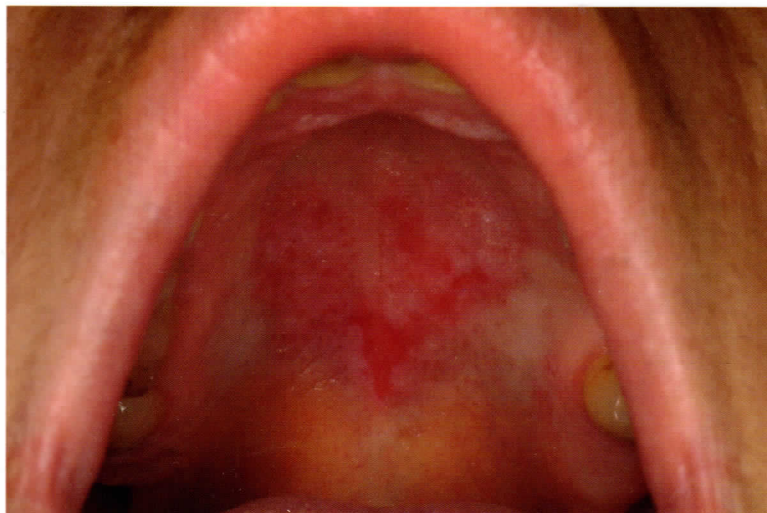


B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

97. ÉVFOLYAM • 2021. • 3. SZÁM



7. ábra DLE-s plakk a szájon



3. ábra DLE, heges alopecia



2. ábra. Vesiculobullosus SCLE

HIDVÉGI BERNADETT DR., KIRÁLY ZSÓFIA DR., MARSCHALKÓ MÁRTA DR.

A cutan lupus erythematosus bőr vagy szisztémás autoimmun betegség?

Fókuszban az autoimmun betegségek

119- 168 • 2021. június – ISSN 0006 –7768 (print) • HU ISSN 2064 –261X (online)

vij

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Schneider Imre dr.
Holló Péter dr.	Sárdy Miklós dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Vasas Livia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

97. évf. 2021.3. szám

Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:

Ajánlás 119

Hidvégi Bernadett dr., Király Zsófia dr., Marschalkó Márta dr.:

A cutan lupus erythematosus bőr vagy szisztémás autoimmun betegség? 120

Bali Gábor dr., Hidvégi Bernadett dr., Sárdy Miklós dr.:

Szisztémás szklerózis és lokalizált szkleroderma: Hol vagyunk most? 129

Kinyó Ágnes dr., Hanyecz Anita dr., Gyulai Rolland dr.:

A dermatomyositis klinikai tünettana és differenciáldiagnosztikai nehézségei 145

Belső Nóra dr., Nagy Géza Róbert dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:

Vasculitisek bőrön megjelenő formái 151

Várvölgyi Tünde dr., Szegedi Andrea dr.:

Vitiligo 158

Könyvismertetés 168

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial board:

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	I. Schneider MD
P. Holló MD	M. Sárdy MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 97. N°3. 2021.

Zsuzsanna Bata-Csörgő:

Recommendation 119

Bernadett Hidvégi, Zsófia Király, Márta Marschalkó:

Cutan lupus erythematosus, skin or systemic autoimmune disease? 120

Gábor Bali, Bernadett Hidvégi, Miklós Sárdy:

Systemic sclerosis and localized scleroderma: Whwere are we now? 129

Ágnes Kinyó, Anita Hanyecz, Roland Gyulai:

Clinical manifestation of Dermatomyositis and difficulties in its differential diagnosis 145

Nóra Belső, Géza Róbert Nagy, Zsuzsanna Bata-Csörgő:

Vasculitis involving the skin 151

Tünde Várvolgyi, Andrea Szegedi:

Vitiligo 158

Book review 168

Ajánlás

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle jelen számában elsősorban azokról a szisztémás autoimmun betegségekről olvashatnak összefoglaló cikkeket, melyekben a bőrtünetek gyakoriak, sőt dominálhatják a betegséget. Ezek a kórképek tekintettel a gyakori többszervi érintettségre, jól példázzák a különböző orvosi szakterületek együttműködésének szükségességét.

A bőrtüneteknek különös jelentősége van ezekben a betegségekben, mert könnyen észrevehetőek, különösebb nehézség nélkül vizsgálhatók és nagyon jellemzőek az egyes betegségekre, ami az időbeni felismerésüket nagyon megsegíti. Ez egyúttal felelősséget is ró a bőrgyógyászokra, hiszen a betegség korai diagnózisa, a betegség súlyosságának gyors meghatározása az időben elkezdett kezelést teszi lehetővé, ami ezekben a betegségekben is nagyon fontos. Ezekben a kórképekben a diagnosztika fontos része a szövettani vizsgálat, amit a kezelés megkezdése előtt, a tünetek jelentkezését követően minél korábban célszerű elvégezni. A szövettani mintavétel helyét is fontos figyelembe venni, lupusban elég punch biopszia, dermatomyositis esetén izomszövet szükséges, szkleroderma és a vasculitisek adott esetben mélyebb, excizionális biopsziás minta vételét teszik szükségessé.

Bár nem tartozik szorosan a szisztémás autoimmun betegség közé a vitiligo, ebben a számban ez a téma is helyet kapott, hiszen lehetnek szemészeti és belső fület érintő tünetei és gyakran társul egyéb autoimmun kórképekhez. Utóbbi felveti, hogy egyes betegeknek olyan immunregulációs zavar állhat a háttérben, ami közös a vitiligo és a társuló autoimmun betegségek etiológiájában.

Az összefoglalók a gyakorló bőrgyógyász számára hasznos információkkal szolgálnak, elsősorban a betegség felismerésében, a diagnózis felállításában és a beteg megfelelő helyre való irányításában segítenek. Természetesen szó esik a terápiás lehetőségekről is, de ha valahol igaz az egyénre szabott terápia szükségessége, az éppen ez a betegcsoport, hiszen itt a betegség klinikai palettája nagyon széles. Nagyon enyhe, lokalizált bőrtünetektől kezdve, súlyos, többszervi elváltozásokig terjedhet a skála. A dermatomyositis esetében nem szabad elfelejtkezni a betegség tumorhoz köthető, paraneopláziás jellegéről, ezeknél az eseteknél a részletes tumorkutatás és a beteg ilyen irányú követése szem előtt tartandó.

Reméljük, hogy ezek az összefoglalók hasznosnak bizonyulnak minden bőrgyógyász számára, aki veszi a fáradságot és elolvassa őket. A szerzők abban a reményben írták a dolgozatokat, hogy azok olvasótáboruk széles lesz.

Prof. dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna

A cutan lupus erythematosus bőr vagy szisztémás autoimmun betegség?

Cutaneous lupus erythematosus, skin or systemic autoimmune disease?

HIDVÉGI BERNADETT DR., KIRÁLY ZSÓFIA DR., MARSCHALKÓ MÁRTA DR.
Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a cutan lupus erythematosus különböző klinikai formáit és azok prognosztikai jelentőségét mutatják be, külön érintve a ritkábban előforduló alcsoportokat. A specifikus bőrtünetek mellett ismertetik a szisztémás lupus erythematosusban észlelhető nem specifikus bőrtüneteket is. Összefoglalják a legújabb diagnosztikus kritériumrendszereket és a terápiás lehetőségeket, az európai irányelv alapján.

Kulcsszavak:

cutan lupus erythematosus – szisztémás lupus erythematosus – SLE diagnosztikus kritériumrendszer

SUMMARY

The authors present the different clinical forms of cutaneous lupus erythematosus and their prognostic relevance, along with discussion of the uncommon subtypes of the disease. Furthermore, in addition to the lupus specific cutaneous symptoms, the nonspecific cutaneous manifestations are also reviewed. The newest diagnostic criterias and the EDF therapeutic guideline are summarized.

Key words:

cutaneous lupus erythematosus – systemic lupus erythematosus – SLE diagnostic criteria

A cutan lupus erythematosus (CLE) egy krónikus gyulladásszerű betegség extracutan autoimmunitás nélkül vagy azzal együtt, melynek előfordulása 4/100000. A bőrtünetek rendkívül sokfélék, az egyes klinikai formák diagnózisa alapvető fontosságú, mert a belszervi tünetek fennállása, a szisztémás betegség kialakulása tekintetében prognosztikai jelentőséggel bírhat. A CLE bármely formájának diagnózisakor ki kell zárni a szisztémás lupus erythematosus (SLE) fennállását.

A CLE osztályozása

A Gilliam által megalkotott osztályozás meghatározza a lupus specifikus bőrtüneteket, a klinikai tünetek és a hisztológia alapján. A jellegzetes szövettani eltérések a vacuolás degeneráció, interface dermatitis, perivascularis lymphocytás infiltráció. Az egyes klinikai formák mutathatnak ettől eltérő hisztológiai jellegzetességeket is, amelyeket az adott klinikai altípusnál ismertetünk. (1-2). A jelenleg leginkább alkalmazott ún. Düsseldorf klasszifikáció, a klinikai megjelenési forma szerint az alábbi altípusokat különbözteti meg: acut CLE (ACLE), subacut CLE (SCLE), krónikus CLE (CCLE) és intermittáló CLE (ICLE) (3) (1. táblázat).

Cutan lupus erythematosus Düsseldorf klasszifikáció

Acut cutan lupus erythematosus (ACLE)

- Lokalizált forma
- Generalizált forma

Subacut cutan lupus erythematosus (SCLE)

- Annularis forma
- Papulosquamosus forma

Krónikus cutan lupus erythematosus (CCLE)

- Discoid lupus erythematosus (DLE)
 - * Lokalizált forma
 - * Disszeminált forma
- Lupus erythematosus profundus (LEP)
- Chilblain lupus erythematosus (CHLE)

Intermittáló cutan lupus erythematosus (ICLE)

Lupus erythematosus tumidus (LET)

1. táblázat

Lupus specifikus bőrtünetek a Düsseldorf klasszifikáció szerint

A pillangó erythema és a fényérzékeny lupus dermatitis elsősorban az ACLE-t jellemzi, mely bőrtünetek megjelenése esetén kb. 80 % az esélye az SLE fennállásának vagy kialakulásának (1. ábra). Az ACLE



1. ábra

ACLE. Fényérzékeny lupus dermatitis

ritka vesiculobullosus hyperacut formája, a toxikus epidermalis necrolysis (TEN)-szerű lupus, a TEN-hez hasonló klinikai képet mutat, de hiányoznak vagy enyhék a nyálkahártyatünetek, és nincs bizonyítható gyógyszerprovokáció (4). Az interface dermatitis súlyossága miatt következik be az epidermis necrosis, a hámleválás, és a basalmembrán károsodás.

A SCLE-t 1979-ben Gilliam és Sontheimer írta le, mely CLE formák 15%-át képviseli (5). Magyarországon végzett retrospektív vizsgálatok is ismertek (6-7). A kaukázusi rasszban gyakoribb előfordulást mutat, míg az afroamerikaiak körében ritkább. Jellegetes HLA A1, B8, DR3 haplotípust mutat, illetve jellemző a TNF- α 308A polymorfizmus, és a C2-, C4-, C1q deficiencia is (5). Klinikailag annularis, papulosquamosus és vesiculobullosus formái ismertek (2. ábra). Fény-



2. ábra

Vesiculobullosus SCLE

lokalizációban a nyakon, mellkason, háton, karokon, kézháton erythemás annularis vagy polyciklikus centralisan feltisztuló, széli részük felé terjedő hámló plakkok vagy psoriasiform papulák, plakkok jelentkeznek, a bőrléziók hegesedés nélkül, hypopigmentációval, vitiligoszerűen gyógyulnak. Az SCLE bőrtünetei tekintetében a DLE-hez hasonló validált kritériumrendszer jelenleg nem áll rendelkezésre, ugyanakkor a gyógyszer provokációra irányuló vizsgálatok standardizálása érdekében elindultak az ezt célzó munkák (8). Az utóbbi időben több tanulmány látott napvilágot a gyógyszer provokálta SCLE tekintetében. Különböző publikációk szerint a legtöbb gyógyszer indukció a terbinafin, TNF- α inhibitorok, antiepileptikumok, és protonpumpa gátlók csoportjából kerül ki (9). Egy másik vizsgálatban protonpumpa gátlók, thiazid diuretikumok, gomba ellenes készítmények, kemoterápiás szerek, sztatinok, és az antiepileptikumok okoztak döntően SCLE-t (10). A monoklonális antitest provokálta csoportból a checkpoint inhibitorok és a TNF- α gátlók provokáltak a gyógyszerhasználat mértékéhez képest legnagyobb arányban SCLE-t (8). Kiemelendő ugyanakkor, hogy a gyógyszer indukálta és a spontán formák elkülönítése klinikailag nehézséget jelent. Egy újabb vizsgálat, amelyben 262 betegből 67 eset mutatott gyógyszer provokációt, a két csoport különbségeit elemezte (11). A vizsgálat szerint az idősebb kor, a több szisztémás tünet, és a szövettanilag gyakrabban mutatkozó leukocytoclastikus vasculitis jellemző a gyógyszer provokálta formákban, míg az ún. idiopathiásban jellemzőbb a mucin és basalis membrán mentén létrejövő granularis IgM lerakódás. Az SCLE-t 48%-ban az SLE részeként észleljük és az esetek 10%-ban alakul ki súlyos központi idegrendszeri vagy veseérintettség (12).

A CCLE formák közül a leggyakoribb a diszoid lupus erythematosus (DLE). Az afroamerikaiakban nagyobb prevalenciát mutat, mint a kaukázusi rasszban, a férfi: női arány 1:3-5, mely jelentősen eltér az SLE-ben tapasztalható nagyfokú női dominanciától. Klinikailag fénylokalizációban erythemás, beszűrt, teleangiectasiával, és hyperkeratosisal fedett plakkok jellemzik, hegeképződéssel, heges alopeciával (3. ábra). A lokalizált formákban az arc, a nyak, a fül és a fejbőr érintettsége jellemző, míg a disszeminált variánsban a törzson, végtagokon is előfordulhatnak bőrtünetek, ez utóbbiban egyéb laboratórium, belszervi eltérésekkel társulhat. Egy legújabb klasszifikációs rendszerben a morfológia, hisztopathológia és lokalizáció által meghatározott kritériumok alapján a diagnózis egyszerűen felállítható (13) (2. táblázat). Differenciáldiagnosztikailag a rosaceától, seborrhoeas dermatitistől, psoriasistól, actinikus keratosisától és basaliomától kell elkülöníteni. A lokalizált formájában 5%, disszeminált formájában 20% az SLE kialakulásának valószínűsége. A DLE mellett a CCLE csoportba tartozik a lupus erythematosus profundus (Kaposi-Irgang kór), a chilblain lupus erythematosus, és a hypertrophiás/verrucosus lupus erythematosus (3).



3. ábra
DLE, heges alopecia



4. ábra
Lupus erythematosus profundus okozta heges behúzódságok az arcon

DLE Delphi kritériumok		
Morfológia	Hisztopathológia	Lokalizáció
<ul style="list-style-type: none"> • Livid erythemás • Hegesedő atrophia • Pigmentzavar • Follikularis hyperkeratosis/dugóképződés hámlás • Heges alopecia 	<ul style="list-style-type: none"> • Interface/vakuolás dermatitis • Perivascularis és vagy a függelékek körüli lymphohistiocytás infiltrátum • Follikularis keratin dugó • Mucin depozíció • Basalmembrán megvastagodás 	<p>Fülkagyló Fej-nyak régió preferencia</p>

2. táblázat

DLE klasszifikációs kritériumok

A lupus erythematosus profundus (Kaposi-Irgang betegség) ritka klinikai forma, a lupus erythematosusos betegek 2-5%-át érinti. A klinikai képre jellemző az arcon, combon, glutealisan, és a felkaron kialakuló erythemás bőrrel fedett subcutan csomók, valamint a gyulladás következményeként létrejövő mély behúzódságok (4. ábra). A subcutan csomók felett előfordul DLE-s plakk. Szövettanilag eltérően a DLE-re típusos interface dermatitistől, elsősorban lymphocytás lobularis panniculitis, a zsírszövet hyalinos átalakulása mutatható

ki, calcifikáció ritkán jelentkezik (14). A diagnózis sokszor nehéz, az átlagos diagnosztikus késés lupus erythematosus profundus esetén 19,2 hónap, de ha nem társul hozzá DLE vagy SLE, akkor a felismerésig eltelt idő akár 29,8 hónapra is nyúlhat az irodalmi adatok szerint (15). Differenciáldiagnosztikailag a morphea profunda, és subcutan panniculitis-szerű T sejtes lymphoma elkülönítése fontos. Egyéb panniculitisek elkülönítését segíti, hogy lupus erythematosus profundus lábszáron való megjelenése ritka. A lefolyás során 10-15%-ban jellemző az SLE kialakulása.

A CCLE csoportba tartozik még a chilblain lupus erythematosus. Ebben a kórformában akrális lokalizációban (láb-, kézujjak orr, fül) livid erythemás oedemás plakkok jelentkeznek ulcerációval (5.ábra).



5. ábra

Chilblain lupus erythematosus

A kórképet hideg indukálta mikrovascularis sérülés vagy vazokonstriktió provokálja. A chilblain lupus diagnosztikus kritériumaiban major kritérium: 1, az akrális lokalizációjú bőrtünetek megjelenése hideg hatására és 2, a szövettani vagy direkt immunfluoreszcens vizsgálat alapján igazolt lupus erythematosus. Minor kritériumok: 1, az SLE/DLE tünetei, 2, a jó terápiás válasz lupus erythematosus terápiára és 3, a negatív cryoglobulin/hideg agglutinin vizsgálatok (16). A sporadikus megjelenés mellett ismert egy ritka, familiáris, autoszomális dominánsan öröklődő forma is, amely esetén a TREX1, SAMHD1 és a STING mutációit igazolták. Ezen mutációk az intracelluláris szabad DNS felismerésének folyamatában okoznak zavart és fokozott az I. típusú interferon termelődés (17). A chilblain lupus erythematosus kórformában differenciáldiagnosztikailag lupus pernio, pernio és dermatomyositis elkülönítése fontos (18). Az utóbbi időben halmozottan észleltek akrális bőrtüneteket COVID 19 betegség részeként is. SLE kialakulása chilblain lupus erythematosusban 20%-os.

