Szisztémás szklerózis és lokalizált szkleroderma: Hol vagyunk most?

Systemic sclerosis and localized scleroderma: Where are we now?

BALI GÁBOR DR., HIDVÉGI BERNADETT DR., SÁRDY MIKLÓS DR.

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szisztémás szklerózis a kollagenózisok csoportjába tartozó szisztémás autoimmun kórkép, mely a bőr fibrózisa mellett súlyos belső szervi érintettséggel, magas betegségteherrel és mortalitással jár. A 2013-ban megjelent új klasszifikációs kritériumok elősegítik a betegség minél korábbi felismerését, mely a korai intervenció lehetőségét megadva a betegek életkilátásait nagy mértékben javítja. Az utóbbi évek fontos felismerése volt az RNS polimeráz III-ellenes antitest és a malignus megbetegedések közötti összefüggés SSc-ben. Az SSc kezelési lehetőségei sokat javultak. Az intersticiális tüdőbetegség erélyes immunosuppresszív kezelése (cyclophosphamid, mycophenolat mofetil) a folyamat progresszióját tudja lassítani. A pulmonalis artériás hypertonia és az ujjbegy fekélyek kezelésére több készítmény is rendelkezésre áll (endothelin receptor antagonisták, foszfodiészteráz-5 gátlók, prostaglandin analógok). Antifibrotikus szerek (nintedanib, riociguat) is megjelentek a korábbi immunosuppresszív és a vascularis folyamatra ható szerek mellett. Új ígéretes készítmény a szelektív cannabinoid receptor 2-agonista lenabasum, mely a gyulladásban és fibrózisban részt vevő jelátviteli utak gátlásával fejti ki hatását. A lokalizált szkleroderma igen változatos klinikai képet mutató, a bőr fibrózisával járó kórkép, melyre a szisztémás szklerózishoz társuló súlyos belső szervi szövődmények társulása nem jellemző. Klinikailag a kapillármikroszkópos eltérések, a sclerodactylia valamint az SSc specifikus antitestek hiánya alapján különíthető el az előbbi kórképtől. A 2017-es EDF irányelvek a klinikai gyakorlatban is jól használható klasszifikációt, kivizsgálási és kezelési ajánlásokat fogalmaznak meg.

Kulcsszavak:

szisztémás szklerózis – lokalizált szkleroderma – fibrózis – intersticiális tüdőbetegség

SUMMARY

Systemic sclerosis is a collagen vascular disease which could lead to fibrosis of the skin and internal organs. It is characterized by a high disease burden and mortality. The 2013 classification criteria system helps to recognize the disease early, which allows prompt intervention and a better survival. In the past few year the recognition of the association between the presence of RNA polymerase III antibodies and malignancies was important. Treatment options of SSc have been improved. Early, intensive immunosuppressive treatment (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil) of interstitial lung disease inhibits progression. There are several treatment modalities for the treatment of pulmonary arterial hypertension and digital ulcers (endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, prostaglandin analogues). Antifibrotic drugs (nintedanib, riociguat) are also available among former immunosuppressive and vasoactive agents. Lenabasum is a new promising selective cannabinoid receptor 2 agonist, which inhibits inflammation and fibrosis. Localized scleroderma presents a diverse clinical picture. The disease leads to fibrosis of the skin but it is not accompanied with serious inner organ involvement typically seen in systemic sclerosis. Capillaroscopy abnormalities, sclerodactyly and SSc specific antibodies are absent in localized scleroderma. The 2017 EDF guideline formulates a very useful classification, checkup and treatment recommendations.

Key words:

systemic sclerosis – localized sclerosis – fibrosis – interstitial lung inflammation

Szisztémás szklerózis

Epidemiológia

A szisztémás szklerózis (SSc) a bőr és a belső szervek fibrózisával járó szisztémás autoimmun betegség. A szisztémás szklerózis a változatos szervi manifesztációk,

a magas betegségteher és a csökkent túlélés miatt számos kihívás elé állítja a kezelőorvost. Incidenciája régióktól függően igen nagy változatosságot mutat (0,2-122/1.000.000 fő/év) (1). Pozitív családi anamnézis esetén a kórkép előfordulásának kockázata 12-szer magasabb a normál populációhoz képest, amely genetikai faktorok szerepét valószínűsíti (2).

Az SSc klasszifikációja

A klinikai gyakorlatban és a betegregiszterekben a 2001-es LeRoy-féle klasszifikáció használata terjedt el (3). Ennek alapján különítjük el a limitált és a diffúz formákat.

A limitált formára a végtagok distalis érintettsége jellemző, az arc érintettsége is előfordulhat. A törzs megkímélt. A Raynaud jelenség jellemzően évekkel előzi meg a bőrtünetek megjelenését és a belső szervi érintettséget. Típusos késői szövődménye a pulmonális artériás hypertónia (PAH). Jellegzetes immunszerológiai eltérése az anticentromer antitest pozitivitás. Ebbe a csoportba sorolják a CREST szindrómát és a bőrérzettséggel nem járó „szisztémás szklerózis sine szkleroderma” formát is.

A diffúz forma esetében a Raynaud szindróma korán, egy éven belül előzi meg a bőrtünetek megjelenését. A bőrérzettség gyorsan progrediál, elsősorban a törzset, az arcot és a végtagok proximális részét érinti. Általánosságban gyors progresszió jellemzi, magas morbiditással és mortalitással jár. Jellegzetes autoantitestje az anti-topoizomeráz-1 (anti-Scl-70) ellenanyag.

A fenti két forma mellett különítjük el az ún. overlap szindrómákat. Ezekben az esetekben a szisztémás szklerózis tünetei társulnak más kötőszöveti betegséggel (SLE, polymyositis, dermatomyositis, Sjögren syndroma, rheumatoid arthritis). Leggyakrabban a limitált forma társul myositisszel vagy arthritisszel.

2013-ban az EULAR és az ACR új klasszifikációs kritériumokat vezetett be (1. táblázat) (4). Ez az 1980-as ACR és 2001-es LeRoy kritériumokkal szemben magasabb szenzitivitást (91%) és specificitást (92%) ért el. Fontos kiemelni, hogy az új klasszifikáció az enyhe és korai formák jobb felismerését teszi lehetővé. Ez biztosítja a korai kezelést, mely a progresszió lassítását és jobb életkilátásokat biztosít a betegek számára. Megjegyzendő, hogy az új klasszifikáció 8 kritériuma közül 6 kritérium bőrgyógyászati.

A nagyon korai stádiumban lévő betegek (pre-SSc) klasszifikálására nincs elfogadott kritérium rendszer. Raynaud syndroma, körömsánc kapilláris eltérések és/vagy SSc-specifikus antitestek jelenléte esetén a betegek 2/3-ában 5 éven belül definitív SSc alakul ki, ill. 80 százalékuknál hosszútávon várható a betegség megjelenése. Ugyanakkor a jellegzetes kapillármikroszkópos eltérések és specifikus antitest negativitás esetén nem várható a betegség kialakulása (5).

Diagnosztika

Autoantitestek

Az autoantitestek előfordulása szklerodermában igen magas (90-95%) (6, 7). A különféle keringő autoantitestek a klinikai képpel együtt értékelve a szkleroderma altípusainak korai felismerését teszik lehetővé, ezen kívül fontos indikátorai a várható prognózisnak és a későbbi szövődményeknek (8).

Az anti-topoizomeráz-I (Scl-70) antitest előfordulási gyakorisága 9,4-42%. Jelenléte rossz prognózisú diffúz

Kritérium	Alkritérium	Pontszám
Mindkét kézen az ujj bőrének megvastagodása proximálisan a metacarpophalangealis ízületig (elegendő kritérium)	-	9
Az ujjak bőrének megvastagodása (a magasabb érték számít)	Ujjak duzzanata	2
	Sclerodactylia (a metacarpophalangealis ízületől distálisan, de a proximális interphalangealis ízületől proximálisan)	4
Ujjbegy léziók (a magasabb érték számít)	Ujjbegy fekélyek	2
	Ujjbegy hegek	3
Teleangiectasia	-	2
Abnormális körömsánc kapillárisok	-	2
Pulmonalis artériás hypertonia és / vagy intersticiális tüdőbetegség (maximum 2 pont)	Pulmonalis artériás hypertonia	2
	Intersticiális tüdőbetegség	2
Raynaud jelenség	-	3
SSc-specifikus antitestek (anti-centromer, anti-topoizomeráz, anti-RNS-polimeráz III) (maximum 3 pont)	Anti-centromer	3
	Anti-topoizomeráz	3
	Anti-RNS-polimeráz III	3

1. táblázat

Az SSc 2013-as ACR és EULAR klasszifikációs kritériumai (4)

SSc: szisztémás szklerózis

9 vagy 9 feletti érték szisztémás szklerózisnak klasszifikálendő

SSc-re utal, gyakran társul intersticiális tüdőbetegséggel. Scl-70 pozitivitás esetén a szkleroderma renális krízis kockázata magasabb. Digitális ulcusok korai megjelenése is utalhat a jelenlétére.

