

Szkleroderma betegségcsoport klinikai és epidemiológiai vizsgálata, pathogenesis

Doktori értekezés

Dr. Bali Gábor

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Hidvégi Bernadett Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Bata Zsuzsanna, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Nagy György, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Dank Magdolna, med. habil. Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Hagymási Krisztina Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Kinyó Ágnes Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2019

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	3
2. Bevezetés	5
2.1.Klasszifikáció	5
2.2.Diagnosztika	13
2.3.Differenciáldiagnózis	13
2.4.Szövettan	14
2.5.A lokalizált szkleroderma pathogenesisise	14
2.6.Klinikai lefolyás és prognózis	16
2.7.Lokalizált szkleroderma és autoimmunitás	16
2.8.Lokalizált szkleroderma és a primer biliaris cholangitis	16
2.9.Életminőség vizsgálata lokalizált szklerodermában	17
2.10. A lokalizált szkleroderma kezelése	18
2.11. Ciclosporin használata lokalizált szklerodermában	19
3. Célkitűzések	20
3.1.Elsődleges célkitűzések	20
3.2.Másodlagos célkitűzések	20
4. Módszerek	21
4.1.Beteganyag	21
4.2.AMA meghatározás	21
4.3.HLA vizsgálat	22
4.4.LoSCAT	22
4.5.Bőrgyógyászati életminőség index	23
4.6.Kérdőíves felmérés a morphea ellátásáról	23
4.7.Ciclosporin alkalmazása morpheában	23
4.8.Statisztika	24
4.8.1. AMA és PBC előfordulása	24
4.8.2. Életminőség vizsgálata	24
4.8.3. Kérdőíves felmérés	24
4.8.4. Ciclosporin alkalmazása morpheában	24
5. Eredmények	25
5.1.AMA és PBC előfordulása	25
5.1.1. AMA pozitivitás, PBC, klinikai jellemzők	25

5.1.2.	HLA tipizálás eredményei	26
5.2.	Életminőség vizsgálata	29
5.2.1.	Bőrgyógyászati életminőség index (DLQI) vizsgálata	29
5.2.2.	Betegség súlyossága és életminőség értékek	32
5.2.3.	Korrelációk a vizsgált paraméterek között	33
5.2.4.	Az életminőséggel összefüggő klinikai változók	35
5.3.	A kérdőíves értékelés eredményei	36
5.3.1.	Lokális kezelés	36
5.3.2.	Fénykezelés	37
5.3.3.	Antibiotikumok használata	37
5.3.4.	Immunszuppresszív és immunmoduláns szerek használata	37
5.3.5.	A kezelést befolyásoló tényezők	38
5.3.6.	A kezelés eredményességének kontrollja	39
5.3.7.	Diagnosztika	39
5.4.	Ciclosporin alkalmazása lokalizált szklerodermában	40
5.4.1.	Demográfiai adatok	40
5.4.2.	A ciclosporin hatásai	43
5.4.3.	Recidíva	43
5.4.4.	Mellékhatások	43
6.	Megbeszélés	47
6.1.	AMA és PBC előfordulása	47
6.1.1.	AMA pozitivitás	47
6.1.2.	A morphea és a PBC társulásának magyarázata	48
6.2.	Életminőség morpheában	49
6.3.	A kérdőíves felmérés	51
6.4.	Ciclosporin használata	52
7.	Következtetések	57
8.	Összefoglalás	59
9.	Irodalomjegyzék	63
10.	Saját publikációk jegyzéke	72
10.1.	Disszertációhoz kapcsolódó közlemények	72
10.2.	Disszertációtól független közlemények	73
11.	Köszönetnyilvánítás	75

1. Rövidítések jegyzéke

ALP	alkalikus foszfatáz
AMA	antimitochondriális antitest
ANA	antinuclearis antitestek
BSA	testfelület (<i>body surface area</i>)
CyA	ciclosporin
CYC	cyclophosphamid
DLQI	Bőrgyógyászati Életminőség Index (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EDF	Európai Dermatológiai Fórum (<i>European Dermatology Forum</i>)
ENA	extractabilis nuclearis antigén
HLA	humán leukocyta antigén
LoSCAT	Lokalizált Szkleroderma Bőrgyógyászati Értékelési Index (<i>Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool</i>)
LoSDI	Lokalizált Szkleroderma Károsodási Index (<i>Localized Scleroderma Damage Index</i>)
mLoSSI	Módosított Lokalizált Szkleroderma Bőr Súlyossági Index (<i>modified Localized Scleroderma Skin Severity Index</i>)
MMF	mycophenolat mofetil
MTX	methotrexat
nbUVB	szűk spektrumú ultraibolya B (<i>narrow band ultra violet B</i>)
OADC	oxo-acid dehydrogenáz komplex
PBC	primer biliaris cholangitis
PCCR-SSO	polimeráz lánreakció szekvensziaspecifikus oligonukleotid próbákkal (<i>polymerase chain reaction by sequence specific oligonucleotide probes</i>)
PCR-SSP	polimeráz lánreakció szekvensziaspecifikus primerekkel (<i>polymerase chain reaction by sequence specific primers</i>)

PDC	pyruvát dehydrogenáz komplex
PGA-A	Kezelőorvos Globális Értékelése az Aktivitásról (<i>Physician Global Assessment of Activity</i>)
PGA-D	Kezelőorvos Globális Értékelése a Károsodásról (<i>Physician Global Assessment of Damage</i>)
PUVA	psoralen és ultraibolya A
SSc	szisztémás sclerosis
STI	szexuális úton terjedő infekció
sz.	szám
TNF	tumor necrosis faktor
UDCA	ursodeoxycholsav
UVA1	ultraibolya A1

A betegségek tényszerű felsorolásánál a latin írásmódot alkalmaztuk. A könnyebb olvashatóság érdekében a „szkleroderma” esetében a magyaros írásmódot használtuk.

2. Bevezetés

A morphea (lokalizált szkleroderma) a bőr és a subcutan szövetek fibrosisával járó ritka kórkép. Előfordulása nőknél lényegesen gyakoribb, prevalenciája 1,3-4,8 per 100.000 főre tehető ¹. A lokalizált szklerodermát el kell különítenünk a szisztémás sclerosistól, mely nemcsak a bőr, hanem a belső szervek fibrosisával is járó szisztémás autoimmun betegség. A lokalizált szklerodermát a szisztémás kórképtől klinikailag elsősorban a sclerodactylia, a Raynaud jelenség és a jellegzetes kapillármikroszkópos eltérések hiánya különbözteti meg ². A hasonló pathogenesis (fibrosis) ellenére igen eltérő prognózisú kórképekről van szó és genetikai hátterük is különböző.

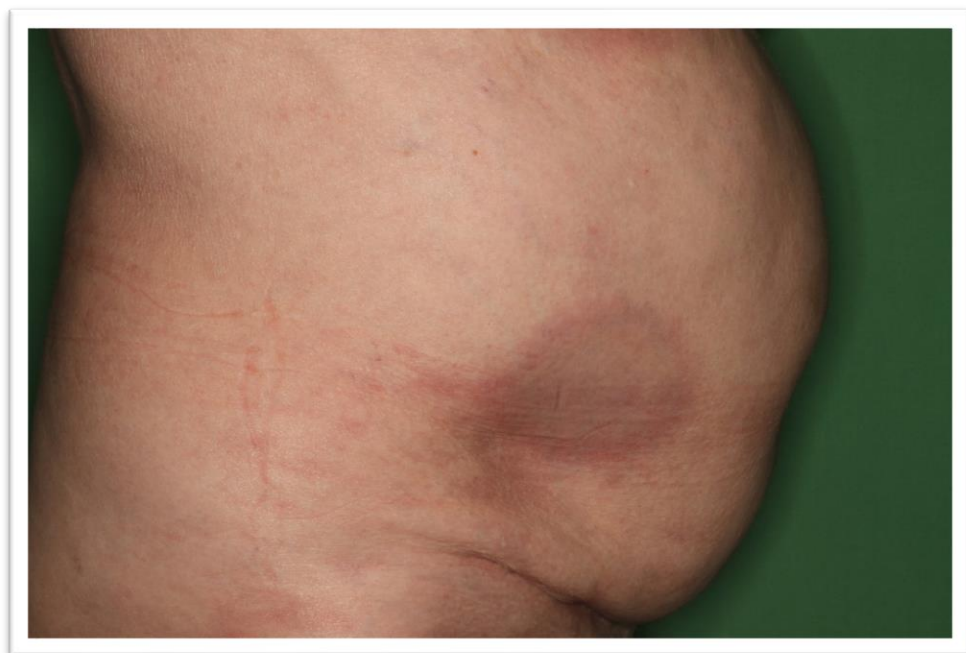
A morphea életkor szerinti eloszlása két csúcst mutat, adott életkorra bizonyos altípusok megjelenése jellemző. A gyermekkorban (2-14 év) megjelenő morphea leggyakrabban a lineáris típusba tartozik, míg felnőtt betegeken, elsősorban a 40-50 éves korcsoportban elsősorban a plakkos forma jelentkezik ³.

2.1. Klasszifikáció

Az Európai Dermatológiai Fórum (EDF) a betegséget a fibrosis kiterjedtsége, súlyossága és mélysége alapján limitált, generalizált, lineáris, mély és kevert formákba sorolja, illetve elkülöníti az eosinophil fasciitist ⁴.

- Limitált forma
 - Plakkos

A morphea leggyakoribb formája (1. ábra). Korai stádiumban erythemás udvarral („lilac ring”) körülvelt foltok formájában jelentkeznek. Későbbi stádiumban a laesiók centrálisan tömött plakkokká alakulnak, színük jellegzetes elefántcsontszínűvé válik, a hám atrophias lesz. Gyógyulást követően hyper- vagy hypopigmentált foltok maradnak vissza a hám, a subcutan rétegek és a bőrfüggelékek atrophijával. Típusos lokalizáció a törzs, különösen az inframammaris régió, valamint a csípő és az inguinális hajlat közötti terület.



1. ábra. Plakkos morphea

○ Guttált

Ritka forma (2. ábra). Multiplex fénylő, sárgásfehér, kis méretű scleroticus laesiok jellemzik, típusos lokalizáció a törzs. Korai stádiumban erythemás foltok formájában jelenik meg. Klinikailag az extragenitalis lichen sclerosus et atrophicushoz hasonló megjelenésű.



2. ábra. Guttált morphea

- Atrophoderma idiopathica Pierini Pasini
Gyermekkorra jellemző ritka forma. Soliter vagy multiplex szimmetrikus, élesen határolt hyperpigmentált, nem indurált foltok jellemzik, jellegzetesen a törzs és a végtagok érintettek.
- Generalizált forma
 - Generalizált morphea
Definíció: négy vagy több, 3 centiméternél nagyobb átmérőjű infiltrált plakk jelenléte, mely legalább két anatómiai régiót érint az alábbi hétből: fej-nyak, végtagok külön-külön, törzs elülső és hátsó felszíne (3. ábra) ⁵.



3. ábra. Generalizált morphea

○ Panscleroticus morphea

Gyermekkorra jellemző, súlyos forma (4. ábra). Kiterjedten érinti a bőrt, a subcutan zsírszövetet, fasciákat, izmokat, csontokat. A fibrosis nem regrediál. Contracturákat, fekélyeket, necrosisokat okoz.



4. ábra. Panscleroticus morphea

▪ **Lineáris forma**

○ **Végtagok lineáris morpheája**

A lokalizált szkleroderma leggyakoribb formája gyermekkorban (5. ábra). Elsősorban a végtagokon jelentkezik lineáris laesiok formájában a Blaschko vonalaknak megfelelő lefutásban. Hyperpigmentációval gyógyul. Szövődményként flexiós contracturák, végtagaszimmetria alakulhat ki. Viszonylag gyakran, az esetek közel ¼-ében társul más autoimmun folyamattal, gyakran több szervrendszer egyidejű érintettségével. A leggyakoribb az ízületi, neurológiai, vascularis ocularis és gastrointestinalis érintettség ⁶.