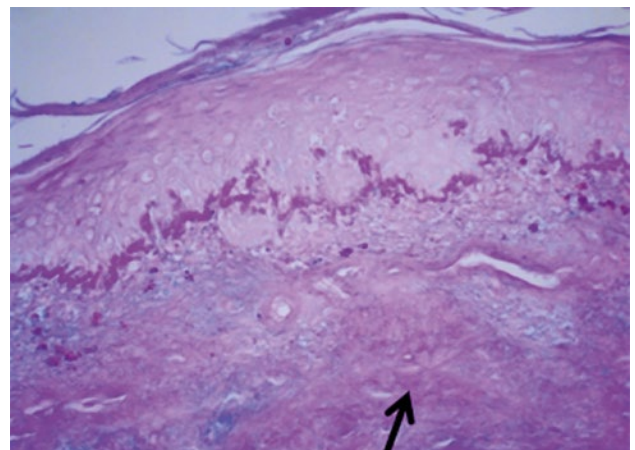
Az intermittáló lupus erythematosus formába tartozik a lupus erythematosus tumidus (LET). Ritka klinikai forma, pontos epidemiológiai adatok nem ismertek, de az EUSCLE vizsgálatban 1002 beteg vizsgálata esetén 65 LET esetet diagnosztizáltak önállóan, 41-et egyéb lupus formákkal együtt (12). Az elmúlt két évtizedben a LET-t önálló entitásnak tartják, nem sorolható be az akut vagy a krónikus csoportokba, ezért intermittáló formaként illesztették be a Düsseldorf Classifikációba (3). A kórforma jellegzetessége az extrém fényérzékenység és a mucin felhalmozódás. A bőrtünetek annularisak vagy semi-annularisak, nincsenek epidermalis eltérések, a tünetek hegesedés és pigmenteltérés nélkül regrediálnak (19) (6.a ábra). Számos klinikai és szövettani hasonlóságot mutat a retikularis erythemás mucinosissal, a polymorf fény exanthemával és Jessner-Kanof féle lymphocytás



6 a. ábra

Lupus erythematosus tumidus

infiltrátummal, egyes szerzők szerint megegyezik ez utóbbival (20). Szövettanilag szuperficialis és mély perivascularis, periadnexalis lymphocytás infiltrátum jellemzi, mucin felszaporodással, míg az epidermis intact (6 b.ábra). A CLE-ra jellegzetes eltérések hiányoznak. Egyes szerzők szerint minimális epidermalis elváltozások az esetek 52%-ában megfigyelhetők, főként a basalis vakuolás degeneráció, ami nem zárja ki a diagnózist (21). SLE kialakulása ritka, a prognózis kedvező (12).



6 b. ábra

LET szövettani képe, a jellegzetes mucin

Nyálkahártyatünetek lupus erythematosusban

Az LE minden formájában – (ACLE, CCLE, SCLE) – előfordulnak szájnálkahártya-tünetek: folt, plakk, erosio, felületes fekély formájában, elsősorban a szájpad és a bucca nyálkahártyáján. Panaszt gyakran nem okoznak, ezért nem kerülnek felismerésre, de az SLE kritériumrendszerei rendre tartalmazzák, ezért jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni. A tünetek gyulladt foltok széli terjedéssel, kifehélyesedéssel. A plakkok felszínén lichenre emlékeztető fehér rajzolattal (7. ábra). Gyakori az ajak érintettsége is. A DLE-ben egyéb nyálkahártyák is érintettek lehetnek: a conjunctiva,

orr, perianalis régió, genitalia, de leggyakrabban az ajkak és a szájnyálkahártya (22).



7. ábra
Szájpadon DLE-s plakk

Ellenanyag profil CLE-ban

A CLE egyes formáiban az ellenanyagok a basalis membránhoz kötődve antitest dependens cellularis cytotoxicitást okozva, járulnak hozzá az interface dermatitis kialakulásához. A lokalizált DLE-ben autoantitestet az esetek többségében nem lehet kimutatni. A CLE egyéb formái változatos ellenanyagprofittal rendelkeznek, melynek részletes ismertetése meghaladja e közlemény kereteit. Az ANA, RF, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La antitest pozitivitás jellemző lehet, az anti-DNS ellenanyag és az alacsony komplement szintek SLE-t valószínűsítene. Az európai multicentrikus adatbázis analízise szerint anti-SSA/Ro antitestek ACLE-ban 47.4% -ban, SCLE-ben 72.1%-ban voltak kimutathatók. Anti-SSB/La antitestek az ACLE-ben szenvedők 27.5%-ban, míg SCLE-ben 36,2 %-ban voltak jelen a betegek szérumában (12).

Az SLE diagnózis felállítása

Az SLE diagnózisának felállítását kritériumrendszer segíti. A korábbi SLICC és a jelenlegi 2019-es EULAR/ACR klasszifikációban a lupus specifikus bőrtünetek, a szájnyálkahártya tünetek és alopecia egyaránt hangsúlyt kapnak. A két kritériumrendszer összehasonlítását a bőrtünetek tekintetében a 3. táblázat tartalmazza. Lényeges eltérés, hogy az akut és krónikus CL több formája is kikerült a kritériumok közül. A 2019-es EULAR/ACR klasszifikáció esetén az ANA (titer $\geq 1:80$) pozitivitása, mint belépőkritérium után, 10 különálló doméنت kell értékelni, a pontszámítás súlyozással történik, a doménekben előforduló legnagyobb pontszámot lehet csak beszámítani. Tíz vagy annál több pont esetén mondható ki az SLE diagnózisa. Az egyes kritériumok csak akkor értékelhetők, ha az eltérésre az SLE a lehető legjobb magyarázat. Kiemelendő, hogy új klinikai kritériumot képez a nem infekciós eredetű láz. A jelen kritériumrendszer az előzőnél jobb szenzitivitást és specificitást biztosít (23) (4. táblázat).

Az SLE nem specifikus bőrtünetei

Az esetek többségében az SLE-ben észlelt, rendkívül változatos, nem specifikus bőrtünetek rövid ismertetésétől nem tudunk eltekinteni.

A livedo reticularis és lábszárfekély elsősorban az antifoszfolipid szindrómával társult esetekben jellemző. Gyakori a Raynaud jelenség, az alopeciák különböző formái, az ún. lupus haj. Az urticaria és urticaria vasculitis, valamint az erythema multiforme (Rowell szindróma) mellett, a körömtünetek is jellemzők, mint például a gyakrabban látott periungualis erythema, vagy a ritkábban előforduló calcinosis, bullosus léziók és az anetoderma. A nem specifikus bőrtünetek közül talán legnagyobb jelentőségű a lupus vasculitis. A vasculitisek legutóbbi klasszifikációja a lupus vasculitist szisztémás betegségekhez társuló vasculitisként kategorizálja. Ugyanakkor a folyamat összetettségét jelzi, hogy az immun komplex kísérvasculitis és a hypocomplementaemiás urticaria vasculitis formáknál is említésre kerül a lupus vasculitis (24-25). Az SLE-ben megjelenő lupus vasculitis leggyakoribb formája a cutan lupus vasculitis, a belszervi manifesztáció jóval ritkább. Érintheti a gastrointestinális traktust, a központi és perifériás idegrendszert, vesét, tüdőt, retinát, melyek rendkívül súlyos kimenetelűek is lehetnek. A vasculitis SLE-ben általában nagyobb betegségaktivitással jár (26-28). Habár a lupus vasculitis heterogén megjelenésű, leggyakrabban kísérvasculitis formájában jelentkezik palpálható purpurákkal, ujjbegy érintettséggel. A közepes erek vasculitise ritkább, amennyiben a bőrt érinti ischaemiás tünetekkel ulcusokkal jelentkezik, de leggyakoribb előfordulása a mononeuritis multiplex. Nagyér vasculitis megjelenése SLE-ben rendkívül ritka (29).

A CLE kezelése, terápiás irányelv alapján

A cutan lupus erythematosus kezelésére az Európai Dermatológiai Forum S2 irányelv áll rendelkezésre (30). Minden esetben szükséges a szisztematizáció kizárása az érvényben lévő kritériumrendszer segítségével. Amennyiben az SLE diagnózisa felállítható, és a betegség aktív, a szervi manifesztációknak megfelelő célzott kezelés szükséges, a társszakmák (nephrológus, pulmonológus, hematológus, reumatológus, neurológus, szemész) bevonásával. Különösen fontos a súlyos központi idegrendszeri manifesztációk, a hemolitikus anaemia, a lupus nephritis és a vasculitis esetében az azonnali megfelelő centrumba irányítás.

A patomechanizmusban részt vevő környezeti tényezők közül, az UV-fény keratinocita autoantigén expressziót és az apoptózist fokozza. A dohányzás a neutrophileket aktiválva, neutrophil extracellularis csapda képződéshez vezet, míg a gyógyszerek a fényérzékenyítés és az immunreguláció megváltoztatásával provokálhatnak lupus erythematosust. Az UV direkt sejtkárosító hatásával indítja be a mechanizmust, míg a dohányzás a proinflammatorikus folyamatok támogatásával rontja

SLICC kritériumrendszer	EULAR/ACR kritériumrendszer		
Akut cutan lupus /pillangó erythema (kivéve: ha pillangó erythema discoid plakk)	Mucocutan domén		
• Bullosus lupus	• Nem heges alopecia	2	
• TEN-like lupus	• Nyálkahártya fekély	2	
• Maculopapulosus lupus kiütés	• Subacut cutan vagy • Discoid lupus	4	• annularis vagy psoriasiform fény lokalizációban • livid erythemás tünetek, atrophíával hegesedéssel, pigmenteltéréssel, follicularis hyperkeratosis, heges alopeciával
• Photosensitiv lupus kiütés	• Akut cutan lupus	6	pillangó erythema, generalizált maculopapulosus kiütés
vagy Subacut cutan lupus annularis/polyciklikus vagy psoriasiform, nem hegesedik, pigmenteltéréssel vagy teleangiectasiával regrediál			
Krónikus cutan lupus lokálizált (nyak feletti régió) vagy generalizált			
• Discoid lupus • Hypertrophiás lupus • Lupus panniculitis • Nyálkahártya lupus • Lupus tumidus • Chilblain lupus • Discoid lupus/Lichen planus overlap			
Nyálkahártya fekély szájpada, bucca, nyelv, nasalis			
Nem heges alopecia (a haj diffúz elvékonyodása, letöredezése)			

3. táblázat

SLICC és 2019-es EULAR/ACR klasszifikáció összehasonlítása a mucocutan tünetek szerint

a betegség lefolyását (31-32). A CLE prevenciójában tehát a fizikai és kémiai fényvédelem (UVA és UVB) a legfontosabb, valamint a dohányzás és provokáló gyógyszerek elhagyása. Az immunválasz aktiválódásában mind a veleszületett, mind az adaptív immunválasz részt vesz. Elsősorban az I. típusú interferonok szerepe kiemelendő, a bőrben egy cytotoxikus, hámréteg ellen irányuló gyulladás alakul ki a dermoepithelialis junctio mentén, vacuolás degenerációval, keratinocytá pusztulással (33). A fenti folyamat gátlására első vonalban, lokálizált esetben, lokális kortikoszteroid, calcineurin inhibitor, chloroquin/hydroxichloroquin adható. Súlyos, kiterjedt formában, a hydroxichloroquin/chloroquin mellé szisztémás kortikoszteroid adása merül fel. A fenti kezelés kiegészíthető tovább quinacrinnal, amely azonban hazánkban nem elérhető. A hydroxichloroquin maximum 5

mg/tskg/nap, a chloroquin max: 2,3 mg/tskg/nap dózisban adható. Az ismert mellékhatásokra, mint retinopathia, és kardialis mellékhatások, fokozott figyelmet kell fordítani. Második vonalban methotrexate, maximum 20 mg/hét dózisban, vagy szelektált betegcsoportban isotretinoin, acitretin: 0,2-1 mg/kg/nap dózisban (hyperkeratotikus forma), harmadik vonalban pedig mycophenolate mofetil 2x500 mg/nap, - maximum 3 g dózisban kísérhető meg (30).

A 2005-ben létrehozott Cutan Lupus Area and Severity Index a betegség aktivitásának és károsodásának meghatározására szolgáló validált skála, amely a bőr és a nyálkahártya tünetek kiterjedését, a pigmenteltérést és az alopecia kialakulását veszi figyelembe (34). 2010-ben a skála újraértékelésre került a RECLASI elnevezéssel

(35). Az EUSCLE egy meghatározott kérdőív használatát javasolja a klinikai tünetek felmérésére az epidemiológiai adatgyűjtésre és a terápiás guidelineok kifejlesztésére (36).

A pathomechanizmus jobb megértése új terápiás alternatívák előtt nyitott utat. A cutan lupus kezelésére 3-as fázisú vizsgálatok zajlanak, belimumabbal,

ustekinumabbal, anifrolumabbal. A secukinumabbal, JAK-gátlókkal és tirozin kináz gátlókkal kapcsolatos vizsgálatok jelenleg 2-es fázisban tartanak, melyek esetében terápiás robbanás várható (37).

Belépési kritérium			
Antinukleáris antitest (ANA) \geq 1:80 titernél Hep-2 sejtek vagy ekvivalens pozitív teszt			
↓			
Ha hiányzik, SLE kizárható Ha jelen van, akkor további kritérium alkalmazandó			
↓			
További kritériumok Amennyiben nem magyarázható SLE-vel, ne vegye figyelembe a kritériumot! Egy kritérium előfordulásához legalább egy alkalom elégséges. Az SLE klasszifikációhoz legalább egy klinikai kritérium és \geq 10 pont kell. Minden domén esetén csak a legmagasabb pontszámú kritérium számítandó az össz pontszámhoz*.			
Klinikai domének és kritériumok	pont	Immunológiai domének és kritériumok	pont
Konstitucionális láz	2	Antifoszfolipid antitestek Anti-cardiolipin antitest vagy anti- β 2GP1 antitest vagy lupus anticoagulans	2
Haematológiai leukopenia	3	Complement fehérjék alacsony C3 vagy alacsony C4	3
thrombocytopenia	4	alacsony C3 és alacsony C4	4
autoimmun haemolysis	4		
Neuropszichiátriai delírium	2	SLE specifikus antitestek Anti-dsDNA antitest vagy	
pszichózis	3	Anti-Smith antitest	6
konvulzió	5		
Mucocutan nem heges alopecia	2		
oralis fekély	2		
subacut cutan vagy discoid lupus	4		
acut cutan lupus	6		
Serosus pleuralis v. percardialis folyadék	5		
acut pericarditis	6		
Musculosceletalis ízületi érintettség	6		
Renalis proteinuria $>$ 0.5 g/24h	4		
renalis biopszia II. vagy V. oszt. lupus nephritis	8		
renalis biopszia III. vagy IV. oszt. lupus nephritis	10		
Össz pontszám:			
↓			
SLE igazolt 10 vagy efeletti pontnál, amennyiben a belépési kritérium teljesül			

*Az azonos domainen belül további kritériumokat nem kell számolni.

4. táblázat

Az SLE 2019-es EULAR/ACR diagnosztikus kritériumrendszer

IRODALOM

1. Gilliam J.N., Sontheimer R.D.: Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* (1981) 4, 471-475.
2. Sontheimer R.D.: The lexicon of cutaneous lupus erythematosus - a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus.* (1997) 6(2), 84-95.
3. Kuhn A., Lehmann P., Ruzicka T.: Cutaneous lupus erythematosus. Berlin: Springer Verlag; (2004) 53-58.
4. Hidvégi B., Marschalkó M., Kiss D. és mtsai: Toxikus epidermalis nekrolízis-szerű lupus erythematosus. Differenciáldiagnosztikai problémák. Két esetünk elemzése. *BVSZ.* (2015) 91, 40-44.
5. Sontheimer R.D.: Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev.* (2005) 4(5), 253-263.
6. Marschalkó M., Dobozy E., Daróczy J. és mtsai: Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Orv Hetil.* (1989) 130(49), 2623-2628.
7. Husz S., Kiss M., Korom I. és mtsai: Subacute cutaneous lupus erythematosus. Retrospektív tanulmány. *BVSZ.* (2006) 82(2), 74-77.
8. Chrissy B., Yifan C., Rachel H. és mtsai: Systematic review: monoclonal antibody-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Drugs R D.* (2020) 20(4), 319-330.
9. Grönhagen C.M., Fored C.M., Linder M. és mtsai: Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* (2012) 167, 296-305.
10. Laurinaviciene R., Sandtholdt H.L., Bygum A.: Drug induced cutaneous lupus erythematosus. 88 new cases. *Eur J Dermatol.* (2017) 27, 28-33.
11. Guicciardi F., Atzori L., Marzano V.A.: Are there distinct clinical and pathological features distinguishing idiopathic from drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus? A European retrospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 81(2), 403-411.
12. Biazar C., Sigges J., Patsinakidis N. és mtsai: Cutaneous lupus erythematosus: First multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev.* (2013) 12(3), 444-454.
13. Elmann S.A., Joyce C., Nyberg F. és mtsai: Development of classification criteria for discoid lupus erythematosus: Results of a Delphi exercise. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 77, 261-267.
14. Javier F., Amaro G.: Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin.* (2008) 26, 453-463.
15. Lauren K.R., Villa-Ruiz C., Kelly L. és mtsai: Clinical characteristics of lupus erythematosus panniculitis/profundus: a retrospective review of 61 patients. *JAMA Dermatology.* (2020) 156, 1264-1265.
16. Su W.P., Perniciaro C., Rogers R.S., és mtsai: Chilblain lupus erythematosus (lupus perniosis): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis.* (1994) 54, 395-399.
17. Cuili Y., Qiyuan L.i., Jihong X.: Familial chilblain lupus due to a novel mutation in TREX1 associated with Aicardi-Goutières syndrome. *Pediatric Rheumatology.* (2020) 18, 32.
18. Patel S., Faddy H.: Chilblain lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* (2013)
19. Nikolaos P., Ocko K., Bernhard F.G. és mtsai: Lupus erythematosus tumidus: clinical perspectives. *Clin Cosmetol Invest Dermatol.* (2019) 12, 707-719.
20. Kim I.S., Kim B.R., Youn S.W.: Differentiation of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin from various chronic cutaneous lupus erythematosus subtypes by quantitative computer-aided image analysis. *Dermatology.* (2016) 232(1), 57-63.
21. Rodriguez-Caruncho C., Bielsa I., Fernández-Figueras M.T., és mtsai: Lupus erythematosus tumidus: a clinical and histological study of 25 cases. *Lupus.* (2015) 24(7), 751-755.
22. Menzies S., O'Shea F., Galvin S., és mtsai: Oral manifestations of lupus. *Ir J Med Sci.* (2018) 187(1), 91-93.
23. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. és mtsai: 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* (2019) 78(9), 1151-1159.
24. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. és mtsai: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* (2013) 65, 1-11.
25. Cord H.S., Bernhard Z., Ko-Ron C. és mtsai: Nomenclature of cutaneous vasculitis. *Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum.* (2018) 70, 171-184.
26. Ramos-Casals M., Nardi N., Lagrutta M. és mtsai: Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Medicine.* (2006) 85, 95-104.
27. Kallas R., Goldman D., A Petri M.: Cutaneous vasculitis in SLE. *Lupus Sci Med.* (2020) 7 e000411.
28. Calle-Botero E., Abril A.: Lupus vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* (2020) 22(71), 1-7.
29. Grönhagen C.M., Gunnarsson I., Svenungsson E. és mtsai: Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* (2010) 19(10), 1187-1194.
30. Kuhn A., Aberer E., Bata-Csörgő Z. és mtsai: S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *JEADV.* (2017) 31, 389-404.
31. Foering K., Chang A.Y., Piette E.W., és mtsai: Characterization of clinical photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 69(2), 205-213.
32. Piette E.W., Foering K.P., Chang A.Y., és mtsai: Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* (2012) 148(3), 317-322.
33. Wenzel J.: Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* (2019) 15(9), 519-532.
34. Albrecht J., Taylor L., Berlin J.A. és mtsai: The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* (2005) 125, 889-894.
35. Kuhn A., Meuth A.M., Bein D., és mtsai: Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* (2010) 163, 83-92.
36. Kuhn A., Kuehn E., Meuth A.M. és mtsai: Development of a Core Set Questionnaire by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev.* (2009) 8, 702-712.
37. Alicia J., Matthew D.V.: Cutaneous lupus erythematosus. Current and future-directed therapy. *Yale J Biol Med.* (2020) 93, 81-95.