Az anticentromer antitest 20-40%-ban fordul elő szklerodermában. A kedvezőbb prognózisú limitált formára jellemző autoantitest. Jelenléte esetén a pulmonalis artériás hypertonia kockázata magasabb. A digitális fekélyek a kórkép késői stádiumára jellemzőek.

Az *anti-RNS polimeráz III* ellenanyag előfordulási gyakorisága SSc-ben 11%. A diffúz forma jellemző antitestje. Az utóbbi évek fontos felismerése volt az *anti-RNS polimeráz III* és a malignus daganatok közötti összefüggés. Az RNS polimeráz III antitest előfordulása esetén a betegek kockázata malignus betegség egyidejű jelenlétére vagy későbbi kialakulására 3-5-ször nagyobb. Ilyenkor a tumor ellenes immunválasz kapcsán indul meg az ellenanyag-termelés (9). Jelenléte esetén a renális krízis, valamint a gyomor antralis vascularis ectasiák előfordulása is gyakoribb (10).

A szisztémás szklerózisra jellemző autoantitestek jellemzőit foglalja össze a 2. táblázat.

az életminőséget, fokozzák a kéz mozgáskorlátozottságát és gátolják a munkavégzést. Az ujjbegy fekélyek ischémias eredetűek, az extensor felszíneken elhelyezkedő sebek kialakulásában az ismétlődő mechanikai traumának, valamint a bőr feszülésének van szerepe. Kialakulhatnak továbbá ulcusok a calcinosis fedő bőrfelszíneken is. Az SSc-hez társuló ulcusok nagyon lassan gyógyulnak. Egy szövődménymentes ischaemiás fekély gyógyulása átlagosan 76,2 napot vesz igénybe (12). A szövődményes gyógyulással összefüggést mutató jelek a fibrines lepedék, a száraz vagy nedves nekrozis jelenléte, valamint a csontok vagy ínak szabaddá válása (12). A fekélyek szuperinfekciója és az osteomyelitis szintén

Autoantitest	Prevalencia (%)	Bőrérintettség	Szervi érintettség
Anti-topoizomeráz I (anti-Sc170)	9,4-42	Diffúz	ILD, renális krízis, korai digitális fekélyek
Anti-centromer	20-40	Limitált	PAH, késői digitális fekélyek
Anti-RNS polimeráz III	11	Diffúz	Tumorkok, renális krízis, gyorsan progrediáló bőrfibrózis, GAVE
Anti-U3-RNP (anti-fibrillarin)	4-10	Diffúz/limitált	ILD, PAH, renális krízis, myokardialis fibrózis, GI-érintettség, myositis
Anti-U1-RNP	6-7	Limitált	MCTD, arthritis, myositis
Anti-Th/To	2-5	Limitált	ILD, PAH, myositis
Anti-U11/U12	3	Diffúz/limitált	ILD, PAH
Anti-PM/Scl	2	Limitált	Myositis
Anti-Ku	1,5-5	Limitált	Myositis, arthritis

2. táblázat

SSc-specifikus és társuló antitestek (103)

ILD-interstitial lung disease; intersticiális tüdőbetegség, PAH-pulmonalis artériás hipertonia, GAVE-gastricus antralis vascularis ectasia, GI-gastrointestinum, MCTD-mixed connective tissue disease; kevert kötőszöveti betegség

Bőr- és belső szervi érintettség

Raynaud szindróma

A Raynaud jelenség során az ujjak arterioláinak vasospasmusa következtében azok anaemiája, majd livid elszíneződése alakul ki, majd ezt követően a kompenzatorikus hyperaemia miatt vörös elszíneződés látható. A betegek több, mint 90%-ában figyelhető meg. A hidegexpozíció mellett emocionális stressz is provokálhatja. A kiserek strukturális és funkcionális eltérései magyarázzák a digitalis fekélyek kialakulását. Az abnormális körömsánc kapillárisok, valamint a specifikus autoantitestek jelenléte segít elkülöníteni a szekunder formát a primer formától (11).

Digitális fekélyek

A digitális fekélyek jelentős fájdalommal járnak, megnövelik a fájdalomcsillapító használat igényt, rontják

hátráltatja a sebgyógyulást. Az infekciók közel 50%-ában *Staphylococcus aureus* mutatható ki, 25%-ban enterális baktériumok (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*) okozzák a fekélyek felülfertőződését (13). Ez támasztja alá a betegek edukációjának fontosságát a sebhigiéniával kapcsolatban.

A bőrgyógyászati vizsgálat részét kell képeznie az alapos megtekintésnek (sclerodactylia, ujjak duzzanata). Javasolt dokumentálni a hegek és ulcusok lokalizációját és méretét, a szuperinfekcióra utaló tüneteket (erythema, fibrines lepedék), a csontok és ínak érintettségét. A Raynaud syndroma ill. a laesioi aszimmetrikus eloszlása a proximalis nagyobb erek szűkületére utal.

Ezen kívül alapvető a körömsánc kapillárisok vizsgálata. Alapját az adja, hogy a proximális körömsáncan a kapilláris hurkok a bőr felszínével párhuzamosan futnak. Egészséges egyénekben hajtűszerű kapilláris hurkok figyelhetők meg szabályos elrendeződésben. Az abnormális körömsánc kapillárisok jelenléte fontos

alarmírozó jele az SSc későbbi megjelenésének, ezen kívül a 2013-as klasszifikációs kritériumoknak is részét képezi. A vizsgálat arany standard eszköze a video kapillároszkóp, melynek hozzáférhetősége korlátozott. Alternatívát a mindennapi gyakorlatban a dermatoszkóp jelenthet. A videodermatoszkóphoz képest kevésbé szenzitív, de specifikusabb vizsgálati lehetőséget biztosít (14).

Korai stádiumban néhány óriás kapilláris és mikrobevérzések figyelhetők meg. Az óriás kapillárisok homogénen megnagyobbodott normál alakú kapillárisok, igen specifikusak SSc-ben különösen a korai és aktív stádiumban. A kapilláris vesztés, az egyre nagyobb számban megjelenő óriás kapillárisok valamint a neoangiogenezis révén kialakuló abnormális kapillárisok jelenléte a betegség késői stádiumára jellemző (15).

A makrokeringés vizsgálatára angiographia és doppler ultrahang vizsgálat javasolt. Az arteria ulnaris érintettsége a későbbi digitális fekélyek fontos prediktora (16).

A bőr fibrózisa

A betegség korai stádiumára az ujjak és a kézfejek duzzanata jellemző (ún. „puffy hands”). A későbbi fibrotikus átépülés vezet a kontraktúrák és a sclerodactylia megjelenéséhez. Az arcon jellemző a nyelvfelek megrövidülése, a microstomia, az arc mimikaszegénysége, merevsége.

A bőr fibrózisának progressziója összefüggést mutat a mortalitással: a gyors fibrózist mutató betegek 2 éves túlélése alacsonyabb (17). A bőrtünetek regressziójának hiánya szintén rossz prognosztikai jel (18). A fibrózis kiterjedtségének meghatározására a módosított Rodnan score-t (mRSS) használjuk (Clements 1995). Ennek során 17 anatómiai régióban vizsgáljuk a fibrózis mértékét (0-nincs fibrózis, 3- súlyos fokú fibrózis). A score értéke 0 és 51 között változhat. Ez az egyszerű fizikális vizsgálaton alapuló módszer megfelelő gyakorlással igen magas megbízhatóságot mutat (19).

Tüdőérintettség

Szisztémás szklerózisban a vezető halálok a pulmonalis érintettség, azon belül is az intersticiális tüdőbetegség (ILD) (20). Az ILD az SSc betegek 80%-át érinti, a diffúz formában előfordulása még gyakoribb, lefolyása azonban nem minden betegben mutat progressziót (21). A szisztémás szklerózishoz társuló ILD diagnosztikájának és kezelésének ajánlásait egy 2020-as európai állásfoglalásban foglalták meg (22). Az állásfoglalás értelmében az SSc diagnózisának felállításakor valamennyi betegnél javasolt a HRCT (high-resolution computed tomography) vizsgálat a beteg „baseline” státusának rögzítésére, a pozitív esetek kiszűrésére. Ezt egészíti ki a fizikális vizsgálaton kívül a légzésfunkciós vizsgálat (FVC-forszírozott vitálkapacitás), valamint a szén-monoxid diffúziós kapacitás (DLCO) mérése. A légzésfunkciós vizsgálat rendszeres ismétlése javasolt. A HRCT vizsgálat ismétlésének gyakoriságára nincs ajánlás, ezt az egyéni rizikó függvényében a beteg kezelőorvosa döntheti el.

Pulmonalis artériás hypertonia

A pulmonalis artériás hypertonia (PAH) a praekapillaris pulmonalis artériák funkcionális és strukturális károsodása következtében kialakuló szövödmény, mely az esetek 9%-ban alakul ki (23). A korai felismerés és -intervenció pozitív hatással van a betegek túlélésére.