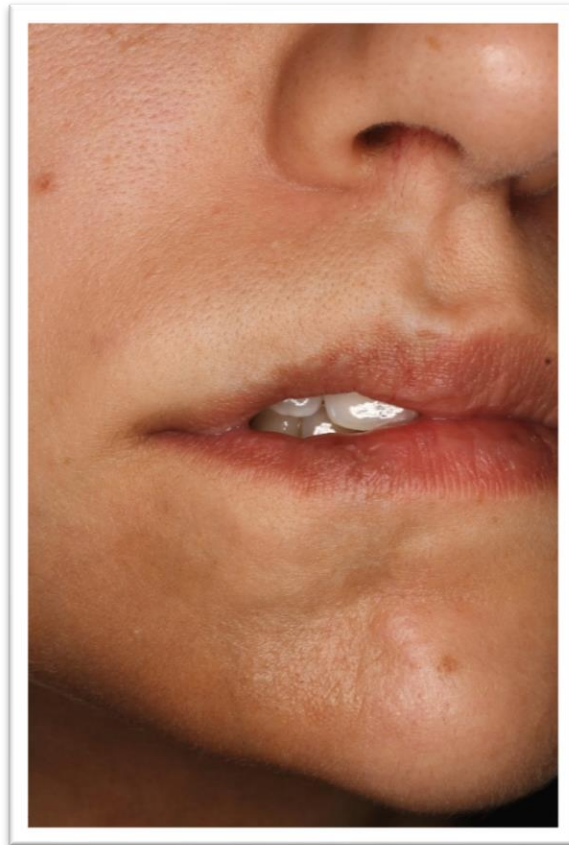
5. ábra. Végtagok lineáris morpheája

- „En coup de sabre” morphea
A frontoparietalis régióban paramedian lefutásban a szemöldök és a homlok-hajas fejbőr határ közötti területen jelentkezik. Társulhat hozzá heges alopecia, szemészeti (uveitis) és idegrendszeri érintettség (migrén, paraesthesia).



6. ábra. „En coup de sabre” morphea

- Progresszív facialis hemiatrophia (Parry Romberg szindróma)
A subcutan szövetek, izmok, csontok atrophijával jár, súlyos arc aszimmetriát eredményez (7. ábra). Nem jellemző a bőr fibrosisa. Gyakran, az esetek 40 %-ában társul „en coup de sabre” morpheával.



7. ábra. Parry Romberg szindróma

- Mély forma
A legritkább forma. A mély szöveteket, a subcutan zsírszövetet, a fasciát és az izmokat érinti. Jellemzően a végtagokon jelentkezik szimmetrikus eloszlásban.
- Kevert
Elsősorban a gyermekkori formákra jellemző. Leggyakrabban a lineáris és plakkos vagy a lineáris és generalizált forma kombinációja.
- Eosinophil fasciitis (Shulman szindróma)
Gyakran szerepel mechanikai trauma az anamnézisben. Elsősorban a végtagokat érinti. Jellemzőes a gyors kezdet a bőr ödémájával. A folyamat később fibroticussá válik, a bőr tömött tapintatú lesz. Jellemzőnek tartják a narancsbőr tünetet és a negatív vénarajzolatot ⁷.

2.2.Diagnosztika

A lokalizált szkleroderma diagnózisa elsősorban klinikai. Egyéb vizsgálatok (szövetteni vizsgálat, antinuclearis antitestek vizsgálata) differenciáldiagnosztikai nehézség esetén jönnek szóba ⁸.

2.3.Differenciáldiagnózis

A lokalizált szkleroderma differenciáldiagnosztikájában az altípustól és a klinikai stádiumtól függően többféle kórkép jön szóba. A gyakorlatban a legfontosabb a generalizált morphea elkülönítése a szisztémás sclerosistól. Lokalizált szklerodermában a szisztémás sclerosisra jellemző autoantitestek (Scl70, anticentromer antitest) negatívak, Raynaud jelenség és kapillármikroszkópos eltérések nem jellemzőek ². A limitált lokalizált szkleroderma esetében az extragenitalis lichen sclerosus et atrophicus merül fel leggyakrabban differenciáldiagnózisként. Az elkülönítéshez szövetteni vizsgálatra van szükség. Az alábbi felsorolás a legrelevánsabb differenciáldiagnózisokat sorolja fel.

- Limitált (korai) morphea: lichen sclerosus et atrophicus, erythema chronicum migrans, cutan mastocytosis, granuloma annulare, mycosis fungoides, fix gyógyszerexanthma, chronicus irradiációs dermatitis, porokeratosis Mibelli.
- Limitált (késői) morphea hyperpigmentációval: postinflammatorikus hyperpigmentáció, lichen planus actinicus, café au lait foltok, erythema dyschronicum perstans.
- Limitált (késői) morphea atrophiával: acrodermatitis chronica atrophicans, lipodystrophia, lichen sclerosus et atrophicus, necrobiosis lipoidica diabetorum
- Generalizált morphea: szisztémás sclerosis, kevert kötőszöveti betegség (MCTD; *mixed connective tissue disease*), pseudoscleroderma, scleroedema, scleromyxoedema, graft versus host betegség (GVHD; *graft versus host disease*), nephrogen sclerosis, porphyria cutanea tarda
- lineáris morphea: panniculitis, lupus erythematosus profundus, progresszív lipodystrophia, fokális dermalis hypoplasia, steroid atrophia.

2.4.Szövettan

Szövettani vizsgálattal a lokalizált szkleroderma nem különíthető el a szisztémás sclerosistól. A szövettani kép a betegség stádiumától függően változik. Korai stádiumban perivascularis, elsősorban lymphocytákból, kisebb arányban plazmasejtekből és eosinophil sejtekből álló infiltratum jellemző a reticularis dermisben. A kollagén rostok megvastagodottak. A késői stádiumban a gyulladással infiltratum regrediál. A reticularis dermisre vastag eosinophil festődésű kollagén rostok jellemzőek gyulladással infiltratum nélkül. A kollagén rostok a subcutan zsírszövet helyén is megjelenhetnek. Az adnexialis struktúrák atrophijája is jellemző ⁹.

2.5.A lokalizált szkleroderma pathogenesis

A lokalizált szkleroderma pathogenesis csak részleteiben ismert. Kialakulásában az egyéni hajlam mellett környezeti hatások szerepét feltételezik. A kórképet provokálhatja gyógyszerhatás, előidézheti fizikai trauma, ezen kívül bizonyos infekciók is előidézhetik a betegség megjelenését.

Több közlemény számol be az irradiatio és a morphea kapcsolatáról. Leggyakrabban emlőtumor irradiatioja után jelentkezik a bőr fibrosisa, az esetek felében a kezelt zónán kívül is megjelenhetnek morpheás laesiok. Ezt a tünetegyüttest postirradiatos morpheának (PIM) is nevezik ¹⁰.

Számos gyógyszerről feltételezik, hogy provokálhatja a morphea kialakulását. Többek között bleomycin, B12 vitamin, balicatib, D-penicillamin, bisoprolol, L-5-hydroxytriptofán-carbidopa kombináció és K1 vitamin alkalmazásakor írtak le a bőr sclerosisával járó folyamatot ¹⁰. Ezekben az esetekben nem figyelhető meg az egyébként jellegzetes női predilectio. A tünetek multiplex plakkok formájában jelentkeznek, azonban a B12 vitamin, a K vitamin és a pentazocin esetében kizárólag az injekció beadása helyén jelennek meg a laesiok. Az aktív stádium kialakulása hosszabb időt vesz igénybe és sok esetben a gyógyszerexpoziáció megszűnése sem eredményezi a tünetek regresszióját. Különböző hatásmechanizmussal magyarázható a gyógyszerek morpheát indukáló hatása. Profibroticus, kollagén szintézist és fibroblast aktivitást stimuláló hatás feltételezhető a bleomycin, carbidopa és béta-blokkolók esetében. A pentazocin esetében ischaemiás hatást feltételeznek. A B12 és K vitamin injekciók adása kapcsán a vivőanyag

vagy a konzerválószer toxikus hatását emelik ki¹⁰. A nephrogen szisztémás fibrosis (NSF) kialakulása az MR vizsgálatokhoz használt kontrasztanyag, a gadolinium alkalmazásához köthető a mérsékelt és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeken történő alkalmazás esetén. Feltételezik, hogy a csökkent renális ürülés miatt a kontrasztanyag felhalmozódik a szövetekben és ott profibroticus citokinek és növekedési faktorok fokozott expresszióját eredményezi⁴.

A morphea egy részének kialakulásában mechanikai hatások is szerepet játszhatnak. Nagyszámú juvenilis morpheában szenvedő beteg vizsgálata során trauma, rovarcsípés után az esetek 13%-ában észlelték morphea kialakulását. Ezekben az esetekben szoros időbeli összefüggés volt a tünetek kialakulása és az expozíció között⁶.

Az infektív hatások esetében az ok-okozati összefüggés igazolása sokkal nehezebb. A *Borrelia burgdorferi* kóroki szerepéről beszámoló közlemények eredményei ellentmondásosak^{11, 12}. Nehezíti az adatok értékelését a *Borrelia* detektálására alkalmazott eljárások sokfélesége is (pl. szerológia, tenyésztés, PCR). Pozitív eredmények Európából és Ázsiából származnak, az Egyesült Államokból nem érkeztek megerősítő közlemények. Ezt a különbséget a földrajzi régióként eltérő *Borrelia* speciek meglétével magyarázzák¹³.

Bár a lokalizált szkleroderma és a szisztémás sclerosis diagnózisok igen eltérő klinikumú és prognózisú kórképeket foglalnak magukba, pathogenesisük sok hasonlóságot mutat és mindkét folyamat végső soron fibrosishoz vezet. A pathogenesis didaktikailag három nagy folyamat köré csoportosítható: a vascularis károsodás, az ennek következtében kialakuló kóros gyulladáshoz vezető válasz, illetve a fibroticus és antifibroticus egyensúly eltolódása. A vascularis károsodás kialakulásában infekciók, mechanikai trauma, gyógyszerhatás, antiendothelialis antitestek játszanak szerepet. A vascularis károsodásnak strukturális és funkcionális jelei vannak. A szövettani képre jellemző előrehaladott folyamat esetén a vascularisaltság csökkenése. Strukturális eltérésként megfigyelhető az endothelsejtek károsodása, az intimaproliferatio valamint az érkaliber beszűkülése¹⁴. Az érkárosodás következtében megnő az érpermeabilitás, az endothelsejteken fokozódik az adhéziónak molekulák (ICAM-1, MADCAM, CD34) expressziója, melyek elősegítik a lymphocyták kilépését a szövetek közé a rajtuk expresszálódó adhéziónak molekulákkal való kapcsolódás révén (LFA-1, VLA-1, VLA-4, selectinek)¹⁵. Az érfalhoz kapcsolódott, aktiválódott T-sejtek profibroticus citokineket

(IL-4, IL-6 és TGF- β , PDGF) termelnek. Ennek a profibroticus-inflammatoricus citokin környezetnek a hatására fokozódik a fibroblastok és myofibroblastok proliferációja. Autokrin és paracrin hatások révén a fenti citokinek eredményezik az extracelluláris mátrix fehérjék (kollagén, glükózaminoglikánok, fibronectin) fokozott termelését. Az egyensúly eltolódásában a degradációért felelős mátrixmetalloproteinázok termelésének csökkenése is fontos szerepet játszik ¹⁶.

2.6.Klinikai lefolyás és prognózis

A lokalizált szkleroderma lefolyására a spontán regresszió jellemző maradványkárosodás (hypo- vagy hyperpigmentáció, hámatrophia, subcutan rétegek atrophíája, contracturák) visszamaradásával. A spontán regresszió mellett azonban a betegség reaktivációja is előfordul, ez az esetek körülbelül negyedében fordul elő. A recidíva gyakorisága a betegség első megjelenésének időpontjával és az altípussal mutat összefüggést. Recidíva gyakrabban jelentkezik a gyerekkorban kezdődött formákban, ezen kívül nagyobb recidíva arányra lehet számítani a végtagok lineáris morpheája esetében is függetlenül attól, hogy milyen életkorban jelentkezett a betegség ¹⁷.