Érkezett: 2021.05.10.

Közlésre elfogadva: 2021.05.14.

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 fejt 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 scleroderma – 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 hipertónia (PAH). Jellemző immunszelológiai eltérése az anticentromer antitest pozitivitás. Ebbe a csoportba sorolják a CREST szindrómát és a bőrérítettséggel 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 bőréríttség gyorsan progrediál, elsősorban a törzset, az arcot és a végtagok proximális részét érinti. Általánosságban gyors progresszió jellemzi, magas morbiditással és mortalitással jár. Jellemző 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 hosszú távon 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
Míndkét 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 proximalis interphalangealis ízületől proximálisan)	4
Ujjbegy léziók (a magasabb érték számít)	Ujjbegy fekélyek	2
	Ujjbegy hegek	3
Teleangiectasia	-	2
Abnormális körömsánc kapillárisok	-	2
Pulmonalis artériás hipertonia és / vagy intersticiális tüdőbetegség (maximum 2 pont)	Pulmonalis artériás hipertonia	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 hipertonia 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 felszínükön elhelyezkedő sebek kialakulásában az ismétlődő mechanikai traumának, valamint a bőr feszülésének van szerepe. Kialakulhatnak továbbá ulcusok a calcinosis fedő bőrfelszínükön is. Az SSc-hez társuló ulcusok nagyon lassan gyógyulnak. Egy szövődésmenyes ischaemiás fekély gyógyulása átlagosan 76,2 napot vesz igénybe (12). A szövődésmenyes 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 (%)	Bőrirritettség	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/Sc1	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 hypertonia, GAVE-gastricus antralis vascularis ectasia, GI-gastrointestinalum, 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 digitális 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 sebhygiénével 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 proximális 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 egyéneknél hajtúszerű kapilláris hurkok figyelhetők meg szabályos elrendezésben. 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 figyelhetőek meg. Az óriás kapillárisok homogéneen 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). AzILD az SSc betegek 80%-át érinti, a diffúz formában előfordulása még gyakoribb, lefolyása azonban nem minden betegben mutat progressziót (21). A szisztémás szklerózishoz társulóILD diagnosztikájának és kezelésének ajánlásait egy 2020-as európai állásfoglalásban fogalmazták 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 szövődmény, 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 sicca tünetek, a szájnýtás korlátozottsága okoz panaszt. A nyelőcső érintettsége csökkent motilitásban, GERD-ben nyilvánul meg, szövődménye 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 izomérintettség

Szisztémás szklerózisban myalgia és arthralgia az esetek 60%-ban fordul elő. Arthritis az esetek 10%-ban jelentkezik és szisztémás szklerózis-rheumatoid arthritis overlap syndrome 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 prostanoidok, 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	
Bőrérintettség	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, vérvkép, 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 bosenan az új digitális fekélyek számát csökkenti, ugyanakkor a meglévő fekélyek gyógyulására nincsen hatással (34). A bosenan adása tehát az új digitális fekélyek számának csökkentése érdekében javasolt azokban a betegekben, akiknél nagy számú ujjbegy 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 bosenan, 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).

Bőrérntettség

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 bőrérntettség 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 bőrérntettség kezelésére (41).

Más vizsgálatokban az intersticiális tüdőbetegséggel párhuzamosan a bőrérntettségre 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).

Tüdőérntettség

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 intracellularis 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

képezt 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 halálzási 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 stimulator. 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 gyulladáshoz 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 forszírozott 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) paramétereiből 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 altípustól 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 jelentkeznek 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 arcaszimmetriát 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 behúzódtan 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 fényterápiára. A terápia elkezdése előtt figyelembe kell venni az LS súlyosságát és kiterjedését. Limitált formákban elegendő lehet a lokális vagy a fénykezelés. A lineáris és mély formák szisztémás kezelést igényelnek. A juvenilis lineáris LS szövődményeként 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 (felnöttek: 15mg/hét, gyermekek: 0,3mg/ttkg/hét) kezelést. Valamennyi felnőtt és 9 gyermek tünetei szignifikáns

LS altípusa	Differenciáldiagnózis
Limitált LS (morphea) - kezdeti gyulladásoz fázis	Lichen sclerosus* Erythema chronicum migrans Cutan mastocytosis Granuloma annulare Mycosis fungoides Gyógyszer-indukálta reakció Krónikus irradációs 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 atrophiaival	Acrodermatitis chronica atrophicans* Lipodystrophia Lichen sclerosus Hegesedés
Limitált LS (morphea) – késői stádium szklerózissal	Necrobiosis lipidica Praetibialis myxoedema
Generalizált LS	Szisztémás szklerózis* Kevert kötőszöveti betegség Pseudoscleroderma Scleroedema adutorum (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 betegekben 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, egyedül 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 gyulladáscsökkentő 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.

Fizioterápia Fizioterápiával kapcsolatos klinikai vizsgálatok LS-ban nincsenek. Ennek ellenére a fizioterápia a multimodularis kezelési koncepció fontos részét képezi LS-ban, különösen a lineáris, generalizált, mély és kevert formákban. Alkalmazása nem javasolt a betegség aktív gyulladással járó stádiumában. A szklerotikus stádiumban nyirokmasszázs és masszázssal alkalmazható. A klinikai gyakorlatban a fizioterápia 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 epiphysiodese mérlegelendő a végtagkülönbség korrigálására tapasztalt gyermekorthopaediai konzultációt követően. Plasztikai sebészeti beavatkozásokra lehet szükség lineáris 'en coup de sabre' LS-ban vagy progresszív faciális 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 faciális 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 faciális 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 musculosceletalis 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 masszázis 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. Gyermekrekurrencia kockázata magasabb, különösen a lineáris és kevert formák esetében. Ezeknél a betegekénél az extrakután érintettség magas aránya miatt multidiszciplináris (bőrgyógyászat és reumatológia) gondozás javasolt.

IRODALOM

1. Chiffrot 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 AL.: 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. Roustit 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., Tapon 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. Hoyles 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., Jhreis 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-Beaumont 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. Zulfan 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., Moizadeh 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 morphea 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.

A dermatomyositis klinikai tünettana és differenciáldiagnosztikai nehézségei

Clinical manifestation of dermatomyositis and difficulties in its differential diagnosis

KINYÓ ÁGNES DR., HANYECZ ANITA DR., GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A dermatomyositis (DM) az idiopathiás inflammatorikus myopathiák közé tartozó betegség izomgyengeséggel és karakterisztikus bőrtünetekkel. Bár a típusos, a végtagok proximális részére lokalizálódó izomgyengeség az esetek nagy részében megtalálható, a betegek jelentős hányadában a bőrtünetek hónapokkal megelőzhetik az izmok gyulladását, és 40%-ban kizárólag csak bőrtünetek jelentkeznek a kór lefolyása során. Mivel a dermatomyositis felismerése izomtünetek nélkül kifejezett differenciáldiagnosztikai nehézségeket okozhat, a beteget észlelő bőrgyógyásznak fontos szerepe van a betegség korai felismerésében és a megfelelő terápia elkezdésében.

Kulcsszavak:

dermatomyositis – differenciáldiagnózis –
myositis specifikus antitest

SUMMARY

Dermatomyositis (DM) is an idiopathic inflammatory myopathy with muscle weakness and specific cutaneous findings. The proximal weakness of the limb muscles is present in the majority of the patients, in a proportion of them however the muscle inflammation is preceded by the skin symptoms with several months, and in 40%, skin symptoms are the only manifestations of the disease. While, there may have many difficulties in differential diagnosis of DM without myositis, dermatologists have a major role in the early recognition of the disorder and in the initiation of the proper therapy.

Key words:

dermatomyositis – differential diagnosis –
myositis specific antibody

Az idiopathiás inflammatorikus myositisek heterogén, több szervrendszert érintő autoimmun betegségek, melyekre jellemző a proximális végtagizmok krónikus, progresszív jellegű szimmetrikus gyengesége. A háttérben multifaktoriális okok, genetikai tényezők illetve környezeti faktorok is szerepet játszanak. 4 altípust különböztetünk meg, a dermatomyositist (DM), a polymyositist (PM), a nekrotizáló autoimmun myositist és a zárványtestes myositist (1). Bőrgyógyászati szempontból a dermatomyositisnek van kiemelt jelentősége, és bár ritka betegségről van szó, a betegség differenciáldiagnózisa sok esetben okoz problémát, és késlelteti a diagnózist, ezért mindenképp figyelmet igényel. A betegség bármely életkorban kialakulhat, a juvenilis gyerekkori forma esetében inkább genetikai tényezők, míg a „klasszikus” felnőttkori formánál gyógyszeres eredet, hormonális hatás és az esetek csaknem felében paraneoplasztikus eredet figyelhető meg, és ez utóbbi az a tényező, amely a mihamarabbi felismerést sürgeti.

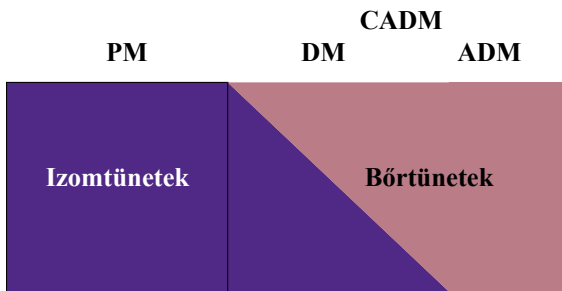
Klinikai kép

Az izomtünetek és bőrtünetek változatos arányban jelennek meg minden egyes betegnél, és ez alapján elkülönítünk izomtünet nélküli (amyopathiás DM) vagy minimális izomtünettel járó dermatomyositiseket (clinically amyopathic dermatomyositis, CADM), melyeknél elsősorban a bőrtünetek dominálnak, és az izomtünetek vagy hiányoznak, vagy klinikailag alig észlelhetőek (1. ábra) (2). A bőrtünetek felismerése ezekben az esetekben különösen lényeges, mert a larvált vagy hiányzó izomérintettség miatt a beteg akár hetekig-hónapokig részesülhet nem megfelelő terápiaiban.

Izomtünetek

A végtagok proximális izomzatának gyengesége nehézséget okoz a mindennapokban, tárgyak felemelésénél, a karok váll fölé emelésénél, vagy lépcsőre, buszra való fellépésnél. A szem és mimikai izmok megkíméltek,

Levelező szerző: Kinyó Ágnes dr.
e-mail cím: kinyoagnes@gmail.com



PM: polymyositis
DM: dermatomyositis
ADM: amyopathiás DM
CADM: klinikailag amyopathiás DM

1. ábra

A dermatomyositis és polymyositis, mint betegség spektrum szemléltetése, az izomtűnetekkel nem járó dermatomyositis formák feltűntetésével (2)

azonban a nyelőcső felső harmadában lévő harántcsíkolt izmok érintettsége miatt nyelési nehezítettség, a bordaközi izmok gyengesége miatt akár légzési nehezítettség is előfordulhat. A nyelési nehezítettség, és a következményes aspiráció igen veszélyes, és a DM okozta halálozás egyik fő rizikófaktora.

Karakterisztikus bőrtűnetek

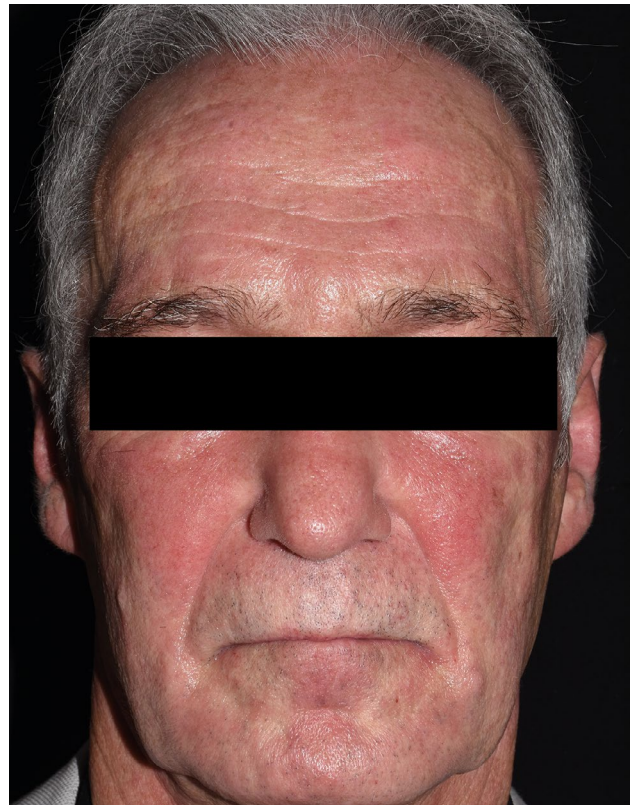
A heliotrop rash, vagyis a szemek körüli erythemás vagy livid elszíneződés DM-re specifikus tünet, a kézháton a kisizületek felett elhelyezkedő lencsényi erythemás Gottron-papulákkal együtt (2. ábra). Az arcon



2. ábra

A kéz kisizületei felett jelentkező színesgombostűfejnyi-lencsényi erythemás papulák és periungualis teleangiectasia egy 67 éves dermatomyositises nőbetegnél (a PTE Bőrklinika anyagából)

a lilás, livides makulák, plakkok nem csak a szemek körül, hanem diffúzan is megjelenhetnek, mely rosaceához, illetve seborrhoeás dermatitishez hasonlíthat (3. ábra). Ugyancsak egyedi tünet a csipők két oldalán látható, tenyérszerű, livid erythemás plakk, melyet pisztolytáska vagy Holster-tünetként emlegetnek (4. ábra). A sálerythema kialakulásában az UV-sugárzás provokáló szerepe is felmerül, a nyakon és a hát, vagy mellkas felső részén megjelenő erythema a dekoltázs területén sokszor V-alakú, és a fentiek miatt nehéz megkülönböztetni a fotokontakt vagy kontakt dermatitistől (5.,6. ábra). A körömágy körül kialakuló tágult kapillárisok nem



3. ábra

Diffúz, rosaceához hasonló erythema az orcákon és a homlokon a 71 éves dermatomyositises férfibetegnél. A bőrtűnetek jelentkezését követően fél évvel alakultak ki izomtűnetek (a PTE Bőrklinika anyagából)

csak DM-ben láthatók, viszont a betegek nagy részénél megfigyelhetők jellegzetes kísérő bőrtűnetként. A livedo reticularis (5. ábra), az alopecia a poikiloderma szintén nem specifikus bőrtűnetek, de az esetek egy részében megjelennek kísérő jelenségként. A bőr kalcifikációja felnőttekben is megfigyelhető, de a gyermekkori eseteknél jóval gyakoribb. Bármennyire is karakterisztikusnak tűnnek a tünetek a diagnózis megszületését követően, a betegség differenciáldiagnózisa során nagyon sok esetben merül fel kezdetben kontakt dermatitis, fotokontakt dermatitis, rosacea, seborrhoeás dermatitis, SCLÉ vagy SLE, de akár psoriasis is.



4. ábra

Holster-jel vagyis pisztolytáska-tünet, a csípő felett megjelenő livid erythemás plakk egy 67 éves dermatomyositises nőbetegnél (a PTE Bőrklinika anyagából)

Extramuskuláris tünetek

A specifikus izom- és bőrtüneteken kívül a nemspecifikus általános tünetekről, mint a levertség, fáradékonyosság, rossz közérzet, fogyás, hőemelkedés, vagy láz a betegek nagy része beszámol, az esetek kis részében ízületi fájdalom is jelentkezhet. A nyelési nehezítettség, reflux, a bélrendszer diszmotilitása 15-50%-ban fordul elő, míg a légúti tünetek 10-40%-ban jelenhetnek meg, dyspnoe, atelectasia, hypoxia, aspirációs pneumumonia vagy interstitialis tüdőbetegség formájában, és a mortalitásnak leggyakrabban ezek az okai. Az ízületi és tüdőérintettség főleg anti-szintetáz szindrómában gyakoribb. A kardiális érintettség ritka, de ingerképzesi- és vezetési zavarok, myocarditis, pericarditis, pangásos szívelégtelenség és cor pulmonale is jelentkezhet.