Gastrointestinalis traktus

Az SSc lényegében a teljes gastrointestinalis traktust érintheti. A szájüregben a száraz tünetek, a szájnýtás korlátozottsága okoz panaszt. A nyelőcső érintettsége csökkent motilitásban, GERD-ben nyilvánul meg, szövödménye a Barrett oesophagus és a striktúrák kialakulása. A gyomor motilitási zavara (gastroparesis) szintén előfordulhat. Az antrum vénáinak tágulata (gastric antral vascular ectasia; GAVE) a gastrointestinalis traktus teleangiectasiáihoz hasonlóan fontos vérzési forrás lehet, vashiányos anaemiában gondolni kell rá. A vékonybél csökkent motilitása, bakterialis kolonizációja másodlagos malabsorptiót válthat ki. A vastagbél csökkent perisztaltikája obstipatiót, pseudoobstrukciót eredményezhet. A végbél sphincter érintettsége anorectalis inkontinenciához vezethet (24).

Ízületi és izomérzettség

Szisztémás szklerózisban myalgia és arthralgia az esetek 60%-ban fordul elő. Arthritis az esetek 10%-ban jelentkezik és szisztémás szklerózis-rheumatoid arthritis overlap syndroma megjelenésére utalhat (25). A SSc-ben javasolt kivizsgálási algoritmust foglalja össze a 3. táblázat.

Kezelés

Raynaud jelenség

Randomizált-kontrollált vizsgálatok (RCT-randomized controlled trial) metaanalízisében három gyógyszercsoport ill. készítmény esetében mutatták ki, hogy a rohamok súlyosságát és gyakoriságát csökkentik SSc-ben. Ide tartoznak a dihydropyridin-típusú kalciumcsatorna-blokkolók, ezen belül is a nifedipin, a foszfodiészteráz-5 (PDE-5) gátlók, valamint a prostanooidok, ezen belül is az intravénásan alkalmazott iloprost (26-28). Ennek alapján SSc-hez társuló RP-ben elsőként választandó szerek a dihydropyridin-típusú kalciumcsatorna-blokkolók, elsősorban a per os nifedipin. A PDE-5 (foszfodiészteráz-5) gátlók szintén javasoltak az SSc-asszociált RP kezelésében. Az intravénás iloprost adása súlyos formákban javasolt az előbbi per os készítmények hatástalansága esetén. Egy kisebb vizsgálat eredményei alapján a per os fluoxetin alkalmazása RP-ben szintén szóba jön (29).

Digitális fekélyek

A digitális fekélyek kezelésének fontos részét képezi a betegek edukációja. Javasolt a végtagok mechanikus védelme a traumák mérséklése céljából. Javasolt továbbá a hidegtől, valamint az emocionális stressztől való

Rendszeresen javasolt vizsgálatok	
Bőrérzékenység	MRSS, pigmentáció eltérései, kalcinózis, teleangiectasiák, kontrakturák
Raynaud jelenség	Digitális fekélyek, kritikus ischaemia felismerése
Ínak sűrűsödése, izomgyengeség és -atrófia vizsgálata	
Gastrointestinális tünetek	Puffadás, teltségérzet, inkontinencia, reflux, dysphagia (standardizált kérdőívekkel)
Kardiopulmonalis terhelhetőség vizsgálata	WHO NYHA stádiumok, ritmuszavarok szubjektív tünetei
Légzésfunkció, DLCO vizsgálat	
Mellkasröntgen vagy HRCT	
6 perces gyaloglási teszt oxigénszaturáció méréssel	
Echokardiographia	Különös tekintettel a jobbszívfél funkcióra; becsült pulmonalis artéria nyomás (sPAP)
Nyugalmi EKG	
Vérnyomás	
Laborvizsgálat	We, CRP, NT-proBNP, CK, troponin, myoglobin, vese- és májfunkciók, vérkép, vizelet fehérjeürítés vizsgálata
Mindennapi korlátozottság meghatározása	SSc-specifikus kérdőív (SHAQ), Cochin kérdőív (kezek funkciója)
Klinikai gyanú esetén javasolt vizsgálatok	
Ízületek ultrahang vagy röntgen vizsgálata	
Gastroduodenoscopia, nyelőcső manometria, pH mérés	
24 h EKG, vérnyomás monitorozás	
Spiroergometria	
MR, elektroneuromyographia	Myositis, myopathia gyanúja esetén
Kardio MR	
Jobbszívfél katéterezés	

3. táblázat

Javasolt kivizsgálási algoritmus SSc-ban (DNSS standardizált ajánlása alapján)

DNSS-Deutsches Netzwerk für systemische Sklerodermie; Német Szkleroderma Hálózat, mRSS- modified Rodnan Skin Score; módosított Rodnan Score, WHO-World Health Organization; Egészségügyi Világszervezet, NYHA-New York Heart Association; New York Szívbetegségek Társaság, DLCO-diffusion capacity for carbon monoxide; szénmonoxid diffúziós kapacitás, HRCT-high resolution computed tomography; nagy felbontású komputer tomográfia, sPAP-estimation of systolic pulmonary arterial pressure; becsült systolés pulmonalis artériás nyomás, EKG-elektrokardiographia, CRP-C-reaktív protein, NT-proBNP-N-terminális pro B-típusú natriuretikus peptid, CK-creatinin kináz, SSc-szisztémás szklerózis, SHAQ- Systemic Sclerosis Specific Health Assessment Questionnaire; szisztémás szklerózis specifikus egészség értékelő kérdőív, MR-mágneses magrezonancia

védelem. Ki kell hangsúlyozni a dohányzás elhagyásának fontosságát. Új fekélyek megjelenésekor, a régebbi fekélyek növekedése, felülfertőződés gyanúja esetén sürgős vizsgálat javasolt. A digitális fekélyek rendkívül fájdalmasak lehetnek, mely opioid analgeticum adását teheti szükségessé.

A fekélyek lokális kezelése más krónikus sebekhez hasonlóan történik. Indokolt esetben necrectomia javasolt. A fekély állapotától függően (nedves vagy

száraz, túlsarjadt, felülfertőződött stb.) javasolt intelligens kötszerek használata.

A digitális fekélyek gyógyszeres kezelésekor figyelembe kell venni, hogy egyes készítmények azok gyógyulását segítik elő, míg más készítmények azok kialakulását előzik meg.

A fekélyek kezelésének elsővonalbeli gyógyszerei a kalciumcsatorna blokkolók és a PDE-5 gátlók. Ezek a készítmények a vérnyomáscsökkentő hatás, fejfájás

miatt gyakran nehezen tolerálhatóak. A PDE-5 gátlók esetében metaanalízis (30) támasztja alá a készítmények hatékonyságát a digitális fekélyek gyógyulásában. Ezen kívül egy kisebb RCT vizsgálat a PDE-5 gátlók az új fekélyek kialakulásának megelőzésében is hatékonyak bizonyultak (31). A prostaglandin analóg iloprost kúraszerű infúziós kezelés formájában a meglévő digitális fekélyek gyógyulásában, valamint az új fekélyek kialakulásának megelőzésében is hatékony (32, 33).

A duális endothelin-receptor antagonistá bosentan az új digitális fekélyek számát csökkenti, ugyanakkor a meglévő fekélyek gyógyulására nincsen hatással (34). A bosentan adása tehát az új digitális fekélyek számának csökkentése érdekében javasolt azokban a betegekben, akiknél nagy számú újjbegy fekély jelenik meg a kalciumcsatorna-blokkolók, PDE-5 gátlók és az iloprost adása ellenére.

Pulmonális artériás hypertonia (PAH)

Az SSc-hez társuló PAH kezelésében többféle endothelin-receptor antagonistá, így a bosentan, ambrisentan, macitentan, a PDE-5 gátló sildenafil és tadalafil valamint a riociguat bizonyult hatékonyak (35-37). Az intravénás epoprostenol javítja a terhelhetőséget, a NYHA stádiumot és a haemodinamikai paramétereket is. A készítmény adása súlyos (NYHA III-IV) PAH esetében javasolt (38). Ezen kívül más prostaglandin analógok (iloprost, treprostinil) is adhatók PAH-ban. Súlyos és progresszív formák esetében hatóanyag kombinációk adását javasolják (37).

Bőrérintettség

Két RCT vizsgálta a methotrexat hatékonyságát a bőr fibrózisának kezelésében diffúz SSc korai stádiumában (39, 40). Az egyik vizsgálatba 29, diffúz és limitált SSc-ben szenvedő beteget vontak be (24 hét, 15 mg MTX/hét s.c.). A kezelés hatására placeboval összehasonlítva a bőr score javulását észlelték ($p=0,06$ vs. placebo) (39). A másik vizsgálatban 73 diffúz SSc-ben szenvedő beteg vett részt. A methotrexatot per os adagolták alacsonyabb, heti 10 mg dózisban 12 hónapon keresztül, a bőrérintettség súlyosságát az mRSS és az UCLA (University of California Los Angeles) bőr score segítségével értékelték. A vizsgálati csoportok között csak gyenge különbséget sikerült demonstrálni a methotrexat javára (40). Fontos megjegyezni, hogy a methotrexat más szervi manifesztációkra nincs hatással. A jelenlegi legfrissebb, 2017-es EULAR ajánlás az alacsony evidencia szint ellenére a methotrexatot javasolja a diffúz SSc korai stádiumában a bőrérintettség kezelésére (41).