2.7.Lokalizált szkleroderma és autoimmunitás

A lokalizált szkleroderma autoimmun eredetét az a megfigyelés támasztja alá, hogy gyakran társul más autoimmun betegséggel és az átlagpopulációhoz képest gyakrabban detektálható antinuclearis antitest jelenléte ebben a kórképben. Az antinuclearis antitest pozitivitás előfordulási gyakorisága 39%-ra tehető morpheában. Lokalizált szklerodermában szenvedő betegek családi anamnézisében szintén gyakran (16%) szerepel autoimmun betegség ¹⁸. A lokalizált szkleroderma bizonyos eseteiben tehát extracutan érintettséggel is számolni kell. Egyes altípusok esetén ennek a valószínűsége lényegesen nagyobb. Elsősorban a generalizált, kevert és lineáris formákban jelentkezik egyidejűleg más autoimmun betegség is ¹⁸. Juvenilis formák esetében leggyakrabban ízületi érintettség fordul elő, de jelentkezhet idegrendszeri (epilepszia, központi idegrendszeri vasculitis, perifériás neuropathia, fejfájás) és szemészeti érintettség (episcleritis, uveitis, xerophthalmia, glaucoma, papilloedema) is. Kiemelendő, hogy az

esetek negyedében ezek a manifesztációk nem a bőrtünetek környezetében jelentkeznek⁶.

2.8.Lokalizált szkleroderma és a primer biliaris cholangitis

Az autoimmun társulások kapcsán keltette fel érdeklődésünket egy szintén fibrosissal, belső szervi érintettséggel járó autoimmun betegség, a primer biliaris cholangitis (PBC). A primer biliaris cholangitis intrahepatikus cholestasissal, az epeutak destrukciójával járó betegség, mely májcirrhosishoz vezet. Prevalenciáját 19-151/millió főre becsülik, incidenciája 3,9 és 15 eset/millió fő/évre tehető világszerte¹⁹. A kórkép elsősorban középkorú nőket érint. A morpheához hasonlóan a PBC is társulhat más autoimmun betegséggel. Irodalmi adatok alapján a szisztémás sclerosis előfordulási gyakorisága 9,9% és 12,35% közöttire tehető, ezek a vizsgálatok a lokalizált szklerodermáról azonban nem tesznek említést^{20, 21}. Egy Németországban végzett monocentrikus vizsgálatban 40 lokalizált vagy szisztémás szklerodermában szenvedő beteg közül 5 esetben találtak AMA pozitívítást, illetve igazoltak PBC-t²².

A PBC jellegzetes immunszerológiai eltérése az antimitochondriális antitest (AMA) jelenléte. Az antimitochondriális antitesteket a felismert epitópok alapján számokkal jelöljük (AMA M1-M9)²³. Primer biliaris cholangitisben szenvedő betegek 80-96,5 százalékában AMA M2 autoantitest jelenléte mutatható ki. Ezen antitest célantigénje a belső mitochondriális membránon elhelyezkedő pyruvat dehydrogenase complex E2 altípusa (PDC E2). Bár az ellenanyag titer nem mutat korrelációt a PBC súlyosságával, a kórképre igen specifikus és a diagnosztikai kritériumrendszer fontos részét képezi¹⁹. A PBC diagnózisa abban az esetben állítható fel, ha a következő három diagnosztikus kritérium közül legalább kettő fennáll: (1) antimitochondriális antitest (AMA) pozitívítás, (2) a normál felső érték másfélszeresét meghaladó alkalikus foszfatáz (ALP) emelkedés, (3) szövettanilag igazolt non-supparatív cholangitis és interlobularis epeút destrukció²⁴.

Az autoimmun betegségek kialakulásában fontos szerepet játszik a genetikai hajlam és a környezeti hatások együttese. Számos autoimmun betegség esetében azonosították az adott kórképre hajlamosító vagy azzal szemben rezisztenciát jelentő klasszikus MHC géneket. Míg a PBC esetében számos publikáció született ebben a témában^{25, 26, 27}, a lokalizált szkleroderma esetében igen korlátozott a szakirodalom^{28, 29}. Lehetséges hajlamosító gének többek között a HLA DRB1 alcsoportban fordulnak elő mindkét

kórképben. Közös allélek jelenléte magyarázatul szolgálhat a két betegség együttes megjelenésére.

2.9.Életminőség vizsgálata lokalizált szklerodermában

Más kórképekhez képest a morphea életminőségre kifejtett hatásával viszonylag kevés tanulmány foglalkozott ^{30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39}. Ezek a vizsgálatok eltérő indexeket használtak az életminőség mérésére: DLQI, Skindex-29, SF-36 (Short-form 36), ISDL (Impact of Chronic Skin Disease on Daily Life), Cantril létra módszer. Három publikáció származik Hollandiából ^{34, 35, 39}, kettő az Amerikai Egyesült Államokból ^{32, 33} és kettő Lengyelországból ^{36, 37}. Megjegyzendő, hogy a publikációkhoz felhasznált beteganyagban átfedések vannak a hollandiai és amerikai közleményekben. A vizsgálatokban 35-202 fő vett részt. A korábbi hét közlemény alapján összesen körülbelül 400 morpheában szenvedő beteg életminősége került vizsgálatra világszerte. Ez a szám lényegesen elmarad a más bőrgyógyászati kórképekben történt életminőség vizsgálatokhoz képest ^{40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47}. Emiatt merült fel bennünk az igény az életminőség felmérésére lokalizált szklerodermában lehetőség szerint minél nagyobb számú populációt vizsgálva.

2.10. A lokalizált szkleroderma kezelése

Morpheában szenvedő betegek gyakran későn jutnak diagnózishoz. Az előrehaladott stádiumban felismert betegség, az adekvát terápia elmaradása esetében számolni kell a morphea természetes lefolyására jellemző maradványkárosodás kialakulásával ⁴⁸. Lokalizált szklerodermában az evidenciákon alapuló kezelések hiányosak. Ez magyarázható a kórkép ritkaságával, valamint azzal a ténnyel, hogy a betegség súlyosságát-aktivitását súlyozó skála használata nem terjedt el széles körben.

A morphea súlyos formáinak kezelése továbbra is kihívás elé állítja a kezelőorvost. A jelenleg használt kezelések alacsony evidencia szintje mellett az is megfigyelhető, hogy a terápia igen különböző sémákat követ. Európában a morphea pathogenesisében infektív ágensek, többek között a *Borrelia burgdorferi* kóroki szerepét is feltételezik, emiatt a bőrgyógyászok gyakran javasolnak szisztémás antibiotikus kezelést ebben a kórképben ⁴⁹. A lokális szteroidok használata szintén bevett gyakorlat annak ellenére, hogy ezekkel

a készítményekkel kapcsolatban a mai napig nem léteznek jól tervezett klinikai vizsgálatok. A kiterjedt formák esetében gyakran alkalmazzák a bőrgyógyászok a fénykezelést is, kihasználva a terápia antifibroticus hatását. Gyermekreumatológusok ezzel szemben gyakrabban alkalmazzák a kórkép autoimmun jellegéből kiindulva kombinált immunszuppresszív kezelést. Az alkalmazott terápia tehát nagymértékben függ attól, hogy melyik szakterületen kezelik a beteget ⁵⁰. Az Európai Dermatológiai Fórum (EDF, *European Dermatology Forum*) 2017-ben adta ki a jelenleg érvényes S1-irányelvet a bőr sclerosisával járó kórképek diagnosztikájáról és kezeléséről ^{4, 8}. Ennek kapcsán merült fel bennünk a kérdés, hogy a Magyarországon dolgozó bőrgyógyászok hogyan vizsgálják ki és hogyan kezelik a lokalizált szklerodermában szenvedő betegeket.

2.11. Ciclosporin használata lokalizált szklerodermában

A morphea súlyos formáinak szisztémás kezelése lényegében csak a methotrexat (MTX) (szteroiddal kombinálva vagy önállóan) és a fénykezelés esetében van alacsony evidencia szinttel alátámasztva. Megjegyzendő, hogy ezek a terápiák is off-label kezelésnek minősülnek ⁵¹. Előfordulnak azonban olyan súlyos esetek is, amikor ezek a kezelések kontraindikáltak vagy nem érnek el megfelelő hatékonyságot. Ilyen helyzetben merül fel az igény más készítmény használatára annak ellenére is, hogy egy ilyen szer hatékonysága mögött esetleg nem áll megfelelő evidencia szint. A ciclosporin (CyA) számos autoimmun kórképben eredményesen használt immunszuppresszív szer, lokalizált szklerodermában való alkalmazásáról azonban csupán öt kazuisztika számol be ^{52, 53, 54, 55, 56}. A ciclosporin többek között a graft versus host betegség (GVHD) megelőzésére és kezelésére törzskönyvezett készítmény. A generalizált morpheában és GVHD-ban egyaránt megfigyelhető fibrosis analógiája kapcsán merült fel a ciclosporin hatékonyságának vizsgálatára lokalizált szklerodermában.

3. Célkitűzések

3.1.Elsődleges célkitűzések

1. Vizsgálatunk célja az AMA pozitivitás ill. a PBC előfordulási gyakoriságának vizsgálata volt lokalizált szklerodermában szenvedő betegek körében.
2. Elsődleges célkitűzésünk volt továbbá a lokalizált szkleroderma életminőségre kifejtett hatásának vizsgálata nagy számú mintán.
3. A morpheában szenvedő betegek Magyarországon történő ellátásának (kivizsgálás és kezelés) felmérése.
4. A ciclosporin kezelés hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata morpheában.

3.2.Másodlagos célkitűzések

1. Közös klinikai jellemzők azonosítása az AMA pozitív morpheában szenvedő betegeken. Lehetséges összefüggések keresése a PBC és morphea társulásában.
2. Összefüggések keresése a bőrgyógyászati életminőség index és a validált súlyossági- és károsodási index között. Összefüggéseket kerestünk továbbá az életminőség és a betegek életkora, neme, illetve egyéb klinikai változók (morphea altípusa, tünetek lokalizációja, betegség fennállásának ideje, társuló egyéb bőrbetegségek, társuló autoimmun betegségek) között.
3. A morphea magyarországi kezelésének és kivizsgálásának eltérése a jelenleg érvényes európai irányelvektől.
4. A ciclosporin kezelés hosszú távú hatása a morphea remissziójára.

4. Módszerek

4.1. Beteganyag

2015 és 2017 között a Semmelweis Egyetem Bőr- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján egy prospektív monocentrikus keresztmetszeti vizsgálat keretében végeztük kutatásunkat. A klinikai vizsgálatba 18. életévüket betöltött, a fekvőbeteg osztályokon valamint az ambulanciákon jelentkező, klinikailag morpheában szenvedő férfi és nő betegek kerültek bevonásra. Speciális kizárási kritériumok nem szerepeltek a vizsgálatban. Szövetteni vizsgálatra csak klinikailag bizonytalan diagnózis esetén került sor. A betegek klasszifikációja a jelenleg érvényes EDF (European Dermatology Forum) ajánlásoknak megfelelően történt⁸. Dokumentáltuk a betegek nemét, életkorát, a morphea fennállásának idejét, az aktuális kezeléseket, a társuló bőrgyógyászati autoimmun és egyéb betegségeket. Az első 91 betegnél végeztük el az AMA meghatározást. Valamennyi betegnél elvégeztük a bőrgyógyászati életminőség index (DLQI, Dermatology Life Quality Index) valamint a lokalizált szkleroderma aktivitását és súlyosságát mérő skála (LoSCAT, Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool) meghatározását.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte. Az etikai engedély száma: 144/2015.

4.2. AMA meghatározás

Az antimitochondriális antitest meghatározása szérumból történt indirekt immunfluoreszcens módszerrel (NOVA Lite® ANA KSL Kit). Szubsztrátként tárgylemezen fixált egér vese, gyomor, máj metszeteket használtunk. Pozitivitás esetén megerősítő teszt történt immunoassay módszerrel AMA M2, Sp 100 és gp210 antigénekre (IMTEC-Liver-LIA S).

4.3. HLA vizsgálat

AMA pozitivitás esetén a HLA DRB1 allélcsoportra végeztünk genotipizálást PCR-SSP (polymerase chain reaction by sequence-specific primers) és PCR-SSO (polymerase

chain reaction by sequence specific oligonucleotide probes) módszerrel (Labtype, One Lambda). A DNS izolálás perifériás vérből történt.

4.4.LoSCAT

A LoSCAT (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool) a lokalizált szkleroderma aktivitásának ill. a kialakult károsodásnak a mérésére alkalmazott validált, megbízható rendszer. A LoSCAT két doménből épül fel: az aktivitást mérő módosított lokalizált bőr súlyossági index (modified Localized Skin Severity Index, mLoSSI) és a károsodást mérő lokalizált szkleroderma károsodási index (Localized Scleroderma Damage Index, LoSDI) alkotja ^{57, 58}.