Diagnosztika

A jellegzetes klinikai képen kívül a legtöbbször szükség van a diagnózis megerősítésére, melyhez rutin laboratóriumi vizsgálat, myositis-specifikus antitestek szerológiai vizsgálata, elektromyogramm és a bőr és az izom szövettani vizsgálata nyújthat segítséget (3).

A rutin laboratóriumi vizsgálat során DM-ben a kreatin-kináz (CK) érték 5-50-szeresére is emelkedhet, de a kezelés elkezdését követően gyors csökkenést mutat. A laktát-dehidrogenáz (LDH) emelkedése nem olyan specifikus



5. ábra

A törzsön többtenyényi, livid, teleangiektatikus plakkok mellett kirajzolódó livedo reticularis egy 68 éves dermatomyositises nőbetegnél (a PTE Bőrklinika anyagából)

DM-re, mint a magas CK érték, ez a kezelés során lassabb normalizálódást mutat. A GOT, GPT izoenzimek nem csak a májban, hanem az izmokban is szerepet játszanak, ezért ezek szintje is emelkedhet, az aldoláz érték magasabb szintjével együtt. Fontos megjegyezni, hogy normál CK és LDH érték mellett is fennállhat DM.



6. ábra

Kiterjedt, kontakt dermatitishez hasonló livid, erythemás plakkok a felső testfélen egy 69 éves dermatomyositises férfi betegnél (a PTE Bőrklinika anyagából)

Autoantitestek vizsgálata DM-ben

Az utóbbi években egyre több myositis-specifikus antitest kerül azonosításra, ezért a részletes autoimmun szerológia elvégzése a DM kivizsgálásának ma már fontos része. Az autoantitestek közül az antinukleáris antitest (ANA) pozitivitás 50-90%-ban, a rheuma faktor (RF) pozitivitás 10%-ban fordulhat elő. A myositisekhez kapcsolódóan elkülönítünk myositis-specifikus autoantitesteket (MSA), ezek az esetek 30%-ában detektálhatók (2). Egy adott betegben egyféle MSA van jelen, és a betegség lefolyása során mindig ugyanaz mutatható ki, ilyen az anti-MDA5, az anti-Mi2, az anti-TIF-1 vagy anti-NXP-2. Gyakran hónapokkal a myositis aktiválódása előtt megjelennek, és a szérum szintjük korrelál a betegség aktivitásával. A myositis-asszociált autoantitestek (MAA) nem csak myopathiákban, de egyéb szisztémás autoimmun betegségekben (szisztémás lupus erythematosus, scleroderma) és overlap szindrómákban is kimutathatók, mint pl. az anti-PM-Scl, anti-Ku, vagy anti-Ro52.

Az elektromyogram kiértékelése során három jellegzetes eltérés látható, mely myopathiára utal: kis amplitúdójú, polifázisos hullámok, magas frekvenciájú tüskék és spontán fibrilláció, pozitív meredek hullámokkal.

Izombiopszia

Szövetteni vizsgálatra a m. biceps brachii-ból vagy a m. quadriceps femoris-ból érdemes mintát venni. A normál hematoxilin-eozin festés során mononuclearis sejtes beszűrődés látható perivascularisan, perimysialisan és a fascia körül, phagocytosissal, nekrozissal, az izomrostok degenerációjával és regenerációjával, a krónikus fázisban pedig kötőszövet felszaporodással. Az immunfluoreszcens vizsgálat során elsősorban a perimysiumban látható gyulladásosejtes beszűrődés, CD4+ T-sejtekkel, plasmacytoid dendritikus sejtekkel, makrofágokkal és B-sejtekkel (1,3).

A bőr szövettani vizsgálat DM-ben

A normál hematoxilin-eozin festés során nincs DM-re specifikus elváltozás, többnyire interface dermatitisnek megfelelő kép látható, az epidermisz bazális rétegében kifejezett vakuoláris degeneráció, az epidermisz mérsékelt atrófiájával és a dermiszben perivaszkuláris limfociták infiltrációjával. Esetenként a dermiszben mucin depozíció is megfigyelhető. Immunfluoreszcens festéssel IgM, IgG és C3 immundepozitumok láthatóak a DEJ mentén, helyenként cytotoid testekkel a dermisz felső részében, mely hasonló lehet a lupuszban látott képhez, azonban a festődés intenzitása többnyire gyengébb. Gyakran a klinikai kép alapján is felmerül lupushoz társuló bőrtünet, valamint a hematoxilin-eozin festés során látott vakuoláris degeneráció és a mucin depozíció is ezt erősítheti, a DEJ mentén látott granularis pozitivitással együtt, így ez csak tovább nehezíti a betegség pontos elkülönítését, és a korrekt diagnózis időbeni felállítását.

Pathomechanizmus

Bár a betegség pontos pathomechanizmusa nem tisztázott, a kórkép kialakulásában szerepet játszó folyamatok egy része már ismert. A korai aktivációs fázisban az izmokat ellátó kapillárisok falában a komplementek által képzett membránkárosító komplex (C5b-9 MAC) alkot depozitumokat, mely az endothelialis sejtek károsodásához, majd nekrozishoz, ischémiás károsodáshoz és az izomrostok destrukciójához vezet, míg a többi kapillárisban tágulat alakul ki az ischémia kompenzálására (1). A MAC hatására proinflammatorikus citokinek szabadulnak fel, adhéziós molekulák jelennek meg az endothelialis sejteken, majd gyulladásosejtek, B-sejtek, CD4+ T-sejtek és plasmacytoid dendritikus sejtek beáramlása történik a perimysialis és endomysialis területekre. Az adaptív immunitás mellett a veleszületett immunitásnak is szerepe van, az I. típusú interferon-indukálta fehérjék vagy a retinsav-indukálta gén I révén, mely a perifasciális gyulladás további felerősödéséhez vezet az β -interferon és az MHC I. osztály révén.

Triggerelő faktorok

A felnőttkori DM esetében mindig gondolni kell paraneoplasziára, mint lehetséges kiváltó tényezőre. Bár a nemzetközi adatok 9-32%-ban számolnak be paraneoplasziáról, a PTE Bőrklínikán tapasztalt saját adatok ennél jóval nagyobb arányt mutatnak (4,5). Emlő carcinoma, ovarium carcinoma, tüdőtumorkok, gastrointestinalis tumorok és hematológiai betegségek egyaránt előfordulhatnak a háttérben, ezért a tumorkutatás majdhogyanem olyan fontos, mint a szokványos diagnosztikai lépések a betegség kivizsgálása során. A részletes tumorkeresés nem csak a diagnózis időpontjában, hanem a betegség kialakulását követően is rendszeresen szükséges, mivel a DM akár évekkel is megelőzheti a daganatos betegség klinikai manifestációját. A provokáló tényezők közül a statinok, a zolendronsav és a checkpoint-inhibitorok szerepét több tanulmány is megerősítette. A hormonális hatás szerepe a terhességi DM esetek kapcsán igazolódott. Az utóbbi időben felmerült a szervezetbe beültetett implantátumok, különösen a szilikon triggerelő hatása. Bár az ok-okozati összefüggés néhány szórványos eset kapcsán merült fel, tekintve a jelenlegi trendeket és a növekvő keresletet, elképzelhető, hogy a szilikon implantátumok és az autoimmun betegségek közötti összefüggésekről hamarosan több adat áll majd rendelkezésünkre.

Terápia

A DM kezelésében a gyakran beigazolódott paraneoplasztikus eredet miatt elsődleges a tumor megfelelő kezelése, illetve egyéb provokáló tényező (pl. gyógyszer) eliminálása. Ezt követően a legfontosabb az akut izomkárosodás megállítása. Mivel krónikus betegségről beszélünk, hosszabb távon a relapszusok megelőzése, az ízületi kontraktúrák kialakulásának megelőzése és az

életminőség javítása a másodlagos cél. Az akut károsodás során az izmok degenerációja történik, amelyet gyulladás kísér, tehát a terápia egyik célja a gyulladás csökkentése. Azonban az izomrostok nekrozisát követően nagyon fontos az izmok újraképzése, a regeneráció, erre azonban csak gyulladásmentes környezetben van lehetőség. Elsővonalbeli terápia a kortikoszteroidok adása, 1-2 mg/ttkg dózisban az izomerő és a CK érték rendeződéséig (1,4,5). Ez általában 4-8 hetet vesz igénybe, a dózist később havonta 5-10 mg-mal érdemes csökkenteni. Szteroidspórolásra kiegészítő immunszuppresszáns kezelésként azathioprin, metotrexát, ciklosporin vagy mycophenolat adható. Amennyiben a beteg nem reagál a fenti kezelésekre, intravénás immunglobulin (IVIG) adása jön szóba (2g/kg összdózist 2-5 nap alatt több dózissal elosztva). Bár néhány eset közlése történt rituximabbal, TNF α -gátlók adásával DM-ben, de átfogó tanulmányok, részben a betegség ritkasága miatt, eddig nem állnak rendelkezésre. A CK érték normalizálódását követően javasolt elkezdni a rendszeres gyógytornáztatást, és szükség esetén egyéb fizioterápiás kezeléseket, mely az izmok regenerációjában és a beteg életminőségének javításában létfontosságú.

Bár a DM ritka betegség, a gyorsan kialakuló súlyos állapot, a regurgitáció veszélye és a gyakori paraneoplasztikus eredet miatt nagyon fontos a betegség korai felismerése, ezért kiemelt szerepe van a diagnózis

felállításában a bőrgyógyászoknak, akik sokszor elsőként észlelik a pácienseket, a sokszor nem is annyira specifikus bőrtünetekkel. A szokványos terápiákra nem reagáló, esetleg nagy kiterjedésű, leggyakrabban kontakt dermatitisznek, fotokontakt dermatitisznek imponáló bőrtünetek hátterében mindenképp gondoljunk a dermatomyositis lehetőségére, és a beteg minél gyorsabb, célzott kivizsgálására.

IRODALOM

1. *Dalakas M.C.*: Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* (2015) 372, 1734-1747.
2. *Sato M., Tanaka S., Ceribelli A., és mtsai*: A Comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2017) 52, 1–19.
3. *Miller M.L., Amato A.A., Vleugels R.A.*: Diagnosis and differential diagnosis of dermatomyositis and polymyositis in adults. (2021) Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>
4. *Nagy-Vincze M., Bodoki L., Griger Z., és mtsai*: Epidemiológiai adatok idiopathiás inflammatorikus myopathiákban Magyarországon. *Orv Hetil.* (2014) 155(41), 1643-1646.
5. *Dankó K.*: Idiopathiás inflammatoricus myopathiák. (2017) Available from: <http://www.orfi.hu/uploads/dokumentumok/Eloadasok4/018%20Danko%202017tanfolyamBP.pdf>

Érkezett: 2021.04.30.

Közlésre elfogadva: 2021.05.10.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Iroda vezetője: Beja Katalin

Nyílt hozzáférés Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm.bor@semmelweis-univ.hu

Tel.: 36-1-267-4685

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Leader of the office: Katalin Beja

Internet: www.derma.hu Open access

E-mail: huderm.bor@semmelweis-univ.hu

Phone: 36-1-267-4685

Vasculitisek bőrön megjelenő formái

Vasculitis involving the skin

BELSŐ NÓRA DR., NAGY GÉZA DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR..
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A dolgozatban a szerzők összefoglalják azokat az érgyulladásal járó betegségeket, melyek a bőrt is érintik. Ezek a kórformák három nagy csoportba sorolhatók, egy része szisztémás érintettséggel együtt járó bőrt is érintő betegség, egy másik csoportban szisztémás vasculitis kizárólag a bőrt érintő formájával találkozunk és vannak a kizárólag bőrbetegséget okozó érgyulladásal járó betegségek. A dolgozatban a pontos diagnózis fontosságára, a szövettani vizsgálat jelentőségére és a pathomechanizmusban résztvevő folyamatok sokféleségére hívjuk fel a figyelmet.

Kulcsszavak:

érgyulladás – szövettani vizsgálat –
coaguláció – immunkomplex

SUMMARY

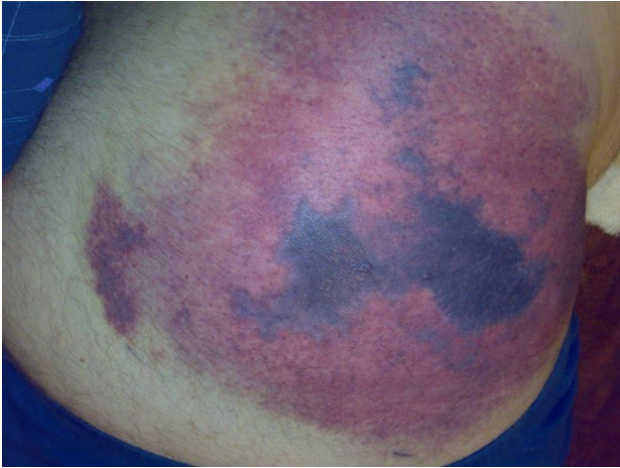
Here we summarize vasculitides involving the skin. Among cutaneous vasculitides there are three major groups, one is a systemic vasculitis with cutaneous involvement, another a systemic vasculitis with skin limited appearance, and the last group is a single organ vasculitis, that only affects the skin. We summarize the importance of the proper diagnosis in this heterogeneous group based on both clinical and histopathologic examinations, and present information on the complex underlying pathology.

Key words:

vasculitis – histopathology – coagulation –
immunocomplex

A vasculitis egy heterogén betegségecsoport, mely az erek falának gyulladásával járva több szervrendszert érinthet. A definícióban és a nevezéktanban jelenleg is a Chapel Hill-i konszenzus konferencia (CHCC) besorolása az irányadó (1). A beosztás alapját az erek mérete (kis, közepes és nagyméretű erek) és a gyulladásos érfal patológiai jellemzői határozzák meg. A felosztás figyelembe veszi a klinikai tüneteket, szervi lokalizációt, illetve a szisztémás érintettség hiányát vagy jelenlétét. Az egyes kategóriák elnevezése a betegségben domináló értípusra utal, de több betegségben mindhárom ér egyidejű érintettsége előfordulhat. Az erek a különböző szervekben más-más funkcionális, strukturális és élettani tulajdonságokat mutatnak, ez az eltérés eredményezheti a patológiás hatásra kialakuló különbségeket az erek érintettségében. A kialakuló immunválasz is variabilitást mutat. A vasculitisek szervi manifesztációjában a bőr kitüntetett szerepet játszik, és vannak vasculitisek, melyek kizárólag a bőrreket érintik. A Chapel Hill-i konszenzust a bőrvasculitisek szempontjából kiegészítő, szakértők véleményén alapuló közlemény 2018-ban jelent meg (2). Az erekben látható szövettani eltérések alapvetően irányadóak a betegség diagnosztikájában, ugyanakkor itt is számos átfedés lehet az egyes betegségeken (3). A klinikai tünetek sem eléggé specifikusak, a klasszikus palpálható purpura szepszisben, egyéb vaso-occlusive betegségben

is tünet lehet. A szövettani vizsgálat nagyon korai elváltozásból és megfelelően mélyen vett mintából kell történjen ahhoz, hogy a diagnózis pontosításában segítsen. Fontos kiemelni, hogy a vasculitisek betegségecsoport egy spektrum, melyben az immunfolyamatok mellett fontos szerepet játszik a véralvadási kaszkád elemeinek aktiválódása, és az „itis”, azaz gyulladás mellett a fokozott trombotikus hatások az érendothel elzáródásához, nekrozishoz is vezethetnek. Szepszis kapcsán a palpabilis purpurák kialakulásában mind a patogén direkt endothel inváziója, mind antigén-antitest komplex kialakulása, mind immuntrombózis is megfigyelhető. A gyulladást és a véralvadást nem tekinthetjük különálló folyamatoknak, a kettő közötti intenzív kapcsolat elengedhetetlen mind a fertőzésre, mind az egyéb szöveti sérülésekre adott optimális reakció kialakításában (4). A gyulladás indukálta thrombosis nem csak az autoimmun betegségekre jellemző, de fontos tényező más vasculitisekben is (5). A terápia szempontjából nagyon lényeges kérdés annak eldöntése, hogy kell-e és ha igen, milyen módon beavatkozni a gyulladást kísérő koagulációs zavarokba. Generalizáltan jelentkező (purpura fulminans) vagy lokalizáltan kialakuló, de nagy kiterjedésű bevérzések, purpurák a bőrön (1. ábra) koagulációs zavarra utalnak. Ilyenkor friss fagyasztott plazma adásával meg lehet előzni kiterjedt nekrozis kialakulását (2. ábra). A bőrön jelentkező



1. ábra

A beteg bőrén kialakult Syncumar necrosisra emlékeztető bőrelváltozás

vasculitis kivizsgálásában a szövettani vizsgálat mellett a fertőzések, a gyógyszerek kiváltó szerepének tisztázása fontos, mert ezek gyakori okai lehetnek a betegségnek. A klinikai tünetek mellett a betegek kórtörténete is irányadó lehet. Szisztémás immunszuppresszív terápia



2. ábra

24 órával 2 egység FFP beadását követően az elváltozás szignifikáns javulása látható

alkalmazása a tünetek súlyosságától függően javasolt. A szisztémás steroid adása az elsőként alkalmazandó kezelés, dózist és per os vagy i.v. alkalmazását a betegség súlyossága dönti el. A diagnózis pontosítását és az egyéb szervi manifesztációk feltárását követően lehet dönteni az egyéb kezelésekről. Az autoantitestek szérumban való meghatározása a diagnosztika fontos része, anti-neutrophil antitestek (ANCA), antifoszfolipid antitestek önmagukban is meghatározzák a betegséget, emellett a társuló egyéb autoimmun betegségekre jellemző antitesteket is meg kell vizsgálni (szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren szindróma).