Más vizsgálatokban az intersticiális tüdőbetegséggel párhuzamosan a bőrérintettségre kifejtett hatását is vizsgálták az alkalmazott gyógyszereknek. A Scleroderma Lung Study (SLS I)-ban a cyclophosphamid kezelés hatékonyságát több végpontban is értékelték: vizsgálták a pulmonális és cutan érintettségre valamint az életminőségre kifejtett hatását (12 hónap, per os cyclophosphamid vs. placebo). Az mRSS csökkenése a hatóanyag csoportban

-5,3, a placebo csoportban -1,7 volt 12 hónap után ($p=0,008$) (42).

A cyclophosphamidhoz hasonlóan a mycophenolat mofetil (MMF) is hatékonyak bizonyult a cutan érintettség kezelésében. Az előző vizsgálat folytatásaként (SLS II; 12 hónap CYC, majd 12 hónap placebo vs. MMF), a másodlagos végpontként meghatározott mRSS változása mindkét hatóanyagcsoportban klinikailag jelentős volt (CYC: -5,35, MMF: -4,90) (43). Egy későbbi post-hoc analízisben az SLS II vizsgálat MMF karját hasonlították össze az SLS I vizsgálat placebo karjával, a 24 hónapos értékelés során a cutan sclerosis szignifikáns javulását tapasztalták (44, 45).

A haemopoeticus őssejt transzplantáció (haemopoetic stem cell transplantation; HSCT) immunszuppresszív kezelésre nem reagáló, gyorsan progrediáló, bőr- és belső szervi érintettséggel járó diffúz SSc-ben jön szóba, mérlegelve a kezeléssel járó mellékhatásokat és a kezeléssel összefüggő korai halálozás magasabb kockázatát is. Az ASTIS (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma Trial) vizsgálatban (HSCT versus i.v. cyclophosphamid 12 hónapig) az mRSS átlagos értékének javulása a vizsgálat kezdetétől számított 24. hónapban szignifikánsan magasabb volt a csontvelő transzplantáción átesett betegcsoportban (46).

Tüdőérintettség

Két jó minőségű RCT alapján a cyclophosphamid adása javasolt progresszív intersticiális tüdőbetegségben. Az első vizsgálatban (Scleroderma Lung Study, SLS I) 158 beteget kezeltek, a cyclophosphamid dózisa 1-2mg/ttkg/nap volt per os adagolásban, 12 hónapig adva. A légzésfunkciós értékek, a dyspnoe, az életminőség szignifikáns javulását észlelték placeboval szemben. A DLCO-ra a kezelés nem volt hatással. Az értékek javulása 18 hónapig, azaz a kezelést követően még 6 hónapig tartott. A kezelés hatásai egy évvel a kezelés felfüggesztése után megszűntek (42).

A másik vizsgálatban az intravénásan adott cyclophosphamid (600mg/m²/hó) hatékonyságát hasonlították össze placeboval. Az FVC javulás ebben a vizsgálatban megközelítette, de nem érte el a szignifikáns különbséget (47). A vizsgálatok eredményeinek összegzése alapján a cyclophosphamid hatása abban nyilvánul meg, hogy lassítja az intersticiális tüdőbetegség progresszióját, ezért adása a progressziót mutató betegekben jön szóba. A cyclophosphamidhoz hasonlóan hatékonyak, de kevésbé toxikusnak és jobban tolerálhatónak bizonyult a mycophenolat mofetil (MMF 2x1500mg per os vs. CYC 2mg/ttkg/nap per os, SLS II) (42, 43).

Új terápiás lehetőséget jelent az intracelluláris tirozin kináz inhibitor nintedanib. Állatmodellekben antiinflammatorikus, antifibrotikus hatásának bizonyult és kedvező hatása volt a vascularis remodelling folyamatára is (48). Hatékonyságát és biztonságosságát szisztémás sclerosishoz társuló intersticiális tüdőbetegségben egy RCT-ben 576 beteg bevonásával vizsgálták. Nintedanib adása mellett az FVC csökkenés mértéke a placebohoz

képest kisebb volt. A kezelés más klinikai paraméterekre, így a módosított Rodnan score-ra nem volt hatással (49). Hazánkban is elérhető, az idiopathiás pulmonalis fibrózis és az SSc-hez társuló intersticiális tüdőbetegség kezelésére engedélyezett készítmény.

Két RCT eredményei alapján a HSCT javítja a bőrérzékenységet és stabilizálja a légzésfunkciót SSc-ben. Egy másik RCT-ban a transzplantáció hosszabb nemkívánatos események nélküli túlélést biztosít a cyclophosphamidhoz képest. A beavatkozás magas korai halálozási kockázattal jár, emiatt nagyon kritikus a betegek megfelelő szelekciója (50, 51).

Scleroderma renális krízis (SRC)

Több kohorsz vizsgálat számol be az ACE gátlók túlélésre gyakorolt pozitív hatásáról SRC-ben, emiatt ennek kialakulása esetén az ACE gátlók azonnali bevezetése javasolt (52).

A szisztémás szteroid kezelés a SRC kialakulásának kockázatát növeli. Szteroid kezelés mellett rendszeres vérnyomás és vesefunkció kontroll javasolt (53).

Gastrointestinalis érintettség

Az alacsony evidencia szint ellenére a szakértők ajánlják a protonpumpagátlók adását az SSc-hez társuló GERD kezelésére, az oesophagus fekélyek és stricurák prevenciójára. Hasonlóan javasolt a prokinetikus szerek adása SSc-hez társuló motilitási zavarok kezelésére (54). Az intestinalis bakteriális kolonizáció kezelésére antibiotikumok intermittáló adása indokolt.

Új terápiás lehetőségek, klinikai vizsgálati eredmények

Rituximab A B-sejt gátló rituximab adása a klinikai gyakorlatban azoknál a dSSc-betegeknél merül fel, akik a konvencionális immunszuppresszív kezelésre nem reagálnak. Nagy esetszámú randomizált kontrollált vizsgálatok nem történtek ezzel a készítménnyel. Kisebb RCT-ban a rituximab a cyclophosphamidhoz képest jobban javította az mRSS értékét (55).

Tocilizumab Az IL-6 receptor antagonistá tocilizumab egy fázis 2 klinikai vizsgálatban a módosított Rodnan score-ra bár nem volt szignifikáns hatással, de a szerzők megjegyzik, hogy a hatóanyag karon a bőr fibrózis konzisztens javulása volt megfigyelhető. Ezen kívül a tocilizumab kezelésben részesült betegek esetében szignifikánsan alacsonyabb volt azon betegek aránya, akiknél az FVC csökkenés 10% felett volt (56).

Abatacept Az abatacept egy CD28 antagonistá fúziós protein, mely az antigén prezentáló sejt-T-sejt interakció gátlásával fejt ki hatását (57). Egy 12 hónapig tartó kettős vak placebo-kontrollált vizsgálatban az abatacept nem csökkentette szignifikánsan a módosított Rodnan score értékét (58).

Riociguat A riociguat egy szolubilis guanilat cycláz stimulátor. PAH indikációban alkalmazott anti-inflammatorikus, antiproliferatív és antifibrotikus készítmény. A bőrérzékenységre kifejtett hatását korai diffúz SSc-ben egy 121 fős fázis IIB klinikai vizsgálatban vizsgálták. Placeboval összehasonlítva a riociguat nem csökkentette szignifikánsan az mRSS értékét (59). Egy másik vizsgálatban a riociguat a digitális fekélyek kialakulására és gyógyulására szintén nem volt szignifikáns hatással (60).

Pirfenidone A pirfenidone az enyhe és mérsékelt idiopathiás pulmonalis fibrózis kezelésére alkalmazott készítmény. Szisztémás szklerózisban egy kettős vak placebo-kontrollált vizsgálatban a pirfenidone nem mutatott előnyöket a placeboval szemben a légzésfunkció stabilizálása vagy javítása, a terhelhetőség és a bőrérzékenység tekintetében (61).

Lenabasum A lenabasum egy szelektív cannabinoid receptor 2-agonista, mely az SSc pathogenesisében zajló gyulladásos és fibrotikus jelátviteli útvonalak génexpresszióját hatékonyan csökkenti (62). Egy 43 fős (dSSc) fázis 2 placebo kontrollált vizsgálatban a lenabasum kezelés javította az ACR (American College of Rheumatology) CRIS (Combined Response Index in diffuse cutaneous Systemic Sclerosis) indexet (33% a lenabasum csoportban, 0% a placebo karon), az mRSS javulása közel szignifikáns volt ($p=0,085$) (63). A CRIS index a módosított Rodnan score (mRSS), a felszírozott vitálkapacitás (forced vital capacity; FVC), az életminőség index (Health Assessment Questionnaire Disability Index; HAQ-DI) valamint a beteg és a kezelőorvos globális értékelése (Patient Global Assessment, Physician Global Assessment; PGA) paraméterekből épül fel (64). Ennek a klinikai vizsgálatnak a folytatása egy nyílt vizsgálat volt, melyben az mRSS további javulását észlelték (-8,4 pont a 6. hónapban, -9,8 pont a 12. hónapban, -10,7 pont a 18. hónapban) (63). A lenabasum ígéretességét jelzi, hogy jelenleg is zajlik egy fázis 3 multicentrikus vizsgálat 354 beteg részvételével, melynek lezárása 2022-ben várható (NCT03398837).

