, Galbiati S, Vassallo A et al. Cellular microchimerism as a lifelong physiologic status in parous women. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1109–16.
- Smith EA. Connective tissue metabolism including cytokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 869–77.
- Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF β and CTGF. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 681–5.
- Atamas SP, White B. The role of chemokines in the pathogenesis of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 772–7.
- Kubo M, Ihn H, Yamane K, Kamaki K. Upregulated expression of transforming growth factor β receptors in dermal fibroblasts of skin sections from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2558–64.
- Simms RW, Korn JH. Cytokine directed therapy in scleroderma: rationale, current status and the future. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 717–22.
- Denton CP, Abraham DJ. Transforming growth factor β and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 505–11.
- Kulozik M, Hogg B, Lankat-Buttgereit B et al. Colocalization of transforming growth factor beta 2 with alpha 1(I) procollagen mRNA in tissue sections of patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest* 1990; 86: 917–22.
- Highley H, Persichitte K, Chu S et al. Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor beta 1. Association with type I procollagen and inflammatory cell markers in diffuse and limited systemic sclerosis, morphea, and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 278–88.
- Querfeld C, Eckes B, Huerkamp C et al. Expression of TGF-beta1, -beta2, and beta3 in localized and systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 1999; 21: 13–22.
- Stratton R, Xu S, Martini G, Holme A et al. Ilioprost suppresses connective growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. *J Clin Invest* 2001; 108: 241–50.
- Sato S, Nagaoka T, Hasegawa 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: 149–54.
- Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K et al. Significant correlation between connective tissue growth factor gene expression and skin sclerosis in tissue sections from patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 280–4.
- Franklin TJ. Therapeutic approaches to organ fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 79–89.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–5.
- 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: 417–25.
- Morelli S, Ferri C, Di Francesco L et al. Plasma endotelin-1 levels in patients with systemic sclerosis: influence of pulmonary or systemic arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 730–4.
- Danese C, Parlapiano C, Zavattaro E et al. Plasma levels during cold stress in scleroderma patients. *Angiology* 1997; 48: 965–8.
- Kuroda K, Shinkai H. Decorin and glycosaminoglycan synthesis in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 481–5.
- Xu S, Denton CP, Holmes A et al. Endothelins: effect on matrix biosynthesis and proliferation in normal and scleroderma fibroblasts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 31 (suppl. 1): S360–3.
- Haynes WG, Ferro CJ, O'Kane KPJ et al. Systemic endothelin blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation* 1996; 93: 1860–70.
- Tabata H, Yamakage A, Yamasaki S. Cutaneous localization of endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: immunoelectron microscopic study. *Int J Dermatol* 1997; 36: 272–5.
- Vancheeswaran R, Azam A, Black CM. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *J Rheumatol* 1994; 21: 1268–76.
- Kawaguchi Y, Suzuki K, Hara M et al. Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 506–10.
- Hochoer B, Schwartz A, Fagan KA et al. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 19–26.
- Mulder P, Richards V, Derumeaux G et al. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation* 1997; 96: 1976–82.
- Boffa JJ, Tharaux PL, Dussaule JC et al. Regression of renal vascular fibrosis by endothelin receptor antagonism. *Hypertension* 2001; 37 (suppl 2): 490–6.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903. Erratum: *N Engl J Med* 2002; 346: 1258.
- Denton CP, Korn JH. Digital ulceration and critical digital ischemia in scleroderma. *Scleroderma Care Res* 2003; 1: 12–6.