A bőrvasculitisek felosztása a 2018-ban megjelent konszenzus szerint alapvetően három csoportba osztható:

szisztémás vasculitis bőrtünete, szisztémás vasculitis csak bőrön megjelenő tünete (bőr-limitált vagy bőr-domináns vasculitis) és kizárólag bőrre lokalizált vasculitis (single organ vasculitis, SOV) (2).

Elsősorban a kisereket érintő vasculitisek

ANCA-asszociálta vasculitisek

Klinikailag és patológiailag három formája ismert az irodalomban: 1) granulomatosis polyangiitissel (GPA; korábbi nevén Wegener granulomatosis), 2) microscopikus polyangiitis (MPA) és 3) eosinophil granulomatosis polyangiitissel (EGPA; korábbi nevén Churg-Strauss syndroma).

Jóllehet a betegség pathomechanizmusában feltételezik a különböző neutrophil komponensekkel szemben kialakuló autoantitestek szerepét az ANCA jelenléte nem mindig kimutatható a szérumban. A cytoplazmikus ANCA a GPA esetek 95%-ban, a perinukleáris ANCA az MPA esetek 80%-ban, az EGPA esetek csupán 40%-ban mutatható ki (6,7). Két fő autoantigén a myeloperoxidáz (MPO) és a proteináz (PR3), melyek alapján a klinikai manifesztációk is elkülönülnek. Az MPO-ANCA pozitivitáshoz képest a PR3-ANCA jelenléte több szerv érintettségével, gyorsabb vesefunkció beszűküléssel, gyakoribb relapszusokkal és rosszabb prognózissal hozható összefüggésbe. Emiatt vannak, akik az MPO és PR3 ANCA vasculitis elnevezés használatát javasolják (8). A neutrophil extracelluláris csapdák (NET) alapvető szerepet játszanak az érgyulladás kialakulásában, az innate immunválasz és a hemostázis kapcsolatára itt is figyelemmel kell lenni (9). A betegség kezelését, gondozását a klinikai tünetek határozzák meg, az antitest titer változása önmagában nem irányadó a betegség aktivitásának megítélésében (10).

Mindhárom betegségre jellemző az ANCA pozitívitás mellett a kis és közepes erek nekrotizáló granulomaképződéssel járó vasculitise. A kezdeti tünetek GPA-ban jellemzően fül-orr-gégészeti panaszt okozhatnak, melyek közül az orr septum destrúciójából adódó nyeregorr ad karakterisztikus képet. Szemérintettség kapcsán scleritis, conjunctivitis ugyancsak gyakran alakul ki. A veseérintettség gyorsan progrediáló glomerulopneumonitisként nyilvánul meg, mely akár akut vagy krónikus veseelégtelenségbe torkollik, kritikussá téve a gyors diagnózis felállításának szükségességét. Magas-dózisú kortikoszteroid mellett rituximab és cyclophosphamid alkalmazása szükséges a kezelésében (11).

Az EGPA klinikumában jellemző a beteg anamnézisében szereplő asthma bronchiale, felsőlégúti érintettség, azaz eosinophil gazdag és nekrotizáló granulomatosis gyulladás a légutakban, a perifériás vérben 10%-ot meghaladó eosinophilia és a glomerulonephritis fennállásakor kimutatható ANCA asszociáció. Az American College of Rheumatology ajánlása alapján a fent említett kritériumok mellett kiemelik a neuropathiát (mono- vagy polyneuropathia), illetve a migráló

tüdőinfiltrátum jelenlétét. Pathogenezisében szerepet játszik a fokozott B sejt aktiváció és kóros ANCA termelés, a Th2 sejt útvonal és a citokin rendszer (elsősorban az IL4, 5 és 13) egyensúlyának eltolódása és a perifériásan és szövetekben jelentős eosinophilia is. A betegség kezelése függ a súlyosságától, az enyhébb esetekben elég a steroid monoterápia alkalmazása, míg súlyosabb esetekben masszív immunszuppresszió – steroid-cyclophosphamid kombinált kezelés, esetleg rituximab adása szükséges (12), újabban már célzott biológiai terápia, az IL-5 ellenes antitest, a mepolizumab is elérhető (13).

A fentebb említett kritériumok mellett gyakran kialakulhat pneumonia, arthritis, gasztrointesztinális panaszok, neuritis és glomerulitis, valamint változatos bőrtünetek. Bőrtünetek a betegek 40-50%-ban jelentkeznek, elsősorban az alsó végtagokon palpabilis purpurák és nodulusok, livedo reticularis, vesiculák, aszeptikus pustulák, urtikák, maculopapulosus erythematosus eruptivus – erythema multiforme-szerű tünetek jelentkezhetnek (14).

MPA esetében ritkábban látunk bőrtüneteket, elsősorban a súlyos pauci-immun glomerulonephritis dominál, habár klinikumában átfedések lehetnek a GPA-val. MPA-ra jellemző az MPO-ANCA pozitivitás, de nem alakul ki granulomatosus gyulladás.

Immunkomplex-asszociált vasculitisek

Cryoglobulinaemiás vasculitis során a keringésben levő immunglobulinok (Ig) vagy keverten immunglobulinok és komplement komponensek, 37°C alatti hőmérsékleten való precipitációja történik. Immunokémiai klasszifikációjuk egyben etiológiai iránymutatást is ad: 1) I-es típus (izolált monoklonális Ig; gyakran Waldenström makroglobulinaemiához, myeloma multiplexhez, egyéb lymphoproliferatív betegséghez társulva), 2) II-es típus (monoklonális IgM és polyklonális IgG; hepatitis C-hez, esetleg humán immundeficiencia-vírus infekció mellett) és 3) III-as típusú (polyklonális IgM; döntően autoimmun kórképekkel, Sjögren szindrómával, szisztémás lupus erythematosussal asszociálva). Leggyakoribb tünetek: a bőrön palpabilis purpura (esetek 90%), arthralgia (50-75%), renális érintettség (30-60%) és neuropathia (17-60%) (15). A diagnózis alapja a cryoglobulin kimutatása. Terápiája individualizáltan választandó, a társbetegségek és azok súlyossága alapján.

IgA vasculitisek (korábban „Henoch-Schönlein purpura”). Az IgA vasculitisnek két formáját különböztethetjük meg: cutan-limitált és szisztémás forma cutan komponenssel. A szisztémás tünetek elsősorban a gasztrointesztinális traktust és a vesét érintik. A betegség szisztémás megjelenésére utal a neutrofil-lymfocita arány emelkedett volta (16). Mivel a vasculitis klinikai lefolyása nagyban befolyásolja az IgA kimutathatóságát a direkt immunfluoreszcenciával, fontos, hogy a mintavétel friss, 24-48 óránál nem idősebb elváltozásból történjen.

Hypocomplementaemiás vasculitis. A betegség kialakulásában keringő anti-C1q antitestek játszanak

szerepet, melyek aktiválják a komplement kaskádát. A betegség tünetei nagyon változatosak, urticaria, angioedema, tüdőérintettség, arthritis, arthralgia, uveitis és glomerulonephritis egyaránt előfordulhat (17). A laboratóriumi vizsgálat során a komplement kaskád klasszikus útvonalában szereplő komplementek (C1q, C2, C3 és C4) csökkenését láthatjuk. Lupus erythematosushoz (LE) gyakran társul, ezért társulásának kiszűrése fontos. A normocomplementaemiás urticaria vasculitis hasonló klinikai tünetekkel jár, de nem lehet anti-C1q antitesteket kimutatni, ebben az esetben nem jellemző az érfal fibrinoid necrosis és a perivascularis leukocytoclasia, jellemzőbb az intersticiális neutrophilia, a neutrophil infiltráció az epidermisben és a bőrfüggelékben is észlelhető. LE társulás itt is előfordul.

Goodpasture syndrome, azaz anti-glomerularis basal membrán (anti-GBM) betegség esetében a keringő immunkomplex-től eltérően, in situ immunkomplex kialakulása jellemző. Az antitest a tüdőben és a vesében található basal membrán IV-es típusú kollagént ellen irányul, ezáltal adva a kórkép jellegzetességét. Terápiáját a plazmapherezis képezi, mely kortikoszteroiddal, cyclophosphamiddal vagy rituximabbal kombinálható a további anti-GBM termelés megelőzése érdekében. Egyes esetekben ANCA jelenléte is kimutatható a betegségben, ilyenkor fenntartó immunszuppresszív terápiára is szükség van a relapszusok elkerülése céljából (18).

Elsősorban a közepes méretű ereket érintő vasculitisek

A polyarteritis nodosa (PAN) és a Kawasaki betegség tartozik ebbe a csoportba. A közepes erek mellett a kiserek is érintettek lehetnek. Míg Kawasaki betegségben a bőrön vasculitis nem fordul elő, addig a PAN esetén önálló, csupán a bőrre lokalizált forma is ismert (cutan polyarteritis nodosa, CPAN). Kawasaki betegségben előfordulhatnak bőrtünetek, de ezek nem vasculitises jellegűek. A Kawasaki betegséget mucocutan nyirokcsomó szindrómának is hívják (nyaki lymphadenomegalia, conjunctivitis, málnanyelv, tenyéri-talpi erythema). Manifesztációja gyermekkorban jellemző, mely során a coronáriák érintettsége kapcsán aneurysmák alakulhatnak ki, ezáltal okozva súlyosabb szövődményt. Az infekció kiváltó szerepét számtalan közlés felveti, az elmúlt évben döntően COVID-19 betegség kapcsán (19). A belszervi állapot függvényében, a terápia egyénre szabott, elsősorban intravénás immunglobulin (IVIG) adása javasolt (20). A kortikoszteroid szerepe kérdéses lehet, annak kardiovaszkuláris hatásai miatt, ugyanakkor pozitív terápiás válaszról is beszámolnak (21).

PAN-ban is jelentkezhetnek bőrtünetek, ami a kiserek érintettsége miatt alakul ki. A CPAN krónikus gyulladás, mely a bőr artériáit és arterioláit érinti. A betegség az alszáron jelentkezik, a klinikai tünetek a livedo, a macula és a subcutan csomók kifehélyesedéssel vagy anélkül. Korai elváltozásból vett bőrminta direkt immunfluoreszcens vizsgálatával C3 és IgM depozíciót lehet kimutatni (22).

Leírtak eseteket, ahol a phosphatidylserine-prothrombin komplex ellenes IgM antitestek jelenlétét lehetett kimutatni, mely a komplement kaskád aktivációját okozhatja (23). A gyulladás akut szakaszában neutrophil dominancia, endothel károsodás, endarteritis obliterans szövettani jelei észlelhetők, a krónikus gyulladásban a lymphocyták infiltrációja is megjelenik. A maculák dominálta elváltozást macular arteritis (MA) néven elkülönítik, illetve ismert a lymphocytás thrombophiliás arteritis (LTA), ezekről nem világos, hogy a CPAN spektrumát vagy külön entitást képviselnek. A betegségben a protrombotikus folyamatok jelenléte is kiemelendő. Karakterisztikus bőrtünet itt is a bokák területén megjelenő Milian-féle atrophie blanche, mely jellemzően elhúzódó lefolyást sugall. Thrombophilia irányában javasolt a betegek szűrése, melynek eredménye szükségessé teheti antikoaguláns beállítását is.

Nagyér vasculitisek

Arteritisek

Takayasu vasculitis és az óriássejtes vasculitis szövettanilag elkülöníthetetlen artitisek, melyeket granulomatosus gyulladás jellemez. Lokalizációjuk az aorta és/vagy annak főágaira limitálódik, ugyanakkor ritkán az artéria renális érintettségéről is beszámolnak. Az óriássejtes vasculitis vagy korábbi nevén „arteritis temporalis” a Takayasu vasculitissel szemben az idősebb korosztályban (50 év felett) jelentkezik. Az általános tünetek mellett a klinikumot a gyulladt érszakasz lokalizációja határozza meg. Jellemző az érintett érben a pulzus hiánya, claudicatio (végtagi érintettségben), collapsus, migrén-jellegű fejfájás, tinnitus és szemészeti panaszok (diplopia, homályos látás, akut vakság) jelentkezhetnek az érintett ér lokalizációjának megfelelően. Említésre méltó a varicella-zoster vírussal való asszociáció, mely egy a *Gilden és mtsai* által végzett vizsgálatban az arteria temporalis biopsziák 74%-ában kimutatható volt (24). Figyelembe véve a granulomatosus jelleget, felmerül annak lehetősége, hogy patogén eredetű antigén felelős a gyulladás fenntartásáért, melyet az immunrendszer nem képes eliminálni. Takayasu vasculitis az aortát és annak nagyobb ágait érinti és általában a fiatalabb korosztályban (50 év alatt) fordul elő.

Szisztémás betegségekhez társuló bőrvasculitisek

Rheumatoid arthritisben, SLE-ben, Sjögren szindrómában, dermatomyositisben és szisztémás sclerosisban gyakran tapasztalható a bőrön vasculitis megjelenése. Ezek általában immunkomplex vasculitisek, neutrophil dominálta infiltrációval (leukocytoclastikus vasculitis), melyek postkapilláris venulákat, kis és közepes artériákat érinthetnek. A gyulladás indukálta thrombosis gyakran fordul elő (5).

Változó méretű ereket érintő vasculitisek

Ide tartozik a Behcet betegség és a Cogan szindróma, mindkettőt kísérheti bőrvasculitis. Cogan szindrómában aortitis, aorta aneurysma, aorta és mitrális valvulitis jellemző, a bőrön a kiserek gyulladása ritkán, de előfordulhat. A Behcet betegség bőrre lokalizált, limitált formája is ismert, a kisereket érintő leukocytoclastikus gyulladás a jellemző. Thrombosis, thrombophlebitis szintén kialakulhat. A bipoláris apták mellett szemészeti, ízületi, gasztrointesztinális és központi idegrendszerei panaszok jellemzik a szisztémás betegséget. A bőrön erythaema nodosum-szerű tünetek is előfordulhatnak, ilyenkor macrophag infiltráció jellemzi az elváltozást (25).

Kizárólag bőrön megjelenő vasculitisek („single organ vasculitis”)

Ide sorolhatók a kután IgM/IgG vasculitisek, általában leukocytoclastikus kísér vasculitisek, melyek a postkapilláris venulákat érintik és melyeknél nem lehet szisztémás érintettséget kimutatni. A noduláris vasculitisek (erythaema nodosum, erythaema induratum Bazin) lobuláris panniculitisek, a zsírszövetben futó ereket érintő gyulladás, melyek kiváltásában bakteriális antigéneknek tulajdonítanak szerepet és melyek neutrophil, granulomatosus vagy lymphocytás infiltrációt mutathatnak. Az erythaema elevatum et diutinum egy neutrophil dermatosis, mely kezdetben főleg a postkapilláris venulákat érintő leukocytoclastikus vasculitis, plasma sejtek, esetleg eosinophil sejtek, valamint immun depozitumok mutathatók ki a szövettani vizsgálattal. Monoklonális gammopathia, autoimmun betegség vagy infekció állhat a háttérben. A granuloma faciale az arcra lokalizálódó forma. Az utóbbi időben IgG4-hez kapcsolt betegségnek gondolják (26). A Waldenström hypergammaglobulinaemiás purpura a kiserek maculosus vasculitise, rekuráló hirtelen kialakuló haemorrhagiás maculák kialakulása jellemző általában az alsó végtagokon.

Megbeszélés

A vasculitisek klinikai megjelenése a bőrön nagyon hasonló tüneteket mutathat és különösen a vasculopathiáktól való elkülönítés bizonyos esetekben nehéz. A szövettani vizsgálat a pontos pathomechanizmusról csak akkor ad valós képet, ha friss az elváltozás, amit vizsgálunk. A leukocytoclastikus vasculitis egy szövettani diagnózis, ami mögött különböző betegségek állhatnak. Az ér gyulladása számos esetben együtt jár a haemosztázis megváltozásával, thrombosis kialakulásával. A végtagok érintettsége, azon belül is a tünetek retiform mintázata az immunkomplex patológiai szerepét sugallja. Livedo reticularisban (cutis marmorata), a hideg hatására a dermális artériák konstriktója révén a postkapilláris venulák dilatálódnak, így vénás pangás alakul ki, ez adja

a bőrön a karakterisztikus hálószerű mintázatot. A pangás miatt a keringés nemcsak az immunkomplex depozícióra válik ideálissá a venulákban, hanem a prokoagulációs folyamatok propagációjára is. Így láthatunk valamelyest eltérő mintázatú, patológiás livedo reticularist (livedo racemosa) vasculitisekben és koagulopathiával járó betegségekben egyaránt (pl.: antifoszfolipid szindróma) is. A vasculitisek kapcsán, mint minden endothel károsodással járó folyamatnál, a klinikusnak szem előtt kell kísérnie a véralvadási státuszt is, a bevezetett terápiát annak megfelelően kell revideálni. Az innate immunitás és a hemosztázis közötti szoros kapcsolat az elmúlt években egyre inkább bizonyított. Infekciók kapcsán az immunkomplex képződésen túl a fertőző ágens direkt endothel inváziója, a patogén antigén inadekvát eliminációja meghatározhatja a kialakuló vasculitisek predilekciós helyeit is. Erre példa a syphilisben kialakuló aortitis, mely kizárólag az aorta arcusra lokalizálódik, ami összefügghet azzal, hogy az erek tunica mediáját alkotó simaizomsejtek fejlődése az aorta különböző szakaszain más, ami szöveti specificitást eredményez (27). A vasculitis és vasculopathia szoros kapcsolatára világít rá a jelenleg egyetlen ismert monogénes vasculitis szindróma, az adenosin deamináz 2 deficiencia (Deficiency of Adenosine Deaminase 2, DADA2) (28). A tünetek a livedo reticularistól a periarteritis nodosáig terjednek, ischaemiás, haemorrhagiás stroke jellemző. A vasculitises tünetek több szervet érinthetnek. A betegség hátterében a monociták abnormális differenciációját fontosnak tartják. A klinikai tünetek mellett a bőrtünetek karakteres jegyeinek ismerete és a bőrelváltozás szövettani vizsgálata alapvetően fontos a vasculitisek diagnosztikájában, ami a bőrgyógyászok, bőrpárológusok szerepét, felelősségét hangsúlyozza ebben a betegcsoportban.