Az mLoSSI a következő klinikai tüneteket vizsgálja: erythema, infiltráció, laesio növekedése/új laesio megjelenése a régióban. A LoSDI vizsgált paraméterei: dermalis atrophia, subcutan rétegek atrophiaja, hyper- vagy hypopigmentáció. Mindkét skála 18 anatómiai régiót vizsgál, mindegyik régióban a súlyosabb értéket kell figyelembe venni egy 0-tól 3 pontig terjedő skálán. Ez alól kivétel az új laesio/laesio növekedése (nincs 0, van 3). Mindkét index értéke 0 és 162 között változhat, a magasabb érték magasabb betegségaktivitásra ill. károsodásra utal. ^{59, 60}

A LoSCAT meghatározása során az mLoSSI és a LoSDI mellett egy 100 mm-es vizuális analóg skálán is meghatározásra kerül a betegség aktivitása (kezelőorvos globális értékelése az aktivitásról, Physician Global Assessment of Activity, PGA-A) illetve a kialakult károsodás (kezelőorvos globális értékelése a károsodásról, Physician Global Assessment of Damage, PGA-D). A magasabb érték magasabb betegségaktivitást ill. károsodást jelent.

4.5.Bőrgyógyászati életminőség index (Dermatology Life Quality Index, DLQI)

A bőrgyógyászati életminőség index a bőrbetegségekben széles körben alkalmazott validált teszt. A kérdőív 10 kérdést tartalmaz, az elmúlt hétre kérdez rá és 6 dimenzióra tér ki: szubjektív panaszok és érzelmek, napi aktivitás, pihenés, tanulás és munkavégzés, személyes kapcsolatok, kezelés. Valamennyi választ egy 4 pontos skálán kell értékelni (egyáltalán nem/nem releváns 0, kissé 1, meglehetősen 2, nagyon 3). Az index értéke 0 és 30 között változhat, a magasabb érték rosszabb életminőséget jelöl ⁶¹.

4.6.Kérdőíves felmérés a morphea ellátásáról a magyar bőrgyógyászok körében

A Magyar Dermatológiai Társulat címlistája alapján 800 kérdőívet küldtünk ki a kollégák részére. A kérdőív az alábbi aspektusokra kérdezett rá: kezelések formája (lokális készítmények, fénykezelés, szisztémás antibiotikumok és szisztémás immunszuppresszív szerek használata), kivizsgálás (szövettan, autoimmun szerológia, Borrelia és egyéb postinfekciós szerológia, góckutatás), kezelés eredményességének felmérése (súlyossági index, testfelület, beteg visszajelzése), kezelés kiválasztásának szempontjai (súlyosság, kivizsgálási eredmények), szakmai adatok (végzettség, munkahely ellátási szintje), ellátott morpheaában szenvedő betegek száma éves szinten.

4.7.Ciclosporin alkalmazása morpheaában

A ciclosporin hatékonyságát és biztonságosságát súlyos morpheaában a Grazi Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati és Nemikórtani Klinikájának (Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie) beteganyaga alapján egy 12 fős retrospektív analízisben értékeltük. Ezt a vizsgálatot a Grazi Orvostudományi Egyetem Etikai Bizottsága hagyta jóvá. Az etikai engedély száma: 27-225 ex 14/15. A betegek értékelése az ambuláns dokumentáció és fotodokumentáció felhasználásával történt. A betegek követése 2-től 14 évig tartó periódust ölelt fel. A morphea diagnózisának felállítása a klinikai kép és szövettani vizsgálat alapján történt. A betegek klasszifikációja a Németországban érvényes irányelvek alapján történt (AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) ³. A ciclosporin beállítására egyéb kezelésekre rezisztens, súlyos formákban került sor a betegség progressziója esetén. A vizsgálat a 2002 és 2014 között ciclosporinnal kezelt, morpheaában szenvedő betegekre terjedt ki.

A morphea súlyossága az érintett testfelület százalékos arányában került meghatározásra (body surface area, BSA). A kezelés hatékonyságát az érintett testfelület csökkenése alapján értékeltük. A laesiók mérete, alakja, száma és lokalizációja digitális fényképfelvételek segítségével került dokumentálásra. Az ambuláns dokumentáció alapján regisztráltuk a ciclosporin dózist, a kezelés időtartamát, a mellékhatásokat, egyéb immunszuppresszív szerek használatát és a kórlefolyást retrospektív adatfeldolgozás formájában.

4.8. Statisztika

4.8.1. AMA és PBC előfordulása

Leíró statisztikát alkalmaztunk Microsoft® Excel® 2015 for Windows® szoftver felhasználásával.

4.8.2. Életminőség vizsgálata

Valamennyi klinikai változóra és mérőszámra leíró statisztikát alkalmaztunk. Az adatok ferde eloszlása miatt a folyamatos változók, mint az életkor és a betegségfennállási idő, valamint a mérési eredmények (DLQI, mLOSSI, LoSDI, LoSCAT, PGA-A and PGA-D) közötti összefüggést a Spearman-féle rangkorrelációval vizsgáltuk. A 0-0,19-ig terjedő korrelációs koefficiens (r_s) definíció szerint nagyon gyenge, a 0,20-0,39 gyenge, a 0,40-0,59 mérsékelt, a 0,60-0,79 erős, a 0,80-1 nagyon erős korrelációt jelent⁶². A korrelációs analízist a teljes mintán és a bőrgyógyászati társbetegségek nélküli szűkebb mintán is elvégeztük. A DLQI-t befolyásoló tényezők meghatározásához többváltozós regresszióanalízist végeztünk. A kivitelezhető általánosított legkisebb négyzetek becslését (feasible generalized least squares, FGLS) alkalmaztuk, hogy hatékonyan kezeljük a heteroszkedaszticitás kérdését. A végleges modellben szereplő magyarázó változókat az úgynevezett backward eliminációs megközelítéssel választottuk ki. Valamennyi tesztben a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Az adatok statisztikai feldolgozása az IBM SPSS Statistics for Windows, 22.0 verzió, Armonk, NY: IBM Corp. (2013) és a Gretl for Windows 1.9.4 szoftverek felhasználásával történt.

4.8.3. Kérdőíves felmérés

A kérdőíves értékelés során leíró statisztikát alkalmaztunk Microsoft® Excel® 2015 for Windows® szoftver felhasználásával.

4.8.4. Ciclosporin alkalmazása morpheában

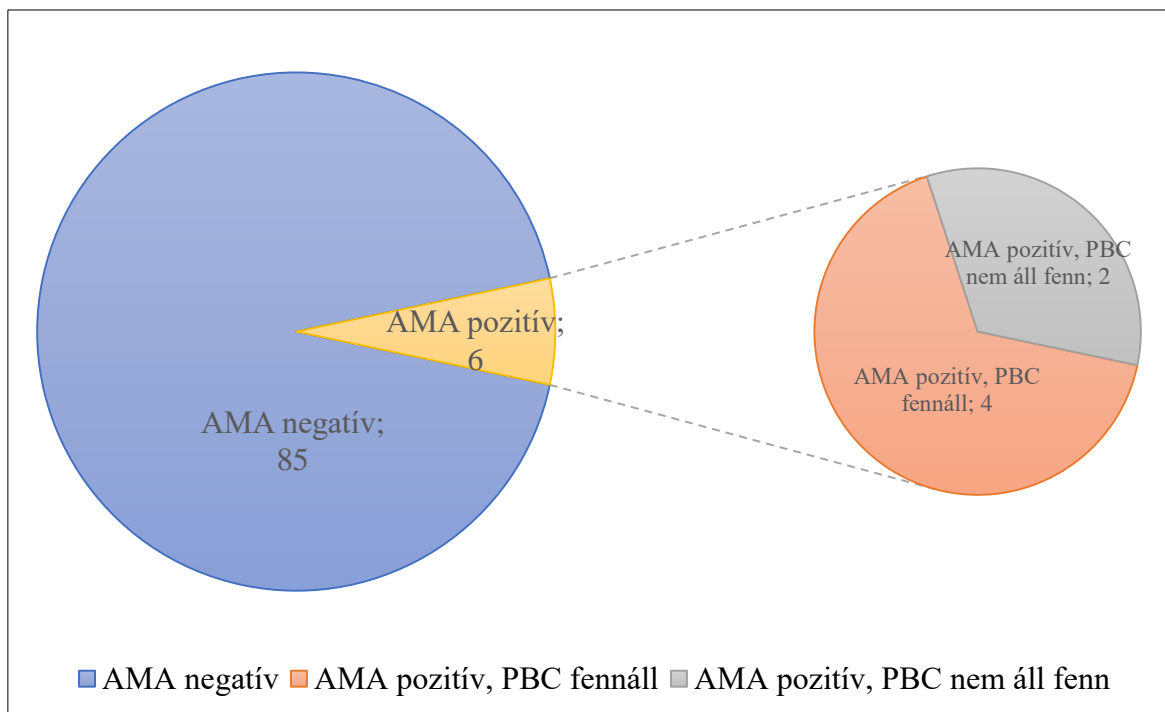
Az alacsony esetszám miatt csak leíró statisztikát alkalmaztunk Microsoft® Excel® 2015 for Windows® szoftver felhasználásával.

5. Eredmények

5.1.AMA és PBC előfordulása

5.1.1. AMA pozitívítás, PBC, klinikai jellemzők

2015 és 2017 között 91 beteg került bevonásra. Hat (6,6%) betegnél találtunk AMA pozitívítást. Valamennyi AMA pozitív beteg nő volt, átlagos életkoruk 69,0 év (medián 69,0; 60-77) volt (1. táblázat). A morphea megjelenésekor valamennyi beteg elérte a menopausát. A PBC diagnózisa 4 esetben volt felállítható, valamennyi diagnosztizált beteg ursodeoxycholsav (UDCA) kezelésben részesült májbetegsége miatt (1. ábra). A másik két AMA pozitív beteg hepatologiai obszerváció alatt áll.



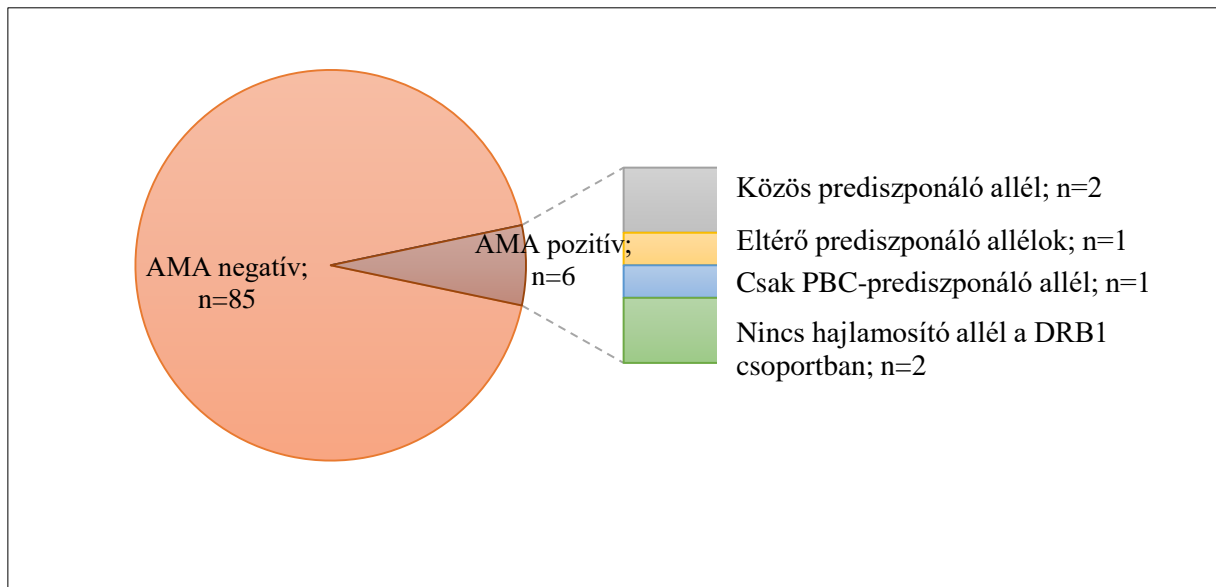
8. ábra. AMA pozitívítás és PBC előfordulása

Feltűnő volt a morphea hasonló klinikai képe valamennyi AMA pozitív betegnél: generalizált morphea meglétét tapasztaltuk disszeminált infiltrált plakkok formájában. A morphea fennállásának ideje átlagosan 8,0 év (medián 7,0) volt. Két beteg PUVA kezelést kapott, egy beteg lokális szteroid kezelésben részesült. Érdekes megfigyelésünk volt a spontán regresszióra való hajlam: a hat AMA pozitív beteg közül 4 betegnél észleltük a morphea plakkok regresszióját, melyek postinflammatoricus hyperpigmentált foltokkal gyógyultak. A spontán gyógyulást mutató betegek közül ketten részesültek UDCA

kezelésben. Egy betegnél több regresszióval és recidívával járó epizódot észleltünk. Egy betegnél a morphea korai aktív stádiumában került felismerésre az AMA pozitivitás. Az AMA pozitív betegek között egy betegnél találtunk társuló autoimmun kórképeket (4. beteg, Hashimoto thyreoiditis és sicca tünetek).