Lokalizált szkleroderma

Epidemiológia

A lokalizált szkleroderma (LS) a bőr fibrózisával járó ritka autoimmun betegség. Az altpustól függően az LS érintheti környező szöveteket, így a zsírszövetet, a fasciát, izmokat és csontokat, de nem érinti a belső szerveket (65). Az LS incidenciája 0,4-2,7 per 100.000 főre tehető (66, 67). A kórkép 2,6-6-szor gyakrabban fordul elő nőkben, mint férfiakban (68). A leggyakoribb limitált plakkos morphea elsősorban 40 és 50 év közötti felnőtteket érint, a lineáris formák elsődlegesen gyerekkorban jelentkeznek 2 és 14 éves kor között (69). Egyéb, ritka LS formák

incidencia csúcsa a harmadik és negyedik életévétizedben van.

A lokalizált szkleroderma klasszifikációja

A 2017-ben elfogadott EDF (European Dermatology Forum) irányelvek a lokalizált szklerodermát a fibrózis

mélysége és kiterjedtsége alapján osztályozza. Ennek alapján elkülönítjük a limitált, a generalizált, a lineáris formákat, illetve külön entitásnak felel meg a kevert és a mély morphea valamint az eosinophil fasciitis. A lokalizált szkleroderma klasszifikációját foglalja össze a 4. táblázat.

LS formája	Klinikai megjelenés
Limitált	
Plakkos morphea	Erythemás udvarral („lilac ring”) körülvelt ovális léziók Későbbi stádiumban centrálisan szklerotikus, elefántcsontfehér színű plakkok, a régi elváltozásokban atrófia és diszpigmentáció A bőrfüggelékek, a szőrszálak elvesztéséhez vezethet Elsősorban a törzsön jelentkezik
Guttált morphea	Multiplex sárga vagy fehér, apró, szklerotikus, fénylő léziók A korai gyulladt stádiumban erythemás foltok formájában jelentkezhet Elsősorban a törzsön jelentkezik
Atrophoderma idiopathica Pierini-Pasini (szuperficiális morphea)	Szimmetrikus, szoliter vagy multiplex élesen határolt hyperpigmentált, nem indurált folt Törzsön vagy a végtagokon jelentkezik
Generalizált	
Generalizált LS/morphea	Négy vagy több, legalább 3 cm átmérőjű plakk legalább két anatómiai régióban az alábbi hét régióból: fej-nyak, végtagok külön-külön, törzs elülső és hátsó felszíne (104) Gyakran szimmetrikus megjelenés, a léziók konfluálhatnak
Pánszklerotikus morphea	A bőr, a zsírszövet, a fascia, az izomzat és a csontok kiterjedt érintettsége A fibrózis súlyos kontraktúrákhoz és nehezen gyógyuló, nagy fekélyekhez, nekrozisokhoz vezet
Lineáris	
Végtagok lineáris morpheája	Longitudinális elrendeződésű lináris léziók, melyek követhetik a Blaschko vonalak lefutását (105) Hyperpigmentációval gyógyul Okozhat súlyos növekedésbeli elmaradást, izom atrófiát, flexiós kontraktúrákat, társulhat hozzá myositis, arthritis és neurológiai érintettség
„En coup de sabre” morphea	Tipikusan paramedián lefutásban a frontoparietális régióban jelentkezik a szemöldök és a hajas fejbőr között Társulhat hozzá heges alopecia, érzészavar, migrén, fejfájás és okularis érintettség
Progresszív faciális hemiatrófia (Parry Romberg szindróma)	Az arc féloldali progresszív atrófiája a szubkután szövetek, az izomzat és a csont érintettségével, a bőr azonban nem érintett Súlyos arcaaszimmetriát eredményezhet 40%-ban „en coup de sabre” morpheával társul (106)
Mély (mély morphea)	A fibrózis a főleg a mély rétegeket (szubkután zsírszövet, fascia, izomzat) érinti Jellegzetesen szimmetrikusan jelentkezik a végtagokon
Kevert	Lineáris és plakkos, lineáris és generalizált forma kombinációja; elsősorban gyerekkorra jellemző
Eosinophil fasciitis (Shulman szindróma)	A bőr szimmetrikus duzzanata, gyors kezdet Későbbi stádiumban indurált és fibrotikus léziók jellegzetes „peau d’orange” jellel A felületes bőrvénák behúzódottnak látszanak a környező szövetekhez képest (negatív véna rajzolat) Elsősorban a végtagokon jelentkezik

4. táblázat

A lokalizált szkleroderma 2017-es EDF klasszifikációja. Valamennyi típus esetében előfordulhat átfedés más típusokkal (pl. generalizált formák társulása lineáris és mély formákkal) (LS: lokalizált szkleroderma)

A lokalizált szkleroderma diagnosztikája

A lokalizált szkleroderma diagnózisa alapvetően klinikai. Szövettani vizsgálat bizonytalan klinikai kép esetén jön szóba. A szövettani mintavétel megfelelő mélységére ügyelni kell, mivel bizonyos LS típusok elsődlegesen a subcutist vagy az alatta lévő fasciát és izmot érintik. Szövettani vizsgálattal nem lehetséges elkülöníteni egymástól az LS-t és az SSc-t, hasonlóan nem különíthetők el az LS altípusai sem. Antinukleáris antitest vizsgálatra rutinszerűen nincs szükség. ENA vizsgálat csak abban az esetben indokolt, ha a klinikai kép alapján SSc lehetősége is felmerül.

A lokalizált szkleroderma súlyosságának objektív meghatározásához score-okat használunk. Ezek nemcsak kutatásokban, hanem a klinikai gyakorlatban is segíthetik a terápia eredményességének monitorozását. 2009-ben vezették be az első validált score-t LS-ben „módosított Lokalizált Szkleroderma Bőr Súlyossági Index” (mLoSSI) néven. Ez a score, mely magas vizsgálók közötti megbízhatóságot mutatott, 18 anatómiai régióban vizsgálja a következő klinikai paramétereket: erythema, a bőr megvastagodása, új lézió megjelenése/lézió növekedése (70). Ugyanezen kutatócsoport vezette be LS-ben a károsodási score-t „Lokalizált Szkleroderma Bőr Károsodási Index” (LoSDI) néven (paraméterek: bőr atrophia, subcutan atrophia, dyspigmentáció) (71). Ezt követően javasolták a LoSSI, LoSDI együttes alkalmazását a Kezelőorvos Globális Értékelése (Physician's Global Assessment; PGA) skálával. Ezek együttesen adják a „Lokalizált Szkleroderma Bőrgyógyászati Értékelési Skálát” (LoSCAT), mely a bőrérzékenység értékelésének standard eszközévé vált LS-ben.

Differenciáldiagnózis

A lokalizált szkleroderma differenciáldiagnózisában számos kórkép szóba jön. Ezt nagy mértékben árnyalja, hogy a betegség klinikai képe a stádiumtól függően is változik (72). A mindennapi klinikai gyakorlatban a legfontosabb az LS elkülönítése az SSc-től (69). A jellegzetes faciális tünetek (pl. teleangiectasiák, csőr-szerű orr, microstomia), vaszkuláris eltérések (pl. Raynaud jelenség, abnormális körömsánc kapillárisok, atrophias hegek) valamint a specifikus antitestek (pl. anticentromer, anti-Scl-70 antitestek) LS-ban nincsenek jelen (73). Az LS altípusainak és stádiumának megfelelő differenciáldiagnózisokat tartalmazza az 5. táblázat.

Terápia

Az LS kezelési lehetőségei feloszthatóak lokális, szisztémás kezelésekre és UV fényszerápiára. A terápia elkezdése előtt figyelembe kell venni az LS súlyosságát és kiterjedését. Limitált formákban elegendő lehet a lokális vagy a fényszerápi. A lináris és mély formák szisztémás kezelést igényelnek. A juvenilis lineáris LS szövődmenyeként kialakuló tartós károsodás (ízületi kontraktúrák, végtag aszimmetria) megelőzése érdekében

korai, agresszívebb szisztémás bevezetésére van szükség az aktív stádiumban. A kezelés hosszú időt vesz igénybe. A terápia eredményességének értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a bőr szklerózisának mérséklődése leghamarabb a kezelés elkezdése után 8-12 héttel jelentkezik.

Lokális kezelés Annak ellenére, hogy nem létezik jól tervezett klinikai vizsgálat, a *lokális szteroidok* az LS helyi kezelésében elsődleges szerepet játszanak. A betegség aktív stádiumában közepesen erős és erős szteroidok használata javasolt, alkalmazásuk időtartama ne haladja meg a 3 hónapot. Hosszabb alkalmazás szakaszosan történjen. Okklúzió alkalmazásával a hatékonyság fokozható. Intralézionális szteroid kezelés 'en coup de sabre' LS-ban javasolt a lézió aktív szélén.

A **tacrolimus** 0,1% hatékony lehet LS aktív stádiumában. Egy kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban a lokális tacrolimus használatával az érintett testfelület, az erythema és az induráció szignifikánsan csökkent (74).