IRODALOM

- Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. és mtsai.: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* (2013) 65, 1–11.
- Sunderkötter C.H., Zelger B., Chen K.R. és mtsai.: Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol.* (2018) 70, 171-184.
- Carlson J.A.: The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology.* (2010) 56, 3-23.
- Foley J.H., Conway E.M.: Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circ Res.* (2016) 118, 1392-1408.
- Emmi G., Silvestri E., Squatrito D. és mtsai.: Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J.* (2015) 13, 15-25.
- Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U. és mtsai.: Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* (2005) 52, 2926–2935.
- Falk R.J., Jennette J.C.: Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies with Specificity for Myeloperoxidase in Patients with Systemic Vasculitis and Idiopathic Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis. *N Engl J Med.* (1988) 318, 1651–1657.
- Lionaki S., Blyth E.R., Hogan S.L. és mtsai.: Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* (2012) 64, 3452–3462.
- Söderberg D., Segelmark M.: Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* (2016) 7, 256.
- Fijolek J., Wiatr E.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies – their role in pathogenesis, diagnosis and treatment monitoring of ANCA-associated vasculitis. *Cent Eur J Immunol.* (2020) 45, 218–227.
- Lally L., Spiera R.: Current Therapies for ANCA-Associated Vasculitis. *Annu Rev Med.* (2015) 66, 227–240.
- Moosig F., Holle J.: Current treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Z Rheumatol.* (2019) 78, 333-338.
- Faverio P., Bonaiti G.: Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Ther Clin Risk Manag.* (2018) 14, 385–396.
- Marzano A.V., Raimondo M. G.: Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2017) 53, 428–438.
- Silva F., Pinto C., Barbosa A. és mtsai.: New insights in cryoglobulinemic vasculitis. *J Autoimmun.* (2019) 105, 102313.
- Nagy G.R., Kemény L., Bata-Csörgő Z.: Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a biomarker for predicting systemic involvement in adult IgA vasculitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) 31, 1033–1037.
- Jara L.J., Navarro C., Medina G. és mtsai.: Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* (2009) 11, 410–415.
- Prendecki M., Pusey C.: Plasma exchange in anti-glomerular basement membrane disease. *Presse Med.* (2019) 48, 328–337.
- Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. és mtsai.: An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* (2020) 395, 1771–1778.
- Oates-Whitehead R.M., Baumer J.H., Haines L. és mtsai.: Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* (2003) 4, 004000.
- Wardle A.J., Connolly G.M., Seager M.J., és mtsai.: Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* (2017) 1, CD011188.
- Criado P.R., Marques G.F., Morita T.C.A.B., és mtsai.: Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: Report of 22 cases and literature review. *Autoimmun Rev.* (2016) 15, 558–563.
- Kawakami T., Yamazaki M., Mizoguchi M., és mtsai.: High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res.* (2007) 57, 1507–1513.

24. *Gilden D., White T., Khmeleva N. és mtsai.*: Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. (2015) *84*, 1948–1955.
25. *Kim B., LeBoit P.E.*: Histopathologic features of erythema nodosum–like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol*. (2000) *22*, 379-390.
26. *Kavand S., Lehman J.S., Gibson L.E.*: Granuloma Faciale and Erythema Elevatum Diutinum in Relation to Immunoglobulin G4-Related Disease: An Appraisal of 32 Cases. *Am J Clin Pathol*. (2016) *145*, 401-406.
27. *Majesky M.W.*: Developmental Basis of Vascular Smooth Muscle Diversity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (2007) *27*, 1248–1258.
28. *Meys I., Aksentjevich I.*: Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol*. (2018) *38*, 569-578.

Érkezett: 2021.04.27.

Közlésre elfogadva: 2021.05.04.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.

Vitiligo

Vitiligo

VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.¹, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹

Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék²

ÖSSZEFOGLALÁS

A vitiligo átlagos prevalenciája 0,5% és 1 % közötti a populációban, a leggyakoribb szerzett depigmentációs rendellenesség. A hypopigmentált maculák a melanocyták pusztulása következtében jönnek létre. Etiológiája továbbra sem teljesen tisztázott, multifaktoriális körkép. Poligénes öröklődésű, a genetikai fogékonyságot támasztja alá a családi halmozódás (15-30%). A nem-immunológiai és az immunológiai faktorok komplex kölcsönhatása kulcsfontosságú a betegség kialakulása során. Az utóbbi évek intenzív kutatásainak köszönhetően világossá vált, hogy a melanocytákon kívül egyéb sejtek is részt vesznek patogenezisében, mint a keratinocyták, fibroblastok, a természetes ölősejtek (natural killer (NK) cells), valamint a veleszületett immunrendszer további sejtjei. A T-lymphocyták egy speciális csoportja, a szöveti rezidens memória T-sejtek is meghatározó szerepet töltenek be a betegség kialakulásában és kiújulásában. A kezelés célja a progresszió megállítása, a repigmentáció elérése, azonban ez az esetek 40 %-ában nem tartós.

SUMMARY

The prevalence of vitiligo is between 0.5% and 1% in the population, the most common acquired depigmentation disorder. Hypopigmented macules are formed as a result of melanocyte death. Its etiology is still not fully elucidated, it is a multifactorial disease. Polygenic type genetic susceptibility is supported by familial accumulation (15-30%). The complex interaction of non-immunological and immunological factors is key during the development of the disease. Due to intensive research in recent years, it has become clear that cells other than melanocytes, such as keratinocytes, fibroblasts, natural killer (NK) cells, and other cells of the innate immune system are involved in its pathogenesis. Furthermore, a special group of T lymphocytes, the tissue-resident memory T cells, play a key role also in the development and recurrence of the disease. The aim of the treatment is to stop progression, to achieve repigmentation, which is transient in 40% of cases.

Kulcsszavak:

vitiligo – melanocyta – autoimmunitás – repigmentáció – depigmentáció

Key words:

vitiligo – melanocyte – autoimmunity – repigmentation – depigmentation

Epidemiológia

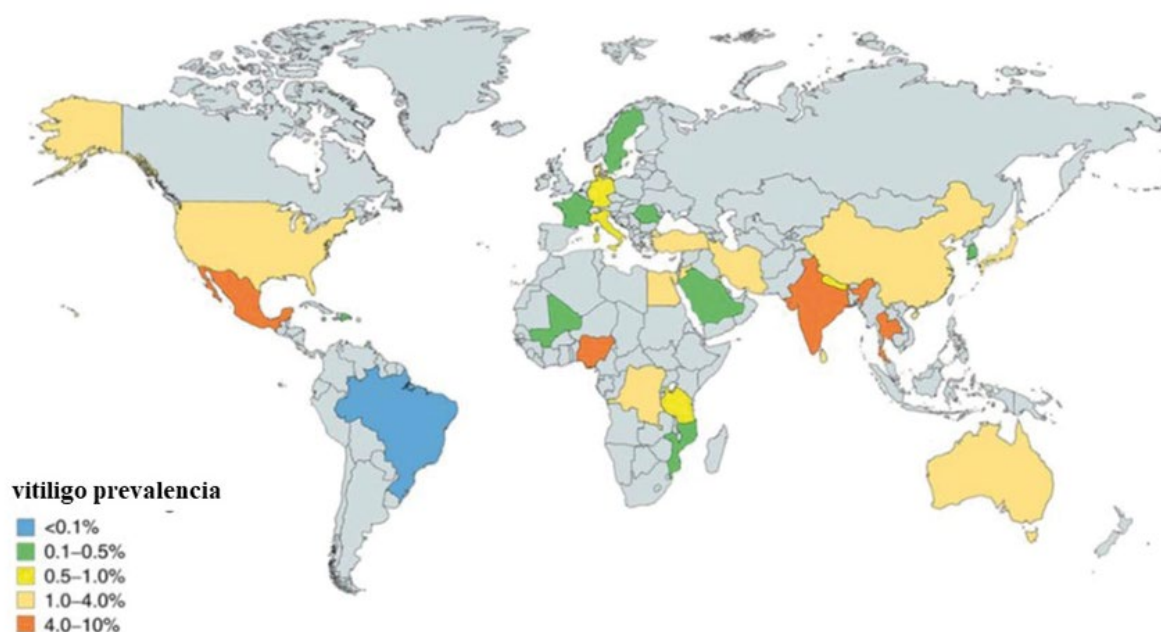
A vitiligo a leggyakoribb depigmentációval járó bőrbetegség, 1964 és 2017 között publikált adatok szerint globális prevalenciája ~0.06-8.8% közé tehető. (1-5) Férfiakat és nőket egyforma arányban érint. (3) A legmagasabb prevalencia értékeket Indiában (8.8%), Mexikóban (2.6-4%) és Japánban ($\geq 1.68\%$) közölték (1,2,4,5,6) (1. ábra). Gyermekeken, fiatalokon és időseken egyaránt kialakulhat. Az átlagéletkor a betegség kezdetekor Kínában 37.6 év (5-79 éves korig) (7), Pakisztánban 27.02 év (5.5 hónapos kortól 82 éves korig) (8), Mexikóban pedig 26.4 év (7 hónapos kortól 74 éves korig) (9). Ugyanakkor a legmagasabb incidenciát gyermekkorban, valamint fiatal felnőttkorban mérték, 10-30 éves korig tartó csúccsal (10).

Klinikai megjelenés, klasszifikáció

Az éles határú, különböző alakú depigmentált makulák főleg az arcon, kézhátakon, mellbimbókon, axillákban, köldökben, a sacralis, inguinalis és anogenitális régiókban jelentkeznek. Két fő típusát különítjük el, a nem szegmentális és a szegmentális vitiligot, amelyek klinikai megjelenésükben, prognózisukban és terápiára adott válaszkészségükben is különböznek egymástól.

Nem szegmentális vitiligo

A fokális, mucosalis, arcofacialis, generalizált, univerzális, kevert és egyéb ritka vitiligo variánsokat soroljuk ezen csoportba (11,12,13,14) (1. táblázat) (2. ábra).



1. ábra

Vitiligo prevalenciája világszerte. A szürke területekről nincs adat. (Said-Fernandez SL után, módosítva)
(Said-Fernandez SL, Sanchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA és mtsai: Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. Exp Ther Med. (2021) Apr;21(4), 312)

fokális	egy, vagy néhány depigmentált folt a generalizált forma kezdeti megjelenéseként is felfogható két éven át stabil marad
mucosalis	több, mint egy depigmentált folt a szájnyálkahártyán és/vagy a genitális nyálkahártyán
acrofacialis	főleg az arcrá és a végtagok distalis részére lokalizálódik
generalizált	kiterjedten a test bármely részén
univerzális	a testfelszín több, mint 80 %-át érintő vitiligo
kevert	szegmentális és nem szegmentális vitiligo keverten
„lip-tip”	ujjak distalis részén, arcon periorificialisan Dél-Ázsiában gyakori

1. táblázat

Nem szegmentális vitiligo formái

Szegmentális vitiligo

Ritkább, mint a nem szegmentális vitiligo, általában gyermekkorban kezdődik. Kevésbé jellemző a társulása autoimmun betegségekkel. Gyorsan progrediál, a kezelésre adott válaszkészsége rosszabb. Általában soliter, esetleg multiplex, szegmentális lokalizációjú, társulhat leukotrichiával (13,14,15) (3. ábra).

Etiológia, patogenezis

Multifaktoriális, poligénes öröklődésű kórkép, a genetikai predispozícióra utal a családi halmozódás

(15-30 %) (16). Gyakori a társulása egyéb autoimmun betegségekkel, mint az autoimmun thyreoiditis, I. típusú diabetes mellitus, coeliakia, alopecia areata. Patogenezisében a nem-immunológiai és az immunológiai faktorok komplex kölcsönhatása, párhuzamos jelenléte alakítja ki a betegséget egy genetikai fogékonyság talaján.

Nem-immunológiai faktorok

A háttérben meghatározó a genetikai hajlam, a melanocyták intrinsic abnormalitása, amely érzékenyebb teszi őket az oxidatív stressz okozta károsodásokra, majd ezt követi az immunrendszer aktivációja, és a festékesjtek



2. ábra

Nem szegmentális vitiligo

(Forrás: DEKK Bőrgyógyászati Klinika fotógyűjteménye)



3. ábra

Szegmentális vitiligo

(Forrás: DEKK Bőrgyógyászati Klinika fotógyűjteménye)

pusztulása. A festékes sejtek intrinsic abnormalitásai között az alábbi eltéréseket figyelték meg: megváltozott növekedési karakterisztika és proliferációs képesség (17), dilatált endoplazmatikus retikulum, ennek megfelelően károsodott fehérje feldolgozás (18), megnagyobbodott sejttest, zömökebb dentritek (19), alacsonyabb oxigén fogyasztás, sérült mitokondriális komplex, megváltozott lipid és metabolit profil, emelkedett reaktív oxigén intermedier mennyiség (20), autofágiára való képtelenség (21).

Strukturális változások, mint a stratum spinosum megvastagodása és a csökkent melanocytá sejttség a basalis sejt sorban megfigyelhető a non-lézionális vitiligós bőrben is (22).

A lézionális bőrből izolált keratinocyták jellegzetes eltéréseket mutatnak in vitro sejt kultúrákban. (23) Megváltozik a keratinocytákból származó parakrin faktorok expressziója (pl. stem cell factor (SCF), basic fibroblast growth factor (bFGF), endothelin-1 (ET-1)), valamint különböző citokinek, mint IL-1, IL-6, és a tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) kifejeződése. Az SCF alacsonyabb szintje és a TNF- α , IL-6 emelkedett expressziója negatívan befolyásolja a melanogenezist. (24,25,26) A reaktív oxigén intermedierek (ROS) termelődése a lézionális bőrben ezt

követően az adaptív immunválasz inicializálásához vezet, különösen CD8+ T-sejtek aktivációjához.

A vitiligós léziók fibroblastjai is mutatnak eltéréseket, mint nagyobb sejt méret, emelkedett ROS, és a stressz-indukált p53 szintjének up-regulációja (4. ábra).

A lézionális és nem lézionális bőrben megfigyelt dermális eltéréseknek köszönhetően csökkent a melanocytákban az E-kadherin adhéziós molekulák expressziója (27). Ez a membrana basalistól való leválásukat eredményezi, mely elősegíti a programozott sejthalál egy formáját, az anoikist.

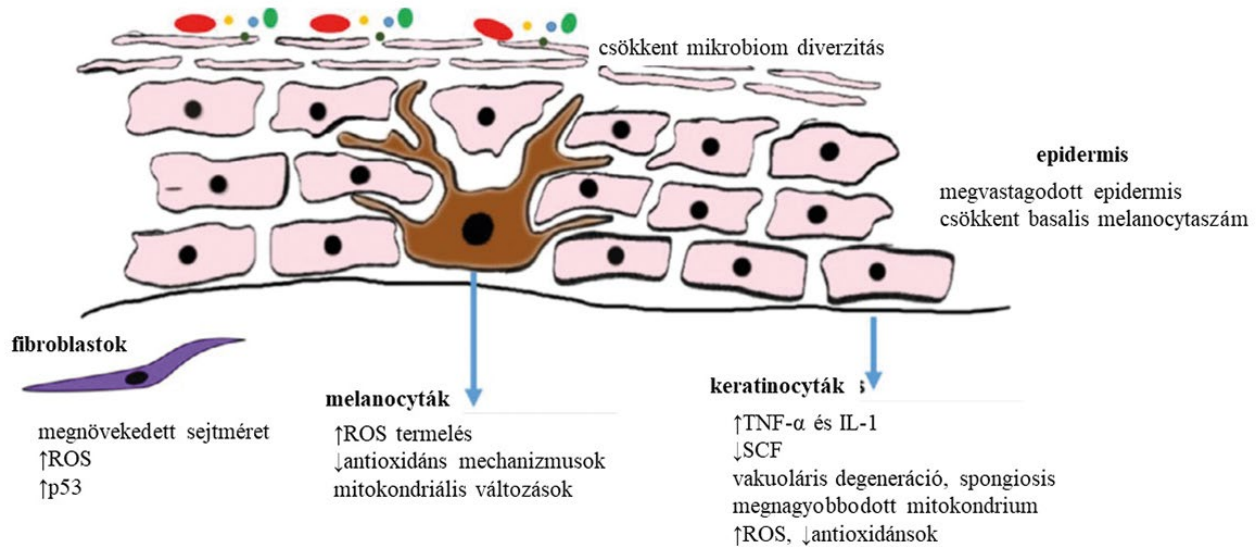
Mindezen nem immunológiai faktorok mintegy alapot szolgáltatnak az immunológiai „szerepelőknek” a betegség kialakulásához, komplex interakciójuk, együttes jelenlétük kulcsfontosságú a vitiligo patogenezisében.

Immunológiai faktorok

Első lépésként a károsodott melanocytákból felszabaduló szövetkárosodással asszociált molekuláris mintázatok (damage associated molecular patterns (DAMPs), mint pl. a DNS), aktiválják a veleszületett immunrendszer sejtjeit, elsősorban a dendritikus sejteket (DC). A hő sokk fehérje 70i (heat shock protein 70i, HSP70i) kulcsszereplő ezen fehérjék DC-k általi felvételében, feldolgozásában és MHC prezentációjukban, a következményes specifikus immunválasz kiváltásában (28,29), a DC-k aktivációjában, cytotoxikus profiljuk kialakításában. (30) A DC-k pedig a T-sejtek aktivációját és a tolerancia áttörését indítják el (31,32). Ebben a folyamatban az IFN- γ és az IFN- γ -indukált kemokinek, mint a CXCL9 és CXCL10 központi szerepet kapnak, ezek felelősek az autoreaktív CD8+ T-lymphocyták toborzásáért. (33). Napjainkra világossá vált, hogy a keratinocyták, akiket korábban a patogenezisben, mint passzív szemlélőket tartottunk számon, ezen kemokinek a fő termelői, ezáltal a T-sejt toborzás meghatározó elemei (34,35).