5.1.2. HLA tipizálás eredményei

Az AMA pozitív betegeken elvégzett genotipizálás alapján egy betegnél (2. sz.) azonosítottuk a mindkét kórképre hajlamosító közös HLA DRB1*15:01 allélt (2. táblázat). Egy betegnél (3. sz) egy másik közös potenciális hajlamosító allélt találtunk (HLA DRB1*08:01). Egy beteg (4. sz.) külön a morpheára (HLA DRB1*03:01) és külön a PBC-re (HLA DRB1*14:54) hajlamosító allélt hordozott. Egy betegnél (6.sz.) csak a PBC-re jellemző allélt találtunk (HLA DRB1*04:05). Két betegnél (1. és 5. sz.) nem sikerült hajlamosító allélokot azonosítani a DRB1 csoportban. A HLA DRB1*04:04 közös hajlamosító allélt nem tudtuk azonosítani egyik betegben sem. A HLA tipizálás eredményeit foglalja össze a 2. ábra.



9. ábra. HLA tipizálás eredményei

1. táblázat. AMA pozitív betegek demográfiai adatai

Beteg száma	Életkor	Nem	PBC fennállásának ideje (év)	AMA	Bilirubin* (µmol/l, normál <20)	GOT* (U/l, normál 8-43)	GPT* (U/l, normál 7-45)	GGT* (U/l, normál 8-40)	ALP* (U/l, normál 41-108)	Kezelés	Morphea fennállásának ideje (év)	Morphea altípusa, lefolyás	Társ-betegségek
1.	60	Nő	6	M2	23,8	Normál tartomány	Normál tartomány	67	Normál tartomány	UDCA	7	Generalizált, remisszió	Psoriasis vulgaris
2.	77	Nő	7	M2, Sp-100	Normál tartomány	Normál tartomány	Normál tartomány	55	Normál tartomány	UDCA	10	Generalizált, remisszió	
3.	64	Nő	Nincs	M2	Normál tartomány	Normál tartomány	Normál tartomány	Normál tartomány	Normál tartomány	Nincs	7	Generalizált, remisszió	
4.	77	Nő	16	M2	Normál tartomány	Normál tartomány	Normál tartomány	43	Normál tartomány	UDCA	18	Generalizált, remisszió és exacerbatio váltakozása	Hashimoto thyreoiditis, sicca tünetek
5.	62	Nő	1	M2	Normál tartomány	Normál tartomány	Normál tartomány	89	Normál tartomány	UDCA	5	Generalizált, remisszió	
6.	74	Nő	Nincs	M2	24,9	Normál tartomány	Normál tartomány	Normál tartomány	Normál tartomány	Nincs	1	Generalizált, jelenleg aktív	

* Laborértékek UDCA kezelés alatt igazolt PBC esetén. Rövidítések: ALP = alkalikus foszfatáz, AMA = antimitochondriális antitest, GOT = glutamát-oxáloacetát transzamináz, GPT = glutamát-pyruvát transzamináz, GGT = gamma-glutamil transzferáz, l = liter, µmol = mikromol, PBC = primer biliaris cholangitis, U = unit, UDCA = ursodeoxycholsav

2. táblázat. AMA pozitív betegek HLA szűrővizsgálata

Beteg száma	Alacsony felbontású genotipizálás	Magas felbontású genotipizálás	Értelmezés
1.	DRB1*07, DRB1*16	DRB1*16:01	Nincs ismert hajlamosító allél a DRB1 alcsoportban
2.	DRB1*15, DRB1*16	DRB1*15:01, 16:01	15:01: egy átfedő PBC + morphea marker
3.	DRB1*07, DRB1*08	DRB1*07:01, 08:01	08:01: egy PBC marker, mely lehetséges morphea marker is
4.	DRB1*03, DRB1*14	DRB1*03:01, 14:54	03:01: egy morphea marker, 14:54: lehetséges PBC marker
5.	DRB1*07, DRB1*09	nem történt irreleváns eredmény miatt	Nincs ismert hajlamosító allél a DRB1 alcsoportban
6.	DRB1*01, DRB1*04:05/08/14/205	DRB1*01:01, 04:14	04:05: egy PBC marker

Rövidítések: PBC = primer biliaris cholangitis

5.2.Életminőség vizsgálata

5.2.1. Bőrgyógyászati életminőség index (DLQI) vizsgálata

101 beteget vontunk be a vizsgálatba (3. táblázat). A betegek döntő része az ambuláns rendelésekről került bevonásra (83,2%). A betegek nagyobb része nő volt (n=84, 84,2%). A betegek átlagos életkora $56,8 \pm 14,8$ év volt. A betegség átlagos fennállásának ideje $4,8 \pm 6,4$ év (0-38) volt. A betegek közel fele a generalizált alcsoportba volt sorolható: generalizált lokalizált formát 49 esetben (48,5%), panscleroticus formát 1 esetben diagnosztizáltunk (1,0%). Eosinophil fasciitis egy esetben (1,0%) fordult elő. Limitált plakkos forma 45 betegnél (44,6%) jelentkezett. Két további beteg en coup de sabre morpheában szenvedett, két mély és egy kevert altípus (generalizált és en coup de sabre forma kombinációja) is diagnosztizálásra került.

Postirradiatos morphea (PIM) 1 esetben fordult elő (1,0%). Ennél a betegnél 2004-ben került diagnosztizálásra bal oldali mamma tumor. Ez a beteg postoperatív kombinált epirubicin és cyclophosphamid kezelésben, antihormon terápiában és elektron gyorsító irradiációban részesült a konvencionális protokoll szerint. Bőrtünetei 2015-ben jelentkeztek először a jobb combon, majd a bal inguinalis hajlatban és a bal marmán tenyérszerű, erősen infiltrált, atrophias hámmal fedett plakkok formájában.

Traumás provokáló tényező Köbner-jelenséggel egy betegnél merült fel (1,0%). Ezen betegünk 2013-ban szenvedett balesetet, mozgólépcsőn elesett. Bőrtünetei a traumát követően rövid időn belül jelentkeztek a sérüléssel azonos lokalizációban a jobb karon és a thoracalis gerinc felett.

Gyógyszeres eredet két betegnél (1,98%) feltételezhető. Az egyik beteg osteoporosis kezelése kapcsán részesült denosumab kezelésben. A 2. injekció adását követően rövid időn belül jelentkezett morpheája disszeminált erythemás foltok formájában. A másik beteg esetében 2-es típusú diabetes mellitus miatt lixisenatide (segédanyag: metacresol) került beállításra. Bőrtünetei az első injekció beadása után 1 hónappal jelentkeztek.

A morpheás laesiók leggyakrabban a következő régiókat érintették: has (n=72; 71,3%), lábak (n=65; 64,4%), mellkas (n=56; 55,4%), hát (n=56; 55,4%) és karok (n=52; 51,5%). A kézfejek és lábfejek érintettsége 11 (10,9%) és 16 (15,8%) betegnél jelentkezett. Az arc, a hajás fejbőr és a nyak 7 betegnél (6,9%) volt érintett.

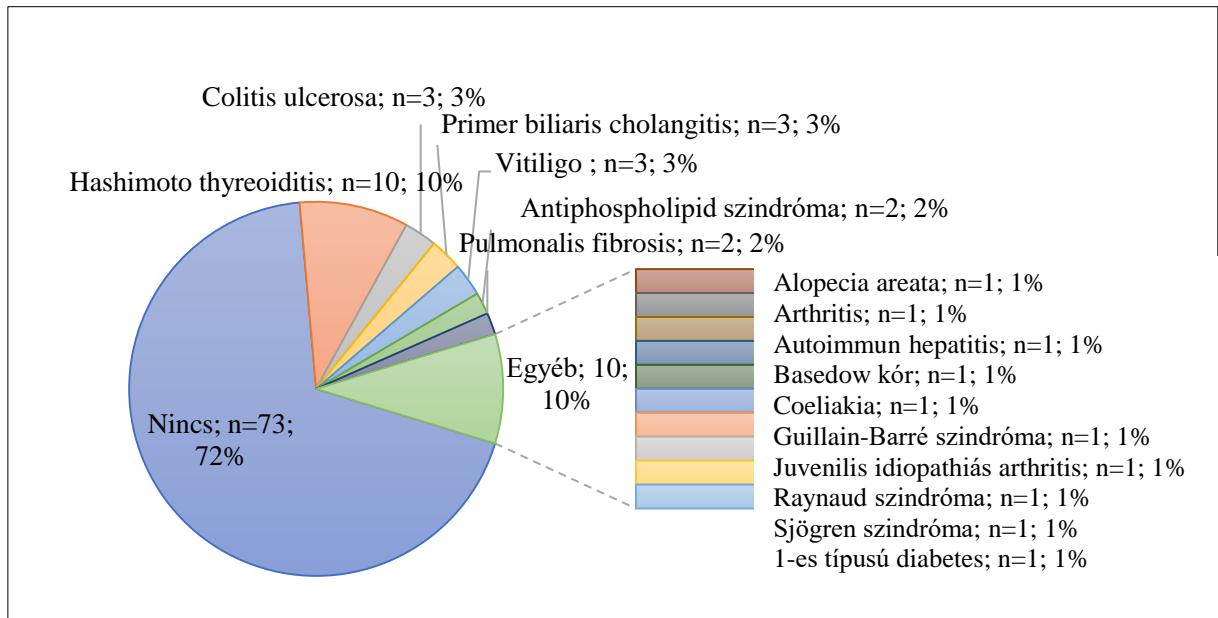
3. táblázat Demográfiai és klinikai adatok

	N (%)	Átlag (SD)	Medián (IQR)
Nem			
Férfi	16 (15,8%)	N/A	
Nő	85 (84,2%)		
Életkor	101 (100%)	56,8 (14,8)	61 (46,4-67,6)
Betegség fennállásának ideje	101 (100%)	4,9 (6,4)	2,1 (1,0-6,3)
Generalizált morphea		N/A	
Igen	51 (50,5%)		
Nem	50 (49,5%)		
Bőrgyógyászati társbetegségek			
Igen	16 (15,8%)		
Nem	85 (84,2%)		
Autoimmun társbetegségek			
Igen	31 (30,7%)		
Nem	70 (69,3%)		
Aktuális kezelés			
Nincs	35 (34,7%)		
Lokális	25 (24,8%)		
Fényterápia	12 (11,9%)		
Szisztémás kezelés	24 (23,8%)		
Kombinált kezelés	5 (5,0%)		
Betegség súlyossága és életminőség			
mLOSSI (0-162)	101 (100%)	11,8 (14,7)	8,0 (3,0-15,0)
LoSDI (0-162)	101 (100%)	7,9 (9,4)	5,0 (2,0-9,5)
LoSCAT (0-324)	101 (100%)	19,8 (19,3)	15,0 (8,0-23,0)
PGA-A (0-100)	101 (100%)	16,8 (22,2)	9,0 (3,0-22,0)
PGA-D (0-100)	101 (100%)	12,4 (14,6)	9,0 (2,0-17,5)
DLQI (0-30)	101 (100%)	4,0 (4,8)	2,0 (1,0-5,0)

A magasabb értékek rosszabb egészségi állapotot jelentenek valamennyi mérőszám esetében.