Szisztémás kezelés

Szisztémás szteroidok A szisztémás szteroidokat széles körben alkalmazzák LS-ban, különösen a lineáris, generalizált és mély formákban. Egyetlen nem kontrollált vizsgálatot közöltek 17 LS-ban szenvedő beteg részvételével. Az alkalmazott 0,5-1,0 mg/ttkg/nap prednizolon-ekvivalens dózis mellett csaknem valamennyi betegnél jelentős javulás lépett fel (75). Ugyanakkor a betegek egyharmadában lépett fel recidíva a kezelés felfüggesztése után. A szisztémás szteroidok használata biztonságos és hatékony LS aktív stádiumában, alkalmazásuk súlyos esetekben javasolt különösen extrakután érintettség (pl. zsírszövet, fascia, izomzat, csontok) esetén. A szisztémás szteroidok elsővonalbeli kezelésként szerepelnek eosinophil fasciitisben (76). A kezelés során figyelembe kell venni, hogy a klinikai hatás leghamarabb 3 hónap múlva jelentkezik.

Methotrexat Az LS szisztémás kezeléséről a methotrexat rendelkezik a legmagasabb evidencia szinttel. Egy placebo-kontrollált randomizált vizsgálatban 70 LS-ban szenvedő gyermek részesült methotrexat (15mg/m², maximum 20mg; n=46) vagy placebo (n=24) kezelésben. 3 hónapig mindkét karban orális prednizolon (1mg/ttkg/nap) kezelést is alkalmaztak. Mindkét karon megfigyelték a számítógépes klinikai score-ok javulását az első 6 hónapban. Ugyanakkor a 12. hónapban a klinikai score valamint a target lézió hőmérsékletének (infravörös termográfias méréssel) szignifikáns csökkenése csak a methotrexat csoportban volt megfigyelhető (77). Három nem kontrollált prospektív vizsgálatban (összesen 24 felnőtt és 10 gyermek) alkalmaztak kombinált magas dózisu intravénás szteroid és methotrexat (felnőttek: 15mg/hét, gyermekek: 0,3mg/ttkg/hét) kezelést. Valamennyi felnőtt és 9 gyermek tünetei szignifikáns

LS altípusa	Differenciáldiagnózis
Limitált LS (morphea) - kezdeti gyulladásos fázis	Lichen sclerosus* Erythema chronicum migrans Cutan mastocytosis Granuloma annulare Mycosis fungoides Gyógyszer-indukálta reakció Krónikus irradiációs dermatitis Porokeratosis Mibelli
Limitált LS (morphea) – késői stádium hyperpigmentációval	Posztinflammatorikus hyperpigmentáció Lichen planus actinicus Café-au-lait foltok Erythema dyschromicum perstans
Limitált LS (morphea) – késői stádium atrophíával	Acrodermatitis chronica atrophicans* Lipodystrophia Lichen sclerosus Hegyesedés
Limitált LS (morphea) – késői stádium szklerózissal	Necrobiosis lipidica Praetibialis myxoedema
Generalizált LS	Szisztémás szklerózis* Kevert kötőszöveti betegség Pseudoscleroderma Scleroedema adultorum (Buschke) Scleromyxoedema Krónikus graft-versus-host betegség* Nephrogen szisztémás fibrózis* Porphyria cutanea tarda
Lineáris LS, en coup de sabre	Panniculitis* Lupus erythematosus profundus* Progresszív lipodystrophia Lokalizált lipodystrophia Fokális dermalis hypoplasia Steroid atrophia

5. táblázat

A lokalizált szkleroderma/morphea differenciáldiagnosztikája (65). LS- lokalizált szkleroderma

* A legfontosabb differenciáldiagnózisok

javulást mutattak a kezelés alatt, a hatékonyságot nem validált klinikai score-ral és ultrahanggal mérték (78-80). Hasonlóan négy retrospektív vizsgálatban (52 beteg methotrexat monoterápiában, 67 beteg kombinált methotrexat és szisztémás szteroid kezelésben részesült) klinikai javulást az esetek 97%-ban észleltek (81-84). Ugyanakkor a methotrexat kezelés után a juvenilis LS-ban szenvedő betegek 28%-nál alakult ki recidíva (85). 2012-ben a CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) három kezelést javasolt juvenilis LS-ban: (1) methotrexat monoterápia, (2) intravénás metilprednisonon lökéskezelés és methotrexat terápia, (3) orális metilprednisonon lökéskezelés és methotrexat terápia (86).

Mycophenolat mofetil 2009-ben egy hét fős esettanulmányban methotrexat rezisztens LS betegeken az MMF a bőr szklerózisának javulását, a gyulladás

csökkenését eredményezte, az értékelés infravörös thermographiával és klinikai score-ral történt (87). Egy frissebb, 2020-as retrospektív analízis juvenilis szklerodermában szenvedő betegeknél hasonlította össze az MMF és MTX kezelést. A készítmények hatékonysága között nem találtak különbséget. A közel tíz éves követési periódus alatt az MMF-vel kezelt betegek 90,9%-a, az MTX-vel kezelt betegek 100%-a maradt remisszióban (88).

Ciclosporin A ciclosporin hatékonyságát lokalizált szklerodermában egy 12 fős retrospektív vizsgálatban értékelték. Súlyos, a konvencionális kezelésre nem reagáló betegek esetében állították be a kezelést. Hat betegnél komplett remissziót, 5 betegnél parciális remissziót sikerült elérni (89).

Egyéb kezelések Számos más szisztémás készítményről számolnak be esettanulmányok LS-ben, ilyenek az azathioprin, chloroquin, hydroxychloroquin, phenytoin,

colchicin, retinoidok, intravénás immunglobulinok (IVIg), abatacept, infliximab, rituximab, imatinib (90-94). Ezek a kezelések csak a standard kezelésre nem reagáló, súlyos, egyedi esetekben jönnek szóba.

Fototerápia Az elmúlt két évtizedben a klinikai vizsgálatok nagy része a fotodermatológia területén született (95). Az UV típusú fototerápia alkalmazásának a szklerózissal járó bőrbetegségekben az az alapja, hogy az UV sugárzás indukálja a mátrix-metalloproteinázok működését és ezáltal antifibrotikus és gyulladásellenes hatást vált ki (96-98). Ezen kívül az UV sugárzás a dermalis T-sejtek apoptózisához, a Langerhans sejtek depléciójához és számos proinflammatorikus citokin modulációjához vezet (95). Mivel a hosszabb hullámhossz tartományú UVA (320-400 nm) sugárzás mélyebbre penetrál a dermisbe, mint az UVB (280-320 nm) sugárzás, a legtöbb vizsgálat az UVA spektrumra fókuszált. Mivel az UVA sugárzás a dermiszen túli struktúrákba, így a zsírszövetbe, fasciába, izmokba és csontokba már nem penetrál, az UV fototerápia nem hatékony az LS mélyebb struktúrák érintettségével járó formáiban. A szklerózissal járó kórképekben alkalmazott UVA sugárzás dózisa és időtartama valószínűleg túl alacsony ahhoz, hogy jelentős bőrkárosodást okozzon ill. hogy fokozná a bőrrák rizikóját (99).

PUVA fototerápia Az orális 8-methoxypsoralen jól ismert mellékhatásai miatt a PUVA kezelést leggyakrabban fürdő-PUVA kezelés formájában alkalmazzák. Egy 2013-as retrospektív vizsgálatban 28 beteg részesült heti 3 alkalommal fürdő-PUVA kezelésben. Az esetek 39%-ban valamennyi lézió regresszióját, 50%-ban klinikai javulást észleltek, a betegek 10%-a nem reagált a kezelésre (100). Hasonló biztató eredményekről számoltak be a krém-PUVA kezelés alkalmazásáról egy négy fős klinikai vizsgálatban (101). A PUVA kezelés javasolt gyakorisága heti 2-3 alkalommal összesen 30 alkalommal.

Fizikoterápia Fizikoterápiával kapcsolatos klinikai vizsgálatok LS-ban nincsenek. Ennek ellenére a fizikoterápia a multimodularis kezelési koncepció fontos részét képezi LS-ban, különösen a lineáris, generalizált, mély és kevert formákban. Alkalmazása nem javasolt a betegség aktív gyulladásos stádiumában. A szklerotikus stádiumban nyirokmasszázs és masszázis alkalmazható. A klinikai gyakorlatban a fizikoterápia heti egy-két alkalommal javasolt legalább 3 hónapig.

Sebészi kezelés A sebészi kezelés elsősorban az LS lineáris formáiban lehet indokolt. A végtagokra lokalizált LS esetében az egészséges végtag epiphysiodesise mérlegelendő a végtagkülönbség korrigálására tapasztalt gyermekorthopaediai konzultációt követően. Plasztikai sebészeti beavatkozásokra lehet szükség lineáris 'en coup de sabre' LS-ban vagy progresszív facialis hemiatrophiában. Fontos, hogy a sebészeti beavatkozások a betegség inaktív stádiumában történjenek a reaktiváció kockázatának mérséklése érdekében.