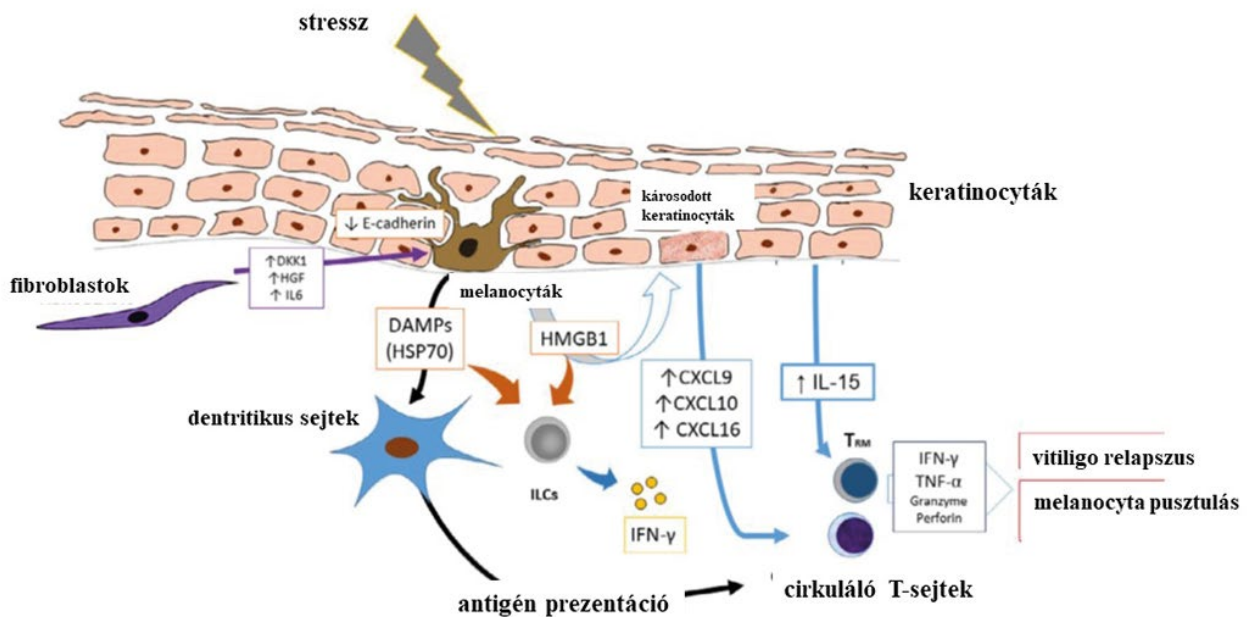
A lézionális bőrben ROS által kiváltott emelkedett IL-15 expresszió a JAK-STAT útvonalon keresztül szintén hozzájárul a T-lymphocyták aktivációjához (36).

Az IFN- γ jelátviteli útvonal tehát kulcsszerepet tölt be a vitiligo patogenezisében, számos sejt termeli a vitiligós bőrben (natural killer (NK) sejtek és az innate lymphoid sejtek (ILCs)) és központi szerepe van a betegség elindításában és a melanocytá apoptózis kiváltásában (37). A plasmacytoid dendritikus sejtek (pDCs) által termelt IFN α -val együtt az IFN- γ fokozza az epidermális sejtek által szekretált CXCL9 és CXCL10 termelődését, amely két kemokin meghatározó a Th1/Tc1 sejtek perilezionális bőrbe történő toborzásában (38,39). IFN- γ -t termelnek a szöveti rezidens memória T-sejtek is (TRM) (40). Ezen sejtekkel magyarázható, hogy a vitiligo kiújulása során a foltok a korábbival azonos helyeken jelennek meg újra (41), így felelősek a betegség fenntartásáért. A nem lézionális bőrben is jelen vannak ezek a melanocytá specifikus szöveti rezidens memória T sejtek „stead state” állapotban, elősegítve ezzel új léziók kialakulását trigger környezeti tényezők hatására. (42). Mind az aktív, mind



4. ábra

Nem immunológiai faktoriok a patogenezisben (Seneschal J után módosítva) (Seneschal J, Boniface K, D'Arino A és mtsai: An update on Vitiligo pathogenesis. Pigment Cell Melanoma Res. (2021) Mar;34(2), 236-243)



5. ábra

Immunológiai faktoriok a patogenezisben (Seneschal J után módosítva) (Seneschal J, Boniface K, D'Arino A és mtsai: An update on Vitiligo pathogenesis. Pigment Cell Melanoma Res. (2021) Mar;34(2), 236-243)

a stabil léziókban jelen vannak ezen CD8+ TRM sejtek, IFN-γ-t és TNFα-t termelnek, CXCL9-en és CXCL10-en keresztül cirkuláló memoróra T-sejtek toborzását váltják ki a gyulladt bőrbe (5. ábra). A vitiligos bőr T-sejtjei által szekretált mennyiséghez és alacsonyabb szintű, mint a psoriasisos bőrben termelődő IL17 szinthez képest, utalva ezzel arra, hogy a Th17 útvonal nem kap központi szerepet a melanocytá destrúcióban (43).

Összegezve tehát a vitiligo nem csupán depigmentált foltok jelenléte egy egészséges bőrben, sokkal inkább a teljes bőr betegsége. Számos sejt struktúrája és működése eltér a normálistól, nem csak a lézionális bőrben, hanem a non-lézionális, tünetmentes bőrben is.

Ezzel magyarázható a vitiligo esetében is a Koebner jelenség, ugyanis bármilyen traumára, bőrt ért stressz hatásra provokálhatóak a betegségre jellemző elemi jelenségek (35) (5. ábra).

Diagnózis

A diagnózis a klinikai képen alapul. Az Európa Dermatológiai Fórum (European Dermatology Forum) ajánlásának megfelelően amennyiben kétséges a kórisme, akkor biopszia javasolt a lézionális és a nem lézionális bőrből egyaránt. Egyes esetekben, ha differenciál diagnózisként gombás fertőzés, pityriasis versicolor merül fel, akkor ennek kizárása céljából mycologiai mintavétel is mérlegelendő.

Tekintettel arra, hogy az autoimmun betegségek társulása közül az autoimmun thyreoiditissel való asszociáció a leggyakoribb, amennyiben biztosak vagyunk a diagnózisban, akkor az európa ajánlásnak megfelelően következő vizsgálatokra van szükség:

- Anti-TPO (thyreoid peroxidáz) és anti-thyroglobulin antitest
- TSH, pajzsmirigy hormonok, anti-TSHR (TSH receptor) antitest
- További autoantitest vizsgálatokra akkor van szükség, ha az anamnézis, vagy a családi anamnézis alapján felmerül egyéb autoimmun betegség
- Multiplex autoimmun szindróma lehetősége esetén endokrinológiai és immunológiai vizsgálat javasolt (44)

Terápia

Általános megfontolások

A kezelés célja a progresszió megállítása és a repigmentáció elősegítése. A fő kihívás a melanocyták túlélésének fenntartása, ugyanis az esetek 40 %-ában az eredmény nem tartós (41).

A kezelési lehetőségek kiválasztása függ a betegség aktivitásától, a típusától, lokalizációjától, a testfelszín érintettségétől, az életminőségre gyakorolt hatásától, a beteg életkorától, bőrtípusától, terápiás motivációjától és a kockázat-haszon mérlegeléstől (45).

Fontos a kezelést minél hamarabb elindítani, különösen szegmentális vitiligo esetén. A kezelésre adott válasz régióként eltérő, a fejen, nyakon, a végtagok proximális részén, a törzsön jó a terápiára adott válasz, míg a végtagok distalis részén és az ajkak körül kevésbé. A repigmentáció perifollicularisan kezdődik, a vitiligós lézió perifériáján (14).

A terápia megválasztásánál ajánlások állnak rendelkezésünkre. A német terápiás algoritmus, összegezve az európa útmutatást, a jelenlegi kezelési lehetőségeket három csoportra osztotta, a patogenezisnek megfelelően (44,46) (6. ábra):

(1) Az autoimmun válasz szabályozása topikális és szisztémás immunmodulátorokkal (corticosteroidok, calcineurin inhibitorok).

(2) Az oxidatív stressz csökkentése antioxidánsokkal.

(3) Melanocytá regeneráció elősegítése fototerápiával (általában UVB), vagy pigment sejt transzplantációval.

Az említett terápiás lehetőségek hatékonyabbak kombinációkban, mint monoterápiában.

Ezen kezelési eljárások mellett fontos a betegek tájékoztatása, oktatása különböző kozmetikai camouflaze technikákról és a fényvédelemről.

Sikeres repigmentációt követően calcineurin inhibitorok alkalmazása javasolt fenntartó (proaktív) kezelésként, a repigmentáció elérése így is hónapokat vehet igénybe. Rossz prognózisra és kedvezőtlen terápiás válaszra utal a korai kezdet gyermekkorban, a 3-5 évnél hosszabb idejű fennállás, a 30%-nál nagyobb testfelszínre való kiterjedés, valamint a gyorsan progrediáló betegség (44,46,47).

Az autoimmunitás szabályozása

Topikális immunmodulátorok: a topikális corticosteroidok (TCS) és a calcineurin inhibitorok (TCIs) kulcsszereplők a terápia során. A napfénynek kitett bőrfelületen az esetek 75 %-ában repigmentációt eredményeznek. Erős hatású corticosteroidok (pl. mometasone furoate, methylprednisolone aceponate) napi egyszeri alkalmazása javasolt az érintett területen felnőttek és gyermekek esetén is. A folyamatos kezelés maximum 3 hónapig tarthat, ezt követően át kell térni intermittáló kezelésre (pl. havi 15 nap, napi egyszer alkalmazva, maximum 6 hónapon át). Az arcon és érzékenyebb területeken TCI javasolt (tacrolimus 0.1 % kenőcs 6 hónapon keresztül) (44).

Proaktív kezelés indokolt minden esetben, hogy megelőzzük a vitiligo kiújulását. A 0,1 %-os tacrolimus kenőcs hetente kétszer jó választás erre a célra (48).

Szisztémás immunszuppresszió: az esetek jelentős részében az orális corticosteroidok meg tudják állítani a progressziót és elindítják a repigmentációt.

Háromféle rezsim ismert az ajánlásoknak megfelelően (49):

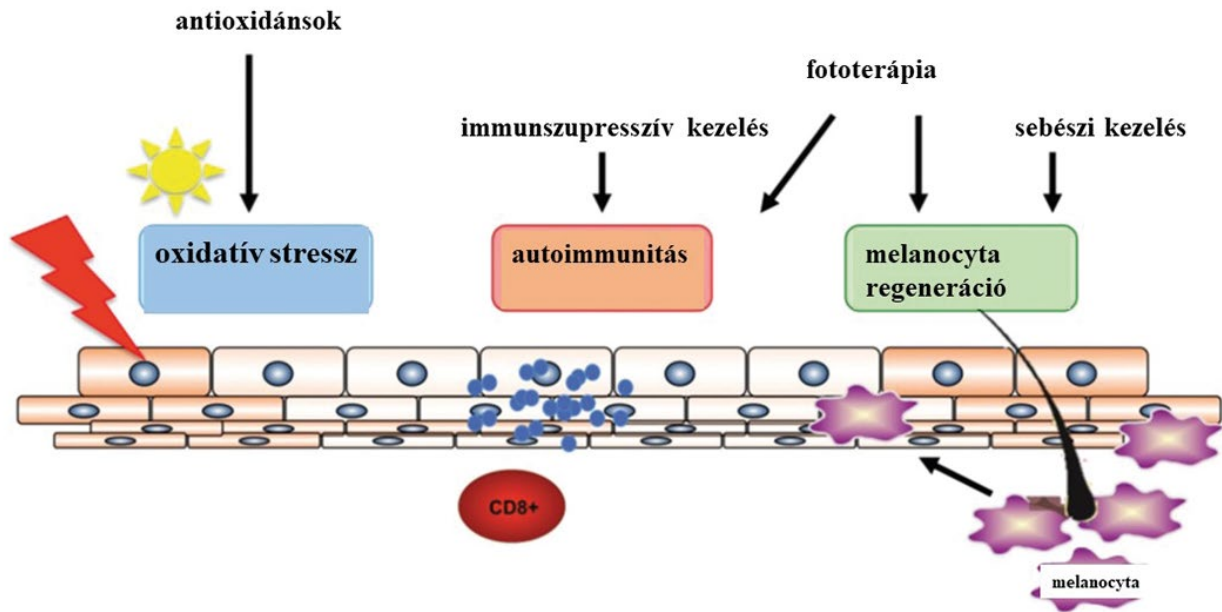
– Oralis mini-pulzus terápia: dexamethasone két egymást követő napon hetente, 2,5 mg/nap dózissal indítva. Az ideális kezelési idő 3-6 hónap, az adag 5-10 mg dexamethasone equivalens dózisra emelhető (44).

– Alacsony dózisz terápia: napi 0.3 mg/kg prednisolone 2 hónapig (50).

– Magas dózisz pulzus terápia: methylprednisolone (8 mg/kg IV) 3 egymást követő napon (51).

Kevés tanulmány szól egyéb immunszuppresszánsok hatékony alkalmazásáról (cyclosporine, cyclophosphamide, methotrexate), vagy biológiai terápiákról (TNF α inhibitorok). Ezekre jelenleg nincs érvényes ajánlás evidenciák hiányában.

Az autoimmun választ befolyásoló kezelési lehetőségek közül a janus kináz enzimes családot blokkoló, úgynevezett JAK STAT inhibitorok ígéretesnek tűnnek a vitiligo terápiájában (52). Ezen kismolekulájú gyógyszerek intracellulárisan hatnak, szisztémás és topikális formában is alkalmazhatóak. A tofacitinib és a ruxolitibin a legtöbbet vizsgált JAK inhibitor vitiligo esetén. A tofacitinib JAK1/3 inhibitor, az interferon (IFN)-gamma jelátviteli útvonalat gátolja, amely a CD8+ T-lymphocyták által mediált melanocytá károsodásért felelős (53). A ruxolitibin



6. ábra

IA német terápiás algoritmus, összegezve az európai útmutatást, a jelenlegi kezelési lehetőségeket három csoportra osztotta, a patogenezisnek megfelelően. (Bleuel R után, módosítva)
(Bleuel R, Eberlein B.: Therapeutic management of vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges. (2018) Nov;16(11), 1309-1313)

1.5 %-os krém formájában naponta kétszer alkalmazva hatékony repigmentációt értek el vitiligos betegeknél minimális mellékhatásokkal (54). Mind a tofacitinib, mint a ruxolitinib topikális alkalmazásával kapcsolatban további vizsgálatok szükségesek.

Az autoimmun memóriát gátló anti-CD122 antitest sikeres alkalmazásáról is beszámoltak egérvizsgálatokban. Ezek az antitestek gátolják a szöveti rezidens memória T-lymphocyták IFN-gamma termelését kimerítve ezen T-sejteket (55).

Az oxidatív stressz szabályozása

A terápiás algoritmusok között említik az oxidatív stressz mérséklését antioxidánsokkal, de csak mint adjuváns kezelési lehetőséget. (56) Ilyen készítmények az E vitamin (400 IU/nap), vagy a Ginkgo biloba, leginkább fototerápiával kombinálva (57).

Melanocita regeneráció és repigmentáció elősegítése

A narrowband (NB) -UVB terápia széles körben alkalmazott kezelési eljárás. Csökkenti a regulatórikus T-lymphocyták számát, fokozza a Langerhans-sejtek migrációját a drenáló nyirokcsomókba (58). Továbbá az UVB kezelés fokozza különböző parakrin faktorok termelődését (pl. a pro-opiomelanocortinból (POMC) származó alpha-melanocita stimuláló hormon (MSH), D3 vitamin), amelyek elősegítik a melanocita proliferációt és differenciációt (59).

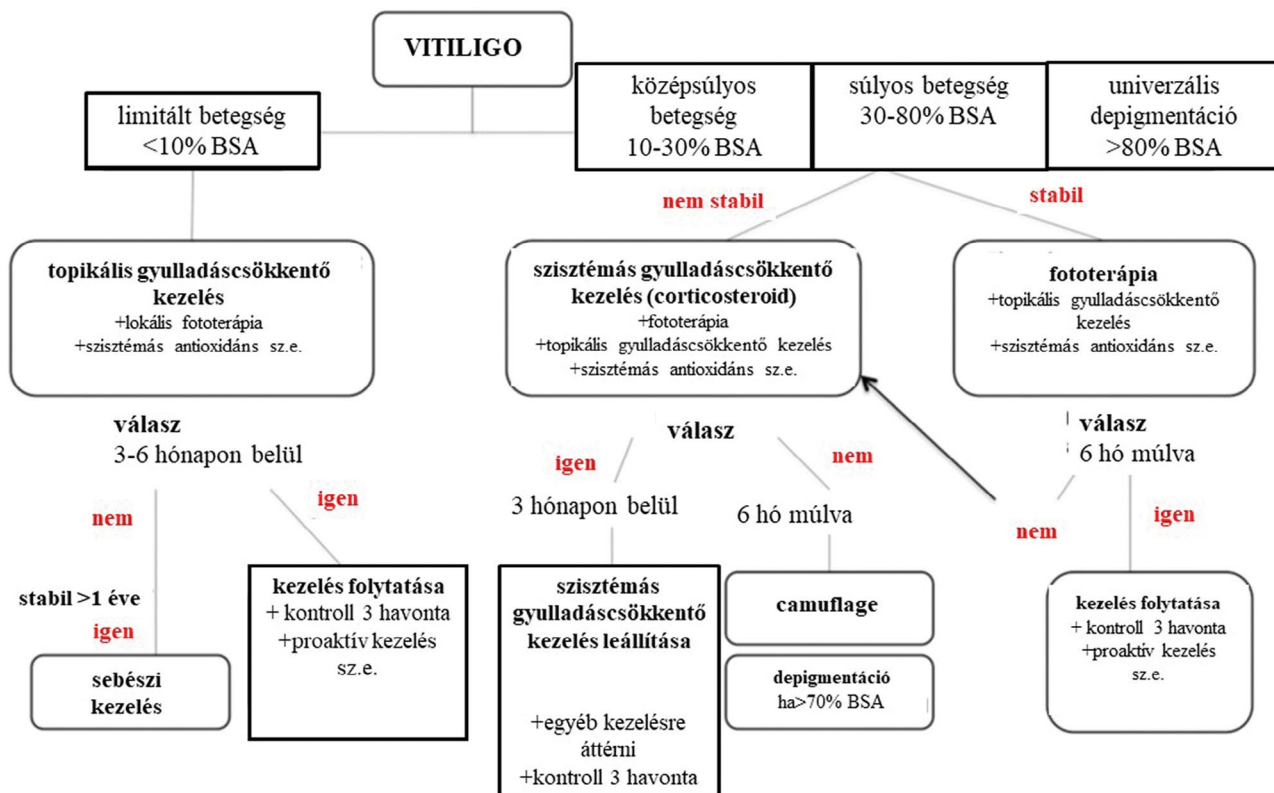
A 308 nm-es monokromatikus excimer lézer hatékonyságát számos vizsgálat alátámasztotta, FDA által jóváhagyott kezelés vitiligo esetén (60,61,62).