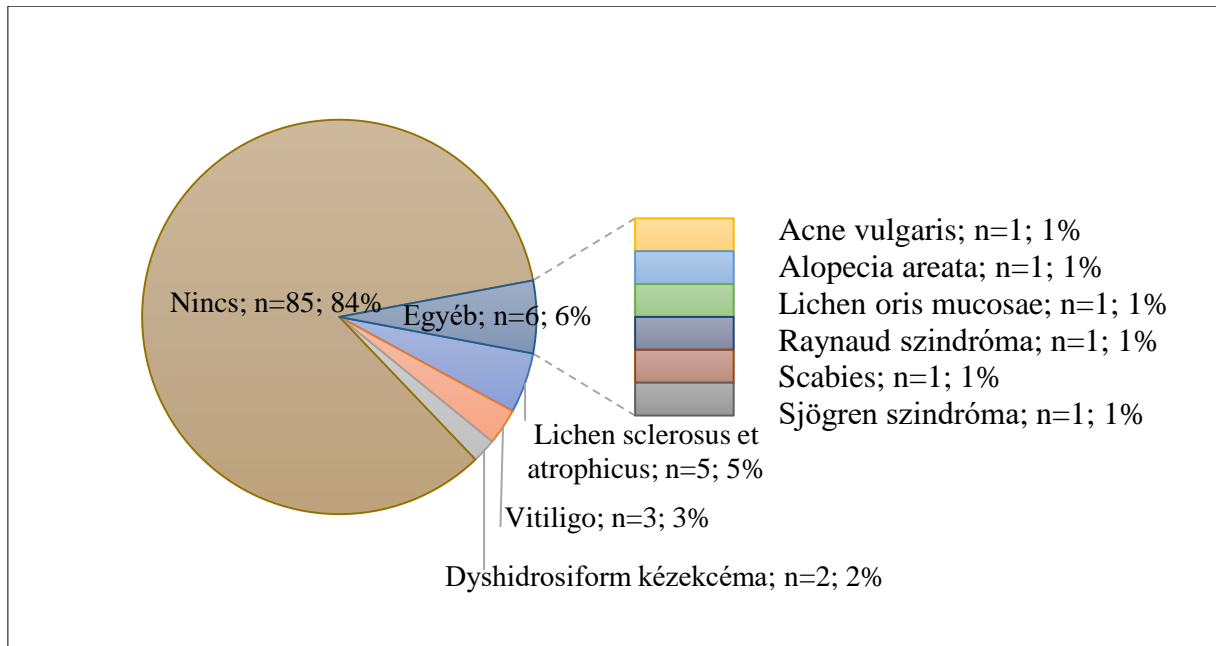
Rövidítések: DLQI = Bőrgyógyászati Életminőség Index (*Dermatology Life Quality Index*); LoSCAT = Lokalizált Szkleroderma Bőrgyógyászati Értékelési Index (*Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool*; mLoSSI és LoSDI összege); LoSDI = Lokalizált Szkleroderma Károsodási Index (*Localized Scleroderma Damage Index*); mLoSSI = módosított Lokalizált Szkleroderma Bőr Súlyossági Index (*modified Localized Scleroderma Skin Severity Index*); N/A = nincs adat vagy nem alkalmazható; PGA-A = Kezelőorvos Globális Értékelése az Aktivitásról (*Physician Global Assessment of Activity*); PGA-D = Kezelőorvos Globális Értékelése a Károsodásról (*Physician Global Assessment of Damage*)

Autoimmun társbetegségek 28 (27,7%) betegnél fordultak elő. A leggyakrabban előforduló kórképek a Hashimoto thyreoiditis (n=10), a colitis ulcerosa (n=3) és a PBC (n=4) voltak (3. ábra).



10. ábra. Autoimmun társbetegségek

Bőrgyógyászati társbetegségeket 16 betegnél (15,8%) találtunk; a leggyakoribb diagnózisok a lichen sclerosus et atrophicus (n=5), a vitiligo (n=3) és a dyshidrosiform kézcéma (n=2) voltak. Acne vulgaris, alopecia areata, lichen oris mucosae, Raynaud szindróma, scabies és Sjögren szindróma egy-egy betegnél fordult elő. A lichen sclerosus et atrophicus előfordulási gyakorisága az általunk vizsgált betegpopulációban igen hasonló volt az eddig ismert irodalmi adatokhoz (4,95% és 5,7%)^{63, 64}. Vizsgálatunk is megerősítette, hogy az extragenitalis és genitális lichen sclerosus et atrophicus morpheában lényegesen gyakrabban fordul elő az átlagpopulációhoz képest⁶³. A bőrgyógyászati társbetegségek előfordulását mutatja a 4. ábra.



11. ábra. Bőrgyógyászati társbetegségek

A betegek közel ¼-e részesült lokális (24,8%) illetve szisztémás (23,8%) kezelésben. Fénykezelés a betegek 11,9 százalékánál történt, kombinált kezelésben a betegek 5,0 százaléka részesült. A vizsgálat időpontjában a betegek több mint 1/3-ában a morphea súlyossága nem indokolt kezelést (34,7%).

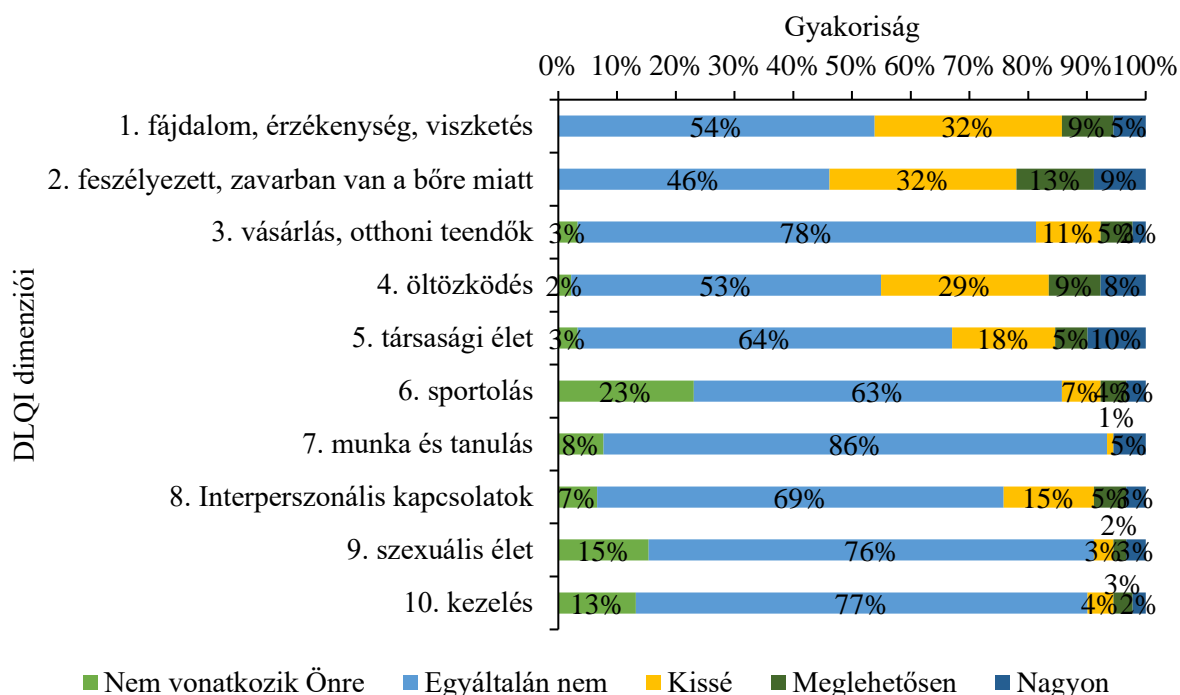
5.2.2. Betegség súlyossága és életminőség értékek

Az átlagos betegségaktivitási (mLoSSI) és károsodási (LoSDI) index 8 és 5 volt. A vizuális analóg skálán mért medián aktivitás (PGA-A) és károsodás (PGA-D) 9 és 9 volt.

A teljes mintában a DLQI medián értéke 2 volt. A DLQI medián értékei a morphea alcsoportjain belül a következőképpen alakultak: generalizált forma 4 (átlag±SD 4,7±5,0), plakkos forma 1 (átlag±SD 2,8±4,0), mély morphea 8 (átlag±SD 8,0±9,9). A két en coup de sabre formában szenvedő beteg DLQI értéke 0, az eosinophil fasciitisszel diagnosztizált beteg DLQI értéke 5 volt. A panscleroticus morpheaában szenvedő beteg DLQI értéke 11, a kevert morpheaában szenvedő beteg DLQI értéke 15 volt.

A betegek több mint fele (53%) érezte magát veszélyeztettnak a bőre miatt (5. ábra). 46 százalékuk érzett legalább enyhe viszketést vagy fájdalmat. 43 százalékuk jelezte, hogy öltözködését befolyásolja a betegsége. A betegek egyharmada (35%) jelezte, hogy

betegsége hatással van a szociális érintkezésre. A betegek 24 százalékának jelentősbőrbetegsége nehézséget a szexuális életben. A válaszadók a legmagasabb értékeket a szociális aktivitás (9%), a zavartság (8%) és az öltözködés (7%) dimenziókra adták.



12. ábra. DLQI válaszok eloszlása

5.2.3. Korrelációk a vizsgált paraméterek között

A teljes mintában az mLoSSI erős korrelációt mutatott a PGA-A-val ($r_s=0,773$; $p<0,0001$), de csak mérsékelten korrelált PGA-D értékkel ($r_s=0,412$; $p<0,0001$, 4. táblázat.) A LoSDI erős pozitív korrelációt mutatott a PGA-D-vel ($r_s=0,611$; $p<0,0001$) és nagyon gyenge korrelációt a PGA-A-val ($r_s=0,080$; $p=0,4259$). Gyenge pozitív kapcsolat volt az mLoSSI és a LoSDI ($r_s=0,226$; $p=0,0230$) valamint a PGA-A és PGA-D között ($r_s=0,323$; $p=0,0010$). A LoSCAT mérsékelt korrelációt mutatott a PGA-A-val ($r_s=0,575$; $p<0,0001$), erősen korrelált a PGA-D-vel ($r_s=0,622$; $p<0,0001$). Gyenge pozitív összefüggést tapasztaltunk a betegek életkora és a PGA-A-val kifejezett betegségaktivitás között ($r_s=0,245$; $p=0,0135$). A betegség fennállásának ideje gyenge negatív korrelációt mutatott a betegség aktivitással (PGA-A, $r_s=-0,251$; $p=0,0113$), illetve

gyenge negatív korrelációt mutatott a LoSDI-val kifejezett károsodási index-szel ($r_s=0,197$; $p=0,0483$). A DLQI gyenge pozitív korrelációt mutatott a PGA-D kivételével valamennyi aktivitási és károsodási paraméterrel.

4. táblázat. Folyamatos változók közötti Spearman korrelációk

	mLOSSI	LoSDI	LoSCAT	PGA-A	PGA-D	DLQI
Teljes minta (N=101)						
Életkor	0,182	-0,039	0,095	0,245*	0,007	-0,060
Betegségfennállási idő	-0,120	0,197*	0,061	-0,251*	0,028	0,156
mLOSSI	-	0,226*	-	0,773**	0,412**	0,229*
LoSDI	-	-	-	0,080	0,611**	0,208*
LoSCAT	-	-	-	0,575**	0,622**	0,289**
PGA-A	-	-	-	-	0,323**	0,199*
PGA-D	-	-	-	-	-	0,079
DLQI	-	-	-	-	-	-
Bőrgyógyászati társbetegségek nélküli betegek (N=85)						
Életkor	0,191	0,052	0,146	0,242*	0,058	0,002
Betegségfennállási idő	-0,076	0,234*	0,110	-0,251*	0,011	0,146
mLOSSI	-	0,248*	-	0,759**	0,426**	0,348**
LoSDI	-	-	-	0,077	0,624**	0,167
LoSCAT	-	-	-	0,562**	0,628**	0,348**
PGA-A	-	-	-	-	0,327**	0,316**
PGA-D	-	-	-	-	-	0,043
DLQI	-	-	-	-	-	-

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Rövidítések: DLQI = Bőrgyógyászati Életminőség Index (*Dermatology Life Quality Index*); LoSCAT = Lokalizált Szkleroderma Bőrgyógyászati Értékelési Index (*Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool*), mLoSSI és LoSDI összege; LoSDI = Lokalizált Szkleroderma Károsodási Index (*Localized Scleroderma Damage Index*); mLoSSI = módosított Lokalizált Szkleroderma Bőr Súlyossági Index (*modified Localized Scleroderma Skin Severity Index*); PGA-A = Kezelőorvos Globális Értékelése az Aktivitásról (*Physician Global Assessment of Activity*); PGA-D = Kezelőorvos Globális Értékelése a Károsodásról (*Physician Global Assessment of Damage*)

5.2.4. Az életminőséggel összefüggő klinikai változók

A vizsgált paraméterek közül a női nem, a generalizált altípus, a magasabb betegségaktivitás, a szisztémás kezelés megléte, valamint a kézfejek és lábfejek érintettsége mutatott szignifikáns összefüggést az életminőséggel (5. táblázat). A nőbetegek életminőség értékei a férfiakéhoz képest szignifikánsan rosszabbak voltak ($p=0,0095$). A generalizált altípus a morphea egyéb altípusaihoz képest szintén szignifikánsan rosszabb életminőséggel járt ($p=0,0124$). A PGA-A (Physician Global Assessment of Disease Activity) formájában kifejezett betegségaktivitás egy pontos emelkedése a DLQI 0,042 pontos emelkedésével járt. A kézfejek és lábfejek érintettsége szignifikáns negatív hatással volt az életminőségi index értékére ($p=0,0458$). A szisztémás kezelésben részesülő betegek DLQI értékei ugyanakkor szignifikánsan alacsonyabbak voltak a más típusú kezelésben részesülő betegekhez képest ($p<0,001$).