EDF Ajánlások (102)

- LS-ban szenvedő betegeknél reumatológiai és autoimmun kórképek társulására számítani kell. Társuló genitális lichen sclerosus lehetősége miatt az anogenitális régió vizsgálata javasolt LS-ban, különösen a limitált és generalizált formákban.
- Szisztémás kezelés előtt laborvizsgálat javasolt. Ennek tartalmaznia kell a vérkép és klinikai kémia vizsgálatokat. Az antinukleáris antitestek (ANA) és a Borrelia szerológiai vizsgálat rutinszerű vizsgálata nem javasolt. Extraktábilis nukleáris antigének vizsgálata csak SSc diagnózisának megerősítése vagy kizárása esetén indokolt.
- A klinikai score-ok közül a legerősebb adatok a validált LoSCAT score-ral vannak. Ajánlott a fotodokumentáció is.
- Biopszia elvégzése bizonytalan klinikai kép esetében jön szóba. Amennyiben mély, generalizált, lineáris LS merül fel, a szubkután rétegeket és a zsírszövetet is magában foglaló biopsziára van szükség. Eosinophil fasciitis gyanúja esetén a mély biopsziának a fasciát is tartalmaznia kell.
- Ultrahangvizsgálat, cutometer, durometer, thermographia, laser doppler áramlásmérés vagy a számítógépes score alkalmazása mérlegelendő a betegség klinikai aktivitásának és lefolyásának monitorozására.
- Lineáris 'en coup de sabre' és progresszív facialis hemiatrophia LS-ban neurológiai vizsgálat és koponya MR javasolt agyi érintettség kizárására. Az MR és CT vizsgálat sebészeti beavatkozás tervezésében ill. csont- és izomérintettség kizárásában lehet hasznos.
- Juvenilis fejet ('en coup de sabre' és progresszív facialis hemiatrophia) és végtagot érintő LS-ban uveitis és arthritis irányában vizsgálat javasolt.
- Rutinszerű szisztémás kivizsgálás nem javasolt LS-ban.
- Limitált LS-ban aktív stádiumban lokális szteroidok alkalmazhatóak (erős szteroidok 4 hétig, közepesen erős szteroidok 12 hétig). A hatékonyság fokozására okklúzió alkalmazása mérlegelendő. Hosszabb kezelés intervallum terápia formájában történjen. Alternatívaként lokális calcipotriol és lokális calcineurin inhibitorok alkalmazhatóak. Amennyiben az elváltozások nem reagálnak a lokális- vagy fénykezelésre, szisztémás kezelés bevezetése mérlegelendő.
- Súlyos bőr- és musculosceletális érintettséggel járó LS formák esetében elsődlegesen választandó szer a methotrexat. A kezelés javasolt időtartama minimum 12 hónap, dóziscsökkentés a klinikai tünetek javulása esetén mérlegelendő.
- Aktív stádiumban ellenjavallatok hiányában kombinált szteroid kezelés mérlegelendő különösen a súlyos (lineáris és mély LS) vagy extracutan érintettséggel járó formákban. A methotrexat kezelés eredménytelensége vagy kontraindikációja esetén MMF adása mérlegelendő.

- A limitált LS formák elsődlegesen választandó fénykezelési formája a PUVA kezelés.
- A fizioterápia és manuális terápia a lokális és szisztémás kezelés kiegészítésére az LS valamennyi, a mozgásfunkció korlátozottságával járó formájában indokolt. A szklerózissal járó LS formákban masszázs és nyirokmasszázs javasolt.
- Lineáris LS-ban inaktív stádiumban a funkcionális károsodás sebészi korrekciója javasolt. Lineáris 'en coup de sabre' és progresszív facialis hemiatrophia formákban plasztikai sebészeti korrekció szóba jön.
- Eredményes kezelés után a magas recidíva rizikóval járó formákban legalább évenkénti kontroll vizsgálat javasolt. Gyermekek rekurrencia kockázata magasabb, különösen a lineáris és kevert formák esetében. Ezeknél a betegeknek az extrakután érintettség magas aránya miatt multidiszciplináris (bőrgyógyászat és reumatológia) gondozás javasolt.

IRODALOM

1. Chiffot H., Fautrel B., Sordet C. és mtsai.: Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. (2008) 37, 223-235.
2. Martin J., Fonseca C.: The Genetics of Scleroderma. *Current Rheumatology Reports*. (2011) 13, 13-20.
3. LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. és mtsai.: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. (1988) 15, 202-205.
4. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. és mtsai.: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. (2013) 65, 2737-2747.
5. Koenig M., Joyal F., Fritzler M.J. és mtsai.: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. (2008) 58, 3902-3912.
6. Mehra S., Walker J., Patterson K. és mtsai.: Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. (2013) 12, 340-354.
7. Steen V.D.: Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. (2005) 35, 35-42.
8. Moinzadeh P., Nihtyanova S.I., Howell K. és mtsai.: Impact of hallmark autoantibody reactivity on early diagnosis in scleroderma. *Clin Rev Allergy Immunol*. (2012) 43, 249-255.
9. Moinzadeh P., Fonseca C., Hellmich M. és mtsai.: Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. (2014) 16, R53.
10. Kaşifoğlu T., Yaşar Bilge Ş., Yıldız F. és mtsai.: Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clinical rheumatology*. (2016) 35, 1529-1533.
11. Herrick A.L.: The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. (2012) 8, 469-479.
12. Amanzi L., Braschi F., Fiori G. és mtsai.: Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology* (Oxford). (2010) 49, 1374-1382.
13. Giuggioli D., Manfredi A., Colaci M. és mtsai.: Scleroderma digital ulcers complicated by infection with fecal pathogens. *Arthritis Care Res* (Hoboken). (2012) 64, 295-297.
14. Dinsdale G., Peytrignet S., Moore T. és mtsai.: The assessment of nailfold capillaries: comparison of dermoscopy and nailfold videocapillaroscopy. *Rheumatology*. (2018) 57, 1115-1116.
15. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C. és mtsai.: Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. (2000) 27, 155-160.
16. Frerix M., Stegbauer J., Dragun D. és mtsai.: Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSc: a duplex sonography study. *Rheumatology* (Oxford). (2012) 51, 735-742.
17. Domsic R.T., Nihtyanova S.I., Wisniewski S.R. és mtsai.: Derivation and validation of a prediction rule for two-year mortality in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). (2014) 66, 1616-1624.
18. Shand L., Lunt M., Nihtyanova S. és mtsai.: Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum*. (2007) 56, 2422-2431.
19. Khanna D., Furst D.E., Clements P.J. és mtsai.: Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. (2017) 2, 11-18.
20. Nihtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H. és mtsai.: Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). (2014) 66, 1625-1635.
21. Grund D., Siegert E.: Pulmonary fibrosis in rheumatic diseases. *Z Rheumatol*. (2016) 75, 795-808.
22. Hoffmann-Vold A.M., Maher T.M., Philpot E.E. és mtsai.: The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *The Lancet Rheumatology*. (2020) 2, e71-e83.
23. Avouac J., Airo P., Meune C. és mtsai.: Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. (2010) 37, 2290-2298.
24. Forbes A., Marie I.: Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford). (2009) 48 Suppl 3, iii36-39.
25. Clements P.: Management of Musculoskeletal Involvement in Systemic Sclerosis. *Current Treatment Options in Rheumatology*. (2016) 2, 61-68.
26. Thomas R.H.M., Rademaker M., Grimes S.M. és mtsai.: Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *British Journal of Dermatology*. (1987) 117, 237-241.
27. Rostit M., Blaise S., Allanore Y. és mtsai.: Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. (2013) 72, 1696-1699.
28. Pope J., Fenlon D., Thompson A. és mtsai.: Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. (2000) 1998, Cd000953.
29. Coleiro B., Marshall S.E., Denton C.P. és mtsai.: Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology*. (2001) 40, 1038-1043.
30. Tingey T., Shu J., Smuczek J. és mtsai.: Meta-Analysis of Healing and Prevention of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care & Research*. (2013) 65, 1460-1471.
31. Shenoy P.D., Kumar S., Jha L.K. és mtsai.: Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology*. (2010) 49, 2420-2428.