A D3 vitamin analóg calcipotriol másodvonalbeli lokális készítményként alkalmazható kedvező mellékhatás profillal. Számos proinflammatorikus citokin expresszióját csökkenti (63).

A sebészi megoldásoknak azon betegeknél van létjogosultsága, akiknél legalább egy éve már nem progrediál a vitiligo és nem reagáltak a topikális, vagy a szisztémás gyógyszeres kezelésekre. A sebészi terápiáknak három nagyobb csoportjuk ismert:

- szöveti graftok: a teljes epidermis/dermis transzplantációja
- celluláris graftok: meghatározott sejt komponensek transzplantációja
- nem grafton alapuló sebészi megoldások, mint különböző iatrogén sebzési eljárások (pl. ablatív lézerrel, vagy dermabrázióval) amelyek citokin kaskád serkentésével facilitálják a melanoblastok migrációját (63)

Említést kell tenni a depigmentáció lehetőségéről is, ugyanis azon betegeknél, akik nem befolyásolható, kiterjedt vitiligóban szenvednek (a testfelszín > 50 % érintett) a depigmentáció egy lehetséges opció. A 20 %-os monobenzone krém alkalmas ilyen kezelésre naponta 2-3-szor alkalmazva 1-4 hónapig. A kezelés alatt fényvédelem javasolt. A Rubin lézer is egy lehetséges választás depigmentációs célból (46, 64) (7. ábra).



7. ábra

A német terápiás algoritmus (Bleuel R után, módosítva)

(Bleuel R, Eberlein B.: Therapeutic management of vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges. (2018) Nov;16(11), 1309-1313)

Összefoglalás

A vitiligo etiológiája továbbra is intenzív kutatások tárgya, jelen tudásunk szerint nem immunológiai és immunológiai faktorok komplex kölcsönhatása alakítja ki a betegséget. A klinikai kép változatos lehet a stacioner, életminőséget nem befolyásoló depigmentált foltoktól egészen a csaknem teljes testfelszínre érintő, a beteget pszichésen is megterhelő bőrbetegséggé. Társulhat egyéb autoimmun betegségekkel, ezért a beteg kivizsgálásakor ezt is figyelembe kell vennünk. A terápiára adott válasz kiszámíthatatlan 40 %-os kiújulási rátával. További tanulmányok szükségesek hatékony szisztémás, vagy lokális kezelési lehetőségek felderítése érdekében.

IRODALOM

1. Krüger C and Schallreuter KU: A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* (2012) 51, 1206-1212.
2. Sehgal VN and Srivastava G: Vitiligo: Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2007) 73, 149-156.
3. Martis J, Bhat R, Nandakishore B és mtsai: A clinical study of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2002) 68, 92-93.
4. Cesar Silva de Castro C and Miot HA: Prevalence of vitiligo in Brazil-A population survey. *Pigment Cell Melanoma Res* (2018) 31, 448-450.
5. Zhang Y, Cai Y, Shi M és mtsai: The prevalence of vitiligo: A meta-analysis. *PLoS One* (2016) 11, 0163806.
6. Said-Fernandez SL, Sanchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA és mtsai: Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. *Exp Ther Med.* (2021) Apr;21(4), 312.
7. Wang X, Du J, Wang T és mtsai: Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: A community-based study in six cities. *Acta Derm Venereol* (2013) 93, 62-65, 2013.
8. Habib A and Raza N: Clinical pattern of vitiligo. *J Coll Physicians Surg Pak* (2012) 22, 61-62.
9. Salinas-Santander M, Sanchez-Dominguez C, Cantú-Salinas C és mtsai: Vitiligo: Factores asociados con su aparición en pacientes del Noreste de México. *Dermatol Rev Mex:* (2014) 232-238.
10. Yaghoobi R, Omidian M and Bagherani N: Vitiligo: A review of the published work. *J Dermatol* (2011) 38, 419-431.
11. Ezzedine, K., Lim, H. W., Suzuki, T. és mtsai: Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell and Melanoma Research* (2012) 25, E1-13.
12. Ezzedine, K., Gauthier, Y., Leaute-Labreze és mtsai: Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): A retrospective case series of 19 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2011) 65, 965-971.
13. Hann, S. K., & Lee, H. J.: Segmental vitiligo: Clinical findings in 208 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* (1996) 35, 671-674.
14. Rodrigues, M., Ezzedine, K., Hamzavi, I. és mtsai: Current and emerging treatments for vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2017) 77, 17-29.

15. *Kanwar, A. J., & Kumaran, M. S.*: Childhood vitiligo: Treatment paradigms. *Indian Journal of Dermatology* (2012) *57*, 466–474.
16. *Kárpáti S, Gyulai R, Kemény L és mtsai*: *Bőrgyógyászat és venerológia Bp.: Medicina* (2019) 640–642.
17. *Puri, N., Mojamdar, M., & Ramaiah, A.*: In vitro growth characteristics of melanocytes obtained from adult normal and vitiligo subjects. *The Journal of Investigative Dermatology* (1987) *88*, 434–438.
18. *Boissy, R. E., Liu, Y. Y., Medrano, E. E. és mtsai*: Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. *The Journal of Investigative Dermatology* (1991) *97*, 395–404.
19. *Jimbow, K., Chen, H., Park, J. S. és mtsai*: Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *British Journal of Dermatology* (2001) *144*, 55–65.
20. *Sahoo, A., Lee, B., Boniface, K. és mtsai*: MicroRNA-211 regulates oxidative phosphorylation and energy metabolism in human vitiligo. *The Journal of Investigative Dermatology* (2017) *137*, 1965–1974.
21. *Zhang, C.-F., Gruber, F., Ni, C. és mtsai*: Suppression of autophagy dysregulates the antioxidant response and causes premature senescence of melanocytes. *The Journal of Investigative Dermatology* (2015) *135*, 1348–1357.
22. *Delmas, V., & Larue, L.*: Molecular and cellular basis of depigmentation in vitiligo patients. *Experimental Dermatology* (2019) *28*, 662–666.
23. *Bondanza, S., Maurelli, R., Paterna, P. és mtsai*: Keratinocyte cultures from involved skin in vitiligo patients show an impaired in vitro behaviour. *Pigment Cell Research* (2007) *20*, 288–300.
24. *Moretti, S., Spallanzani, A., Amato, L. és mtsai*: New insights into the pathogenesis of vitiligo: Imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Research* (2012) *15*, 87–92.
25. *Moretti, S., Fabbri, P., Baroni, G. és mtsai*: Keratinocyte dysfunction in vitiligo epidermis: Cytokine microenvironment and correlation to keratinocyte apoptosis. *Histology and Histopathology* (2009) *24*, 849–857.
26. *Swope, V. B., Abdel-Malek, Z., Kassem, L.M. és mtsai*: Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *The Journal of Investigative Dermatology* (1991) *96*, 180–185.
27. *Kovacs, D., Bastonini, E., Ottaviani, M. és mtsai*: Vitiligo skin: Exploring the dermal compartment. *The Journal of Investigative Dermatology* (2018) *138*, 394–404.
28. *Mosenson, J. A., Flood, K., Klarquist, J. és mtsai*: Preferential secretion of inducible HSP70 by vitiligo melanocytes under stress. *Pigment Cell & Melanoma Research* (2014) *27*, 209–220.
29. *Wang, Y., Li, S., & Li, C.*: Perspectives of new advances in the pathogenesis of vitiligo: From oxidative stress to autoimmunity. *Medical Science Monitor* (2019) *25*, 1017–1023.
30. *Kroll, T. M., Bommasamy, H., Boissy és mtsai*: 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: Relevance to vitiligo. *The Journal of Investigative Dermatology* (2005) *124*, 798–806.
31. *Kammerer, R., Stober, D., Riedl, P. és mtsai*: Noncovalent association with stress protein facilitates cross-priming of CD8+ T cells to tumor cell antigens by dendritic cells. *The Journal of Immunology* (2002) *168*, 108–117.
32. *Millar, D. G., Garza, K. M., Odermatt, B. és mtsai*: Hsp70 promotes antigen-presenting cell function and converts T cell tolerance to autoimmunity in vivo. *Nature Medicine*, (2003) *9*, 1469–1476.
33. *Harris, J. E., Harris, T. H., Weninger, W. és mtsai*: A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8+ T cell accumulation in the skin. *The Journal of Investigative Dermatology* (2012) *132*, 1869–1876.
34. *Richmond, J. M., Strassner, J. P., Zapata, L. és mtsai*: Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Science Translational Medicine*, (2018) *10*, eaam 7710.
35. *Seneschal J, Boniface K, D'Arino A és mtsai*: An update on Vitiligo pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2021) *Mar;34(2)*, 236–243.
36. *Chen, X., Guo, W., Chang, Y., és mtsai*: Oxidative stress-induced IL-15 trans-presentation in keratinocytes contributes to CD8(+) T cells activation via JAK-STAT pathway in vitiligo. *Free Radical Biology and Medicine* (2019) *139*, 80–91.
37. *Tulic, M. K., Cavazza, E., Cheli, Y. és mtsai*: Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T cell autoreactivity in vitiligo. *Nature Communications* (2019) *10*, 2178.
38. *Jacquemin, C., Rambert, J., Guillet, S. és mtsai*: Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: Relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. *British Journal of Dermatology*, (2017) *177*, 1367–1375.
39. *Klunker, S., Trautmann, A., Akdis, M. és mtsai*: A second step of chemotaxis after transendothelial migration: Keratinocytes undergoing apoptosis release IFN-gamma-inducible protein 10, monokine induced by IFN-gamma, and IFN-gamma-inducible alpha-chemoattractant for T cell chemotaxis toward epidermis in atopic dermatitis. *The Journal of Immunology* (2003) *171*, 1078–1084.
40. *Ho, A. W., & Kupper, T. S.*: T cells and the skin: From protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nature Reviews Immunology* (2019) *19*, 490–502.
41. *Nicolaidou, E., Antoniou, C., Stratigos, A. J. és mtsai*: Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2007) *56*, 274–278.
42. *Richmond, J. M., Masterjohn, E., Chu, R. és mtsai*: CXCR3 depleting antibodies prevent and reverse vitiligo in mice. *The Journal of Investigative Dermatology* (2017) *137*, 982–985.
43. *Boniface, K., Jacquemin, C., Darrigade és mtsai*: Vitiligo skin is imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3. *The Journal of Investigative Dermatology* (2018) *138*, 355–364.
44. *Taieb A, Alomar A, Böhm M és mtsai*: Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europe'enne des Me'decins Spe'cialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol* (2013) *Jan;168(1)*, 5-19.
45. *Ezzedine, K., Eleftheriadou, V., Whitton, M. és mtsai*: Vitiligo. *The Lancet* (2015) *386*, 74–84.
46. *Bleuel R, Eberlein B.*: Therapeutic management of vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2018) *Nov;16(11)*, 1309-1313.
47. *Rashighi M , Harris JE. és mtsai*: Vitiligo pathogenesis and emerging treatments . *Dermatol Clin* (2017) *35*, 257 – 65 .
48. *Cavalié M, Ezzedine K, Fontas E és mtsai*: Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1 % tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study . *J Invest Dermatol* (2015) *135*, 970 – 4 .
49. *Passeron T.*: Medical and maintenance treatments for vitiligo . *Dermatol Clin* (2017) *35*, 163 – 70 .
50. *Kim SM , Lee HS , Hann SK*: The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients . *Int J Dermatol* (1999) *38*, 546 – 50 .
51. *Seiter S, Ugurel S, Tilgen W , Reinhold U.*: Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo . *Int J Dermatol* (2000) *39*, 624 – 7 .
52. *Rashighi, M., & Harris, J. E.*: Interfering with the IFN-gamma/CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med* (2015) *3*, 343.

53. *Sonthalia, S., & Aggarwal, P.*: Oral tofacitinib: Contemporary appraisal of its role in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal* (2019) *10*(5), 503.
54. *Rothstein, B., Josphura, D., Saraiya, A. és mtsai*: Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2017) *76* (6), 1054–1060.
55. *Richmond, J. M., Strassner, J. P., Zapata, L. és mtsai*: Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Science Translational Medicine* (2018) *10*(450), eaam7710.
56. *Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T és mtsai*: The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2020) *Nov*;33(6), 778-787.
57. *Grimes PE, Nashawati R.*: The role of diet and supplements in vitiligo management. *Dermatol Clin* (2017) *35*, 235 – 43
58. *Moftah, N. H., El-Barbary, R. A., Ismail, M. A és mtsai*: Effect of narrow band-ultraviolet B on CD4(+) CD25(high) FoxP3(+) T-lymphocytes in the peripheral blood of vitiligo patients. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine* (2014) *30*, 254–261.
59. *Takeo, M., Lee, W., Rabbani, P. és mtsai*: EdnrB governs regenerative response of melanocyte stem cells by crosstalk with wnt signaling. *Cell Reports* (2016) *15*, 1291–1302.
60. *Baltás E, Csoma Z, Ignác F és mtsai*: Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol.* (2002) *Dec*;138(12), 1619-20.
61. *Baltás E, Nagy P, Bónis B és mtsai*: Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Dermatol.* (2001) *Jun*;144(6), 1266-7.
62. *Scheinfeld, N., Rosenberg, J. D., & Weinberg, J. M.*: Levamisole in dermatology. *American Journal of Clinical Dermatology*, (2004) *5*(2), 97–104.
63. *Agarwal K, Podder I, Kassir M és mtsai*: Therapeutic options in vitiligo with special emphasis on immunomodulators: A comprehensive update with review of literature. *Dermatol Ther* (2020) *Mar*;33(2), e13215.
64. *Grimes PE, Nashawati R*: Depigmentation therapies for vitiligo *Dermatol Clin* (2017) *35*, 219 – 27.

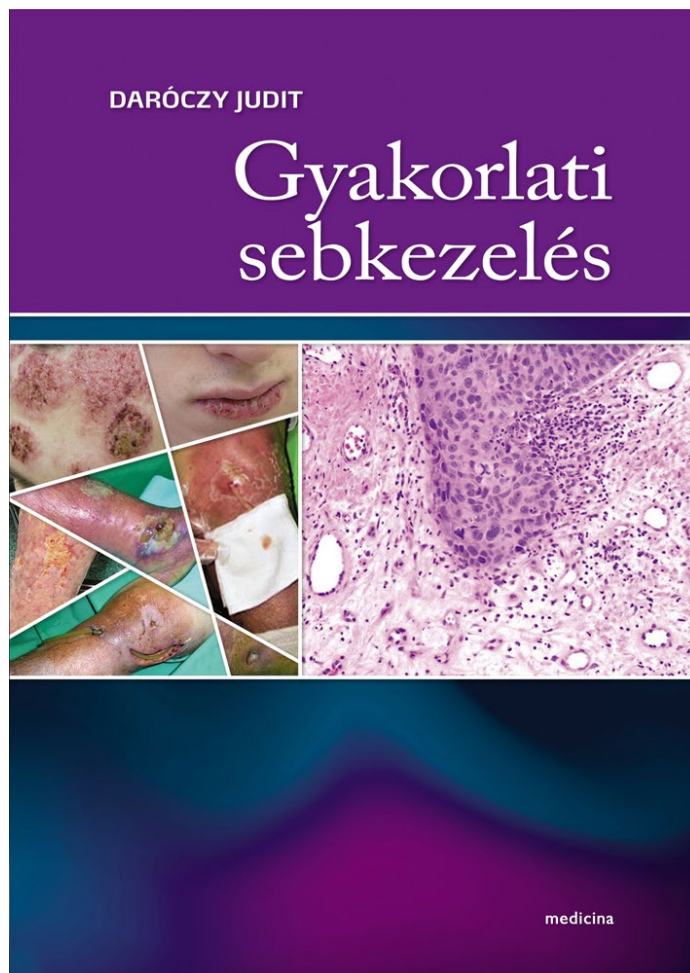
Érkezett: 2021.05.19.

Közlésre elfogadva: 2021.05.25.

KÖNYVISMERTETÉS

Daróczy Judit: Gyakorlati sebkezelés

Medicina Könyvkiadó Zrt, 2021, ISBN:978-963-226-799-9



Daróczy Judit „Gyakorlati sebkezelés” című könyve összegzi a modern hatóanyagokat alkalmazó korszerű sebkezelés elméleti és gyakorlati ismereteit, a kezelési irányelveket. A 208 oldal terjedelmű könyv a mindennapi tapasztalatok alapján elemzi a modern terápiás eljárásokat. A könyv fejezetei: akut és krónikus bőrszék, a bőrszék típusai, korszerű sebkezelés, irányelvek a sebkezelésben, kötszerek – általános ismeretek, a sebstádiumok alapján meghatározott kötszerválasztás, új módszerek „advanced” kezelések, a podiáter szerepe a sebkezelésben, a krónikus szék szövödményei, antibiotikum – stewardship, infekciókontroll, minőségbiztosítás, a családorvos szerepe a krónikus szék ellátásában, betegelégedettség, a szakszerű sebkezelés mint népgazdasági érdek, válaszok a könyvben feltett kérdésekre. A könyvben található 391 jó minőségű kép segíti a sebkezelésre vonatkozó ismeretek elsajátítását és a terápiás eredmények megismerését.

Minden sebkezeléssel foglalkozó szakember számára, a kiemelkedő szakmai precizitása és tartalma miatt, javaslom a „Gyakorlati sebkezelés” könyv mindennapi használatát.

Prof. Dr. Hunyady János