5. táblázat. A DLQI determinánsai morpheában (FGLS regresszió)

Változók	koefficiens (b)	standard hiba	p-érték
Konstans	1,410	0,563	0,0140
Nem (nő)	1,488	0,562	0,0095
PGA-A (0-100)	0,043	0,018	0,0153
Generalizált morphea	1,468	0,575	0,0124
Kéz- és/vagy lábérintettség	2,708	1,338	0,0458
Szisztémás kezelés	-2,501	0,585	<0,0001

Feasible Generalized Least Squares (FGLS) modell. $N = 101$; $R^2 = 0,308$; $F(5,95)=8,463$; $p<0,0001$.

Függő változó: *DLQI összérték*. Független változók: *Nem* = 1 női nem esetén; *PGA-A* = (Physician Global Assessment of Activity; Kezelőorvos Globális Értékelése az Aktivitásról 0-100 skálán), *Generalizált* = 1, ha a beteg generalizált morpheában szenved; *Szisztémás kezelés* = 1, ha a beteg szisztémás kezelést kap; *Kéz- és/vagy lábérintettség* = 1, ha a kezek és/vagy a lábak érintettek

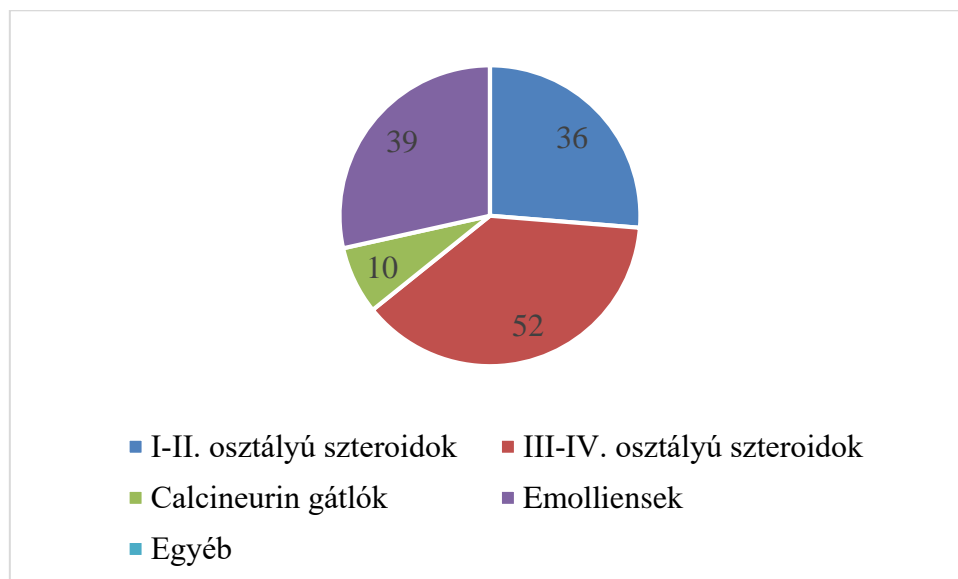
5.3.A kérdőíves értékelés eredményei

A kiküldött 800 kérdőívből 103 kérdőívet küldtek vissza és 101 volt alkalmas a kiértékelésre.

A kérdőív válaszainak alapján a bőrgyógyászok átlagosan 6,75 morpheában szenvedő beteget látnak el évente. A válaszadók 14,85 százaléka jelezte, hogy a betegeket magasabb ellátást biztosító intézménybe továbbítja. A válaszadók 15,84%-a egyetemi klinikán, 18,81%-a megyei kórházban dolgozik. A válaszadók legnagyobb arányban (45,54%) bőrgyógyászati magánrendelésen dolgoznak. Megjegyzendő, hogy ennél a kérdésnél átfedések is előfordulhatnak több munkahely esetén. A válaszadók 11,88%-a rendelkezik allergológia és klinikai immunológia ráépített szakképesítéssel.

5.3.1. Lokális kezelés

A bőrgyógyászok leggyakrabban a 3-as és 4-es erősségű lokális szteroid készítményeket alkalmazzák a morphea helyi kezelésében (37,95%). A gyengébb 1-es és 2-es osztályú készítményeket a válaszadók 26,27%-a jelölte meg elsőként választott szerként (6. ábra). A calcineurin inhibitorokat 7,29%-ban választották első lokális készítményként. Emolliensek használatát a válaszadók 28,46%-a javasolja betegeinek. Ritkábban került javaslatra egyéb készítmény (D3 vitamin és betamethasone kombinációja, karbamid, ichthyol).

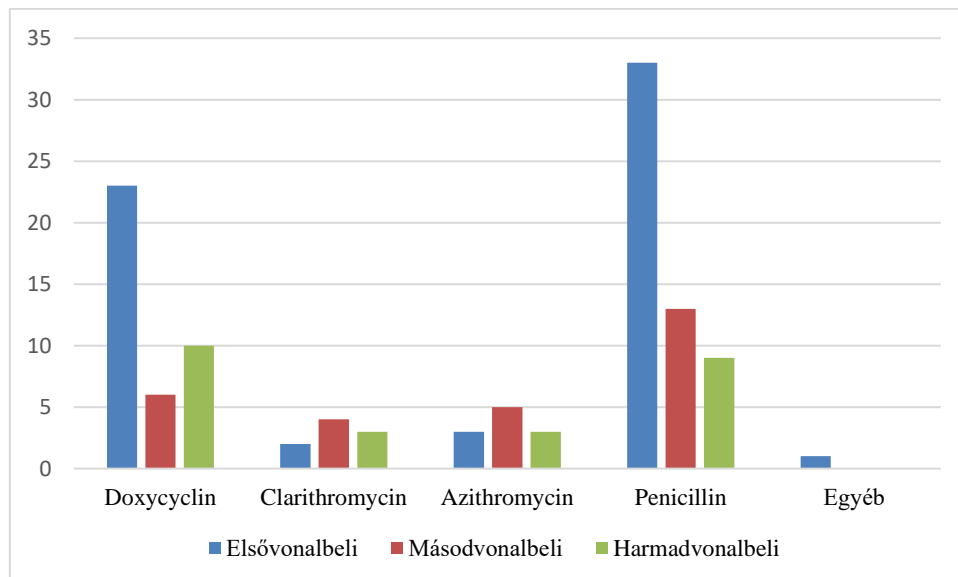


13. ábra. Lokális készítmények használata morpheában**5.3.2. Fénykezelés**

A PUVA kezelést másodvonalbeli terápiaként jelölte meg a bőrgyógyászok 20,79%-a. Fénykezelés beállítása esetén a válaszadók 9,90%-a nbUVB kezelést állít be. Krém PUVA, fürdő PUVA kezelés alacsony arányban került megjelölésre.

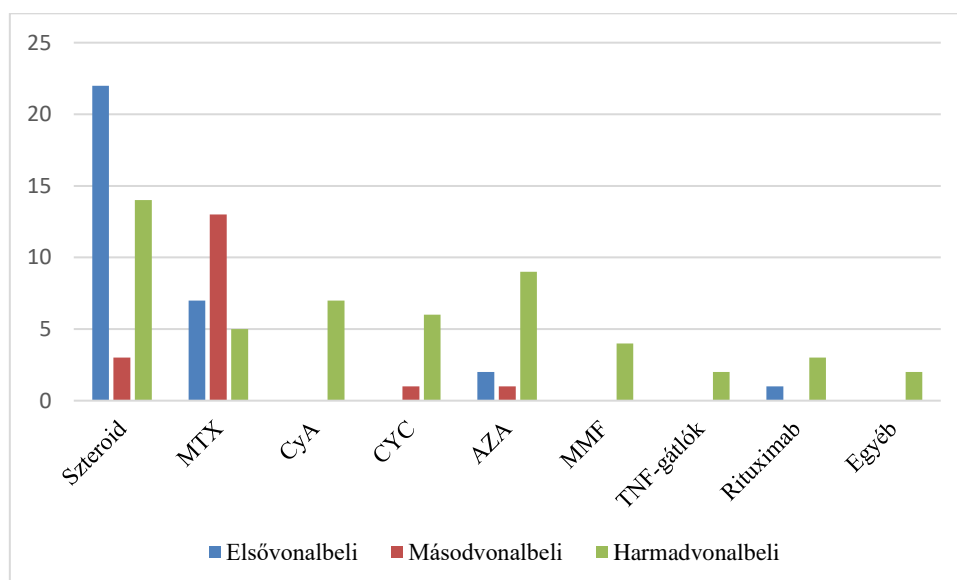
5.3.3. Antibiotikumok használata

Az antibiotikumokat továbbra is széles körben alkalmazzák a bőrgyógyászok Magyarországon a morphea kezelésében (7. ábra). A bőrgyógyászok több mint fele javasol antibiotikumot első kezelésként ebben a kórképben. A válaszadók egyharmada (32,67%) penicillin kezelést állít be. A második leggyakrabban alkalmazott antibiotikum a doxycyclin (22,77%). Más antibiotikumok (makrolidok) ritkábban kerülnek felírásra (4,95%).

**14. ábra.** Antibiotikumok használata

5.3.4. Immunszuppresszív és immunmoduláns szerek használata

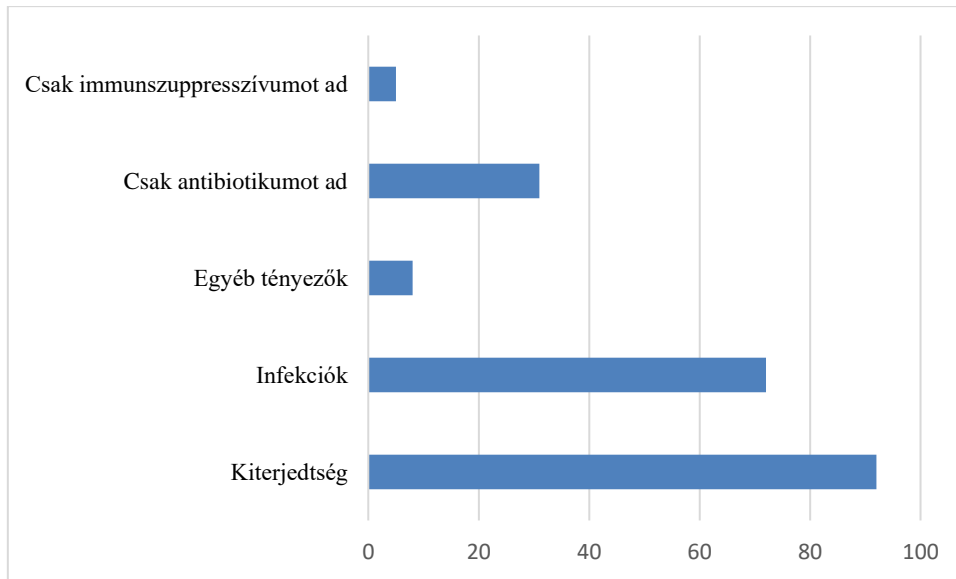
A magyar bőrgyógyászok ritkán javasolnak immunszuppresszív szereket a morphea kezelésére (8. ábra). A szisztémás szteroid adását elsőként választandó szerként a válaszadók 21,78%-a jelölte meg. Viszonylag gyakran, 13,86%-ban kerül beállításra szisztémás szteroid harmadvonalbeli szerként. A methotrexat elsővonalbeli szerként csupán 6,93%-ban szerepelt a válaszok között. Másodvonalbeli szerként a válaszadók nagyobb aránya, 12,87%-a választja a methotrexatot. A ciclosporin harmadvonalbeli szerként került említésre. Egyéb immunszuppresszív szerek csak sporadikusan szerepeltek a válaszok között.