32. Wigley F.M., Seibold J.R., Wise R.A. és mtsai.: Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *JRheumatol.* (1992) 19, 1407-1414.
33. Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R. és mtsai.: Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Annals of internal medicine.* (1994) 120, 199-206.
34. Matucci-Cerinic M., Denton C.P., Furst D.E. és mtsai.: Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases.* (2011) 70, 32-38.
35. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. és mtsai.: Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine.* (2013) 369, 809-818.
36. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. és mtsai.: Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine.* (2013) 369, 330-340.
37. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. és mtsai.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal.* (2015) 37, 67-119.
38. Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D. és mtsai.: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine.* (2000) 132, 425-434.
39. Van Den Hoogen F.H.J., Boerbooms A.M.T., Swaak A.J.G. és mtsai.: 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. *Rheumatology.* (1996) 35, 364-372.
40. Pope J.E., Bellamy N., Seibold J.R. és mtsai.: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism.* (2001) 44, 1351-1358.
41. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J. és mtsai.: Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* (2017) 76, 1327-1339.
42. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. és mtsai.: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* (2006) 354, 2655-2666.
43. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J. és mtsai.: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* (2016) 4, 708-719.
44. Namas R., Tashkin D.P., Furst D.E. és mtsai.: Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post Hoc Analyses From Two Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* (2018) 70, 439-444.
45. Volkman E.R., Tashkin D.P., Li N. és mtsai.: Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* (2017) 69, 1451-1460.
46. van Laar J.M., Farge D., Sont J.K. és mtsai.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *Jama.* (2014) 311, 2490-2498.
47. Hoyle R.K., Ellis R.W., Wellsbury J. és mtsai.: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis & Rheumatism.* (2006) 54, 3962-3970.
48. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. és mtsai.: Antifibrotic and Anti-inflammatory Activity of the Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* (2014) 349, 209.
49. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. és mtsai.: Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine.* (2019) 380, 2518-2528.
50. Burt R.K., Shah S.J., Dill K. és mtsai.: Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet.* (2011) 378, 498-506.
51. van Laar J.M., Farge D., Sont J.K. és mtsai.: Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* (2014) 311, 2490-2498.
52. Hudson M., Baron M., Tatibouet S. és mtsai.: Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis - Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* (2014) 43, 666-672.
53. Iudici M., Fasano S., Iacono D. és mtsai.: Prevalence and factors associated with glucocorticoids (GC) use in systemic sclerosis (SSc): a systematic review and meta-analysis of cohort studies and registries. *Clinical rheumatology.* (2014) 33, 153-164.
54. Kahan A., Chaussade S., Gaudric M. és mtsai.: The effect of cisapride on gastro-oesophageal dysfunction in systemic sclerosis: a controlled manometric study. *British Journal of Clinical Pharmacology.* (1991) 31, 683-687.
55. Sircar G., Goswami R.P., Sircar D. és mtsai.: Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* (2018) 57, 2106-2113.
56. Khanna D., Denton C.P., Jähreis A. és mtsai.: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* (2016) 387, 2630-2640.
57. Herrero-Baumont G., Martínez Calatrava M.J., Castañeda S.: Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatologia clinica.* (2012) 8, 78-83.
58. Khanna D., Spino C., Johnson S. és mtsai.: Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology.* (2020) 72, 125-136.
59. Khanna D., Allanore Y., Denton C.P. és mtsai.: Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis (RISE-SSc): randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis.* (2020) 79, 618-625.
60. Nagaraja V., Spino C., Bush E. és mtsai.: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the efficacy and safety of riociguat in systemic sclerosis-associated digital ulcers. *Arthritis Res Ther.* (2019) 21, 202.
61. Acharya N., Sharma S.K., Mishra D. és mtsai.: Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease-a randomised controlled trial. *Rheumatol Int.* (2020) 40, 703-710.

62. Gonzalez E.G., Selvi E., Balistreri E. és mtsai.: Synthetic cannabinoid ajulemic acid exerts potent antifibrotic effects in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* (2012) 71, 1545-1551.
63. Spiera R., Hummers L., Chung L. és mtsai.: OP0006 Safety and efficacy of lenabasum (JBT-101) in diffuse cutaneous systemic sclerosis subjects treated for one year in an open-label extension of trial jbt101-ssc-001. *Annals of the Rheumatic Diseases.* (2018) 77, 52-52.
64. Khanna D., Berrocal V.J., Giannini E.H. és mtsai.: The American College of Rheumatology Provisional Composite Response Index for Clinical Trials in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). (2016) 68, 299-311.
65. Kreuter A., Krieg T., Worm M. és mtsai.: [AWMF Guideline no. 013/066. Diagnosis and therapy of circumscribed scleroderma]. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2009) 7 Suppl 6, S1-14.
66. Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P. és mtsai.: The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol.* (1997) 24, 73-80.
67. Murray K.J., Laxer R.M.: Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am.* (2002) 28, 603-624.
68. Silman A., Jannini S., Symmons D. és mtsai.: An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol.* (1988) 27, 286-290.
69. Fett N., Werth V.P.: Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* (2011) 64, 217-228; quiz 229-230.
70. Arkachaisri T., Vilaiyuk S., Li S. és mtsai.: The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. *J Rheumatol.* (2009) 36, 2819-2829.
71. Arkachaisri T., Vilaiyuk S., Torok K.S. és mtsai.: Development and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept study. *Rheumatology* (Oxford). (2010) 49, 373-381.
72. Chung L., Lin J., Furst D.E. és mtsai.: Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol.* (2006) 24, 374-392.
73. Krieg T., Takehara K.: Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford). (2009) 48 Suppl 3, iii14-18.
74. Kroft E.B., Groeneveld T.J., Seyger M.M. és mtsai.: Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *American journal of clinical dermatology.* (2009) 10, 181-187.
75. Joly P., Bamberger N., Crickx B. és mtsai.: Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Archives of dermatology.* (1994) 130, 663-664.
76. Michet C.J. Jr., Doyle J.A., Ginsburg W.W.: Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. *Mayo Clin Proc.* (1981) 56, 27-34.
77. Zulian F., Martini G., Vallongo C. és mtsai.: Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* (2011) 63, 1998-2006.
78. Seyger M.M., van den Hoogen F.H., de Boo T. és mtsai.: Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol.* (1998) 39, 220-225.
79. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F. és mtsai.: Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Archives of dermatology.* (2005) 141, 847-852.
80. Uziel Y., Feldman B.M., Krafchik B.R. és mtsai.: Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr.* (2000) 136, 91-95.
81. Weibel L., Sampaio M.C., Visentin M.T. és mtsai.: Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *The British journal of dermatology.* (2006) 155, 1013-1020.
82. Fitch P.G., Rettig P., Burnham J.M. és mtsai.: Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol.* (2006) 33, 609-614.
83. Cox D., G O.R., Collins S. és mtsai.: Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci.* (2008) 177, 343-346.
84. Kroft E.B., Creemers M.C., van den Hoogen F.H. és mtsai.: Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *The British journal of dermatology.* (2009) 160, 1075-1082.
85. Mirsky L., Chakkittakandiyil A., Laxer R.M. és mtsai.: Relapse after systemic treatment in paediatric morphea. *The British journal of dermatology.* (2012) 166, 443-445.
86. Li S.C., Torok K.S., Pope E. és mtsai.: Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res* (Hoboken). (2012) 64, 1175-1185.
87. Martini G., Ramanan A.V., Falcini F. és mtsai.: Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* (Oxford). (2009) 48, 1410-1413.
88. Martini G., Saggioro L., Culpo R. és mtsai.: Mycophenolate mofetil for methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma. *Rheumatology* (Oxford). (2020)
89. Bali G., Fruhauf J., Wutte N. és mtsai.: Cyclosporine Reduces Sclerosis in Morphea: A Retrospective Study in 12 Patients and a Literature Review. *Dermatology.* (2016) 232, 503-510.
90. Chimenti M.S., Teoli M., Di Stefani A. és mtsai.: Resolution with rituximab of localized scleroderma occurring during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Dermatol.* (2013) 23, 273-274.
91. Diab M., Coloe J.R., Magro C. és mtsai.: Treatment of recalcitrant generalized morphea with infliximab. *Archives of dermatology.* (2010) 146, 601-604.
92. Moinzadeh P., Krieg T., Hunzelmann N.: Imatinib treatment of generalized localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol.* (2010) 63, e102-104.
93. Stausbol-Gron B., Olesen A.B., Deleuran B. és mtsai.: Abatacept is a promising treatment for patients with disseminated morphea profunda: presentation of two cases. *Acta dermato-venereologica.* (2011) 91, 686-688.
94. Peter R.U., Ruzicka T., Eckert F.: Low-dose cyclosporine A in the treatment of disabling morphea. *Archives of dermatology.* (1991) 127, 1420-1421.
95. Gambichler T., Terras S., Kreuter A.: Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies. *Clin Dermatol.* (2013) 31, 438-454.
96. Stein B., Rahmsdorf H.J., Steffen A. és mtsai.: UV-induced DNA damage is an intermediate step in UV-induced expression of human immunodeficiency virus type 1, collagenase, c-fos, and metallothionein. *Mol Cell Biol.* (1989) 9, 5169-5181.
97. Scharffetter K., Wlaschek M., Hogg A. és mtsai.: UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res.* (1991) 283, 506-511.

98. Breuckmann F., Gambichler T., Altmeyer P. és mtsai.: UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol.* (2004) 4, 11.
99. Dawe R.S.: There are no 'safe exposure limits' for phototherapy. *The British journal of dermatology.* (2010) 163, 209-210.
100. Pavlotsky F., Sakka N., Lozinski A. és mtsai.: Bath psoralen-UVA photochemotherapy for localized scleroderma: experience from a single institute. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2013) 29, 247-252.
101. Grundmann-Kollmann M., Ochsendorf F., Zollner T.M. és mtsai.: PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* (2000) 43, 675-678.
102. Knobler R., Moinzadeh P., Hunzelmann N. és mtsai.: European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* (2017) 31, 1401-1424.
103. Stochmal A., Czuwara J., Trojanowska M. és mtsai.: Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2020) 58, 40-51.
104. Laxer R.M., Zulian F.: Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* (2006) 18, 606-613.
105. Weibel L., Harper J.I.: Linear morphoea follows Blaschko's lines. *The British journal of dermatology.* (2008) 159, 175-181.
106. Orozco-Covarrubias L., Guzman-Meza A., Ridaura-Sanz C. és mtsai.: Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* (2002) 16, 361-366.

Érkezett: 2021.04.24.

Közlésre elfogadva: 2021.05.10.