15. ábra. Immunszuppresszív szerek használata

5.3.5. A kezelést befolyásoló tényezők

A bőrgyógyászok 91,08 százaléka jelölte meg a kérdőíven, hogy a morphea kiterjedtsége fontos tényező a kezelés kiválasztásában (9. ábra). Társuló infekció a válaszadók 71,8%-ának befolyásolja a terápiás döntését. A bőrgyógyászok 30,69 százaléka kizárólag antibiotikum adását javasolja szisztémás kezelés esetén. A válaszadók csupán 4,95%-a alkalmaz kizárólag immunszuppresszív szisztémás kezelést.



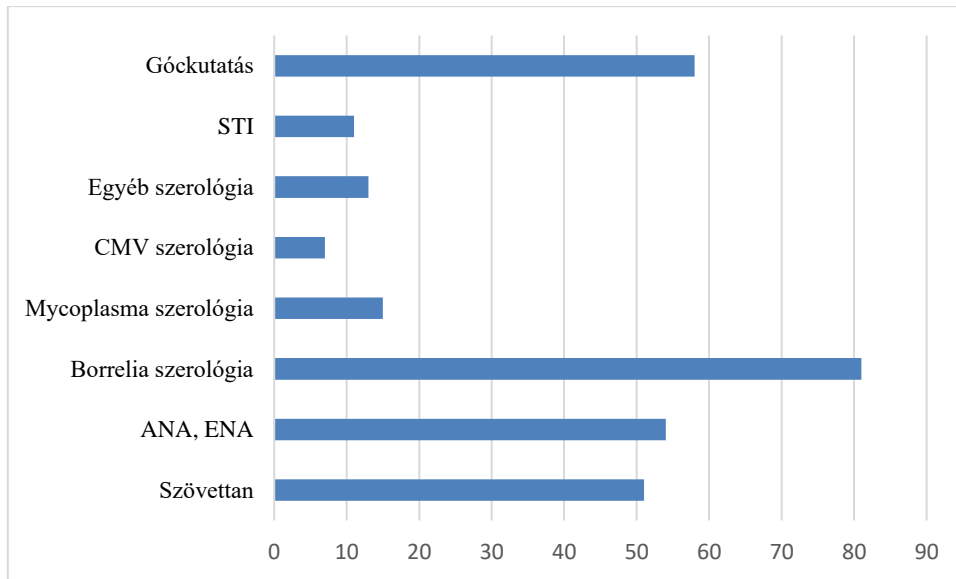
16. ábra. Kezelést befolyásoló tényezők

5.3.6. A kezelés eredményességének kontrollja

A válaszadók 28,71%-a fotodokumentáció alapján értékeli a kezelés eredményességét. A bőrgyógyászok 88,81 százaléka a plakkok felpuhulását jelölte meg a terápia követésében. A válaszadók 54,45%-a BSA-t (body surface area) számol, 6,93%-uk alkalmazza a LoSCAT aktivitási-súlyossági skálát.

5.3.7. Diagnosztika

A bőrgyógyászok fele végeztet szövettani vizsgálatot (50,49%). Góckutatást a kollégák több mint fele kér (57,42%). A Borrelia szerológiai vizsgálatot igen magas arányban javasolják (80,19%). Autoimmun szerológiát a válaszadók 53,46%-a kér a kivizsgálás során. Szexuális úton terjedő betegségek irányában a válaszadók 10,89%-a indít kivizsgálást (10. ábra).



17. ábra. Kivizsgálás morpheában

5.4. Ciclosporin alkalmazása lokalizált szklerodermában

5.4.1. Demográfiai adatok

12 morpheában szenvedő beteget vizsgáltunk (7 férfi és 5 nő; 6. táblázat). Átlagos életkoruk 52,66 év volt (10–72, medián 61,50). A betegség fennállásának átlagos ideje 10,72 év volt (6–16, medián 10). A leggyakrabban előforduló forma a generalizált altípus volt (9 beteg, 75%). Két beteg lineáris morpheában szenvedett (16,66%), 1 betegnél (8,33%) Parry-Romberg szindrómát diagnosztizáltak. A generalizált formákban 4 esetben (33,33%) eosinophil fasciitist vélelmeztek, 4 betegnél panscleroticus morphea (33,33%), 1 betegnél (8,33%) keloidalis morphea állt fenn. ANA pozitivitást a betegek felénél igazoltak (50%). 7 beteg részesült megelőzőleg szisztémás szteroid kezelésben, 2 beteg methotrexatot kapott, szisztémás antibiotikum adására 6 betegnél került sor (ceftriaxon vagy doxycyclin). 4 betegnél történt korábban PUVA kezelés. Egy beteg nem részesült más szisztémás kezelésben a ciclosporin bevezetése előtt. A leggyakoribb társbetegség a hipertónia volt. Súlygyarapodás vagy súlycsökkenés 2 betegnél fordult elő a kezelés előtt.

6. táblázat. Demográfiai adatok

Beteg száma	Életkor és nem	Morphea fennállásának ideje (év)	Morphea típusa	ANA	Kórlefordulás kezdés alatt	Érintett régiók kezelése előtt	Korábbi kezelések	Társbetegségek
1	67 ffi	7	Generalizált, eosinophil fasciitis	Neg.	Akut kezdet	Felső és alsó végtagok, törzs	Prednisolon, ceftriaxon	Coronariasclerosis, hypoproteinemia, Hypertonia, eosinophil duodenitis, obesitas
2	60 nő	16	Generalizált, eosinophil fasciitis	Neg.	Lassú progresszió	Alsó végtagok, alkar, has, arc	PUVA, prednisolon, ceftriaxon, thalidomid, photopheresis	Raynaud jelenség, arthralgia, vashiányos anaemia, súlyvesztés
3	29 ffi	15	Generalizált, panscleroticus	Neg.	Gyors progresszió	Törzs, felső és alsó végtagok szimmetrikus érintettsége	MTX, prednisolon, PUVA	Contracturák, súlyvesztés
4	71 nő	9	Generalizált, panscleroticus, részben bullosus	Poz.	Gyors progresszió, konfluáló tünetek	Törzs, felső és alsó végtagok	Prednisolon, ceftriaxon	II. típusú diabetes mellitus, thrombocytosis, osteopenia, infarctus cerebri, obesitas
5	71 ffi	7	Generalizált, eosinophil fasciitis	Poz.	Lassú progresszió	Törzs, felső és alsó végtagok	Prednisolon	aorta billentyű stenosis

6	59 ffi	16	Generalizált, panscleroticus	Poz.	Lassú progresszió	Törzs, felső és alsó végtagok	Ceftriaxon, PUVA	Hypertonia, coronariasclerosis, II. típusú diabetes mellitus, contracturák
7	66 ffi	11	Generalizált, panscleroticus	n.t.	Gyors progresszió	Has, mellkas, karok, lábak	Prednisolon, ceftriaxon	Hypertonia, obesitas
8	72 ffi	10	Lineáris morphea profunda	Neg.	Lassú progresszió	Alsó végtagok	Doxycyclin, ceftriaxon	II. típusú diabetes mellitus, hypertonia, atherosclerosis, alsó végtagi contracturák
9	46 ffi	gyerekkor óta	Lineáris morphea, eosinophil fasciitis	Poz.	Gyors progresszió	Jobb alsó végtag	Ceftriaxon	Jobb hallux fractura, Borrelia szeropozitivitás, jobb térdizület Lyme arthritis
10	10 nő	6	Generalizált, guttált morphea	Poz.	Lassú progresszió	Jobb kar, jobb láb, törzs, arc, nyak jobb oldala	Steroid lökésterápia, MTX, prednisolon	Nincs
11	18 nő	14	Parry Romberg szindróma	Poz.	Lassú progresszió	Bal arcfél	Nincs	Migrén, fogretenció, gingiva hypoplasia
12	63 nő	7	Generalizált (keloidalis)	Neg.	Lassú progresszió	Karok, lábak, hát, has, inguinalis és axillaris hajlat, csuklók	Doxycyclin, UVA1, PUVA	Hypertonia

Rövidítések: ANA=antinuclearis antitest, PUVA=psoralen és ultraibolya A, MTX=methotrexat, ffi=férfi, poz.=pozitív, neg.=negatív, UVA1=ultraibolya A1, n.t.=nem történt

5.4.2. A ciclosporin hatásai

A vizsgált 12 betegből öt esetben (41,66%) tapasztaltunk parciális remissziót, 6 esetben (50%) komplett remissziót a kezelés végéig (7. táblázat). A Parry-Romberg szindróma esetében a szubjektív panaszok enyhülése ellenére a bőr statusban nem volt értékelhető javulás. Az átlagosan érintett testület 50%-ról (2-80, medián 65) 17%-ra csökkent (0-40, medián 18). A betegek nagy része 1- 2 hónap alatt reagált a kezelésre. A kezelés időtartama 9 és 46 hónap között változott (átlag 18,66, medián 14). A ciclosporin legalacsonyabb dózisa 1,2mg/ttkg, legmagasabb dózisa 3,0 mg/ttkg volt (átlag 2,40, medián 2,50). A ciclosporint 3 esetben kombinálták szisztémás szteroid adásával.

5.4.3. Recidíva

Egy betegnél a kezelés 3. hónapja után recidíva alakult ki intenzív fizioterápiás kezelést követően (1. beteg). Egy betegnél súlyos felső légúti infekció után jelentkezett ismételt betegségaktivitás (2. beteg). Az egyik kiskorú beteg esetében (10. beteg) a kezelés alatt disszeminált lichen sclerosus et atrophicus jelent meg. 4 betegnél nem jelentkezett recidíva. Két beteg esetében a ciclosporin újra bevezetésre került a bőr beszűrtsége miatt. A plakkok felpuhulása a törzsön és a végtagok proximális részén indult meg. Egyes betegeknél a végtagok distalis szakaszán nem volt észlelhető az infiltráció fellazulása és ízületi contracturák maradtak vissza.

5.4.4. Mellékhatások

Mellékhatások az esetek felében léptek fel. 3 betegnél jelentkezett hypertonia. Transzamináz emelkedés 2 betegnél fordult elő, kreatinin- és koleszterinszint emelkedés egy-egy betegnél jelentkezett. 5 betegnek volt kezelt magas vérnyomás betegsége a kezelés előtt, 6 beteg kapott antihypertensív terápiát a ciclosporin kezelés alatt. A 4. és 7. számú betegnél jelentős súlygyarapodás lépett fel a kezelés során. Egy beteg izomgörcsökről számolt be a kezelés kapcsán.

7. táblázat. Cyclosporin alkalmazása morpheában

Beteg-szám	Dózis	BSA kezelés előtt (%)	Terápiás válasz kezdete (hónap)	BSA kezelés után (%)	Kezelés időtartama (hónap)	Kimenetel	Kombinációk*	Cyclosporin mellékhatások	További kórlefolyás cyclosporin kezelés után/további kezelések	Követés ideje (év)
1	3,5 mg/kg	80	4	36	32	Remisszió	Prednisolon 12,5 mg leépítéssel	Kreatinin emelkedés	Recidíva cyclosporin monoterápiában, de javulás átmeneti szteroid kombináció mellett; MTX, rituximab, szteroid lökések, MMF	7
2	2,0 mg/kg	70	1	40	17	Parciális remisszió	Prednisolon 12,5 mg leépítéssel	Nincs	Kezelés után relapsus és myositis felső légúti infekciót követően	Nem volt követhető
3	2,5 mg/kg	70	5	Nincs érintettség	12	Remisszió	Nincs	Nincs	Nincs relapsus, enyhe kontrakturák visszamaradása a végtagokon	10
4	2,0 mg/kg	70	1	9	24 megszaki-tásokkal	Parciális remisszió	Nincs	Hypertonia 8 hónap után, súlynövekedés	Nem ismert	Nem volt követhető

5	2,5 mg/kg	80	1	18	12	Parciális remisszió	Prednisolon 2,5 mg	Nincs	Relapsus 10 hónappal a kezelés után, rituximab, lokális kezelés	6
6	2,0-2,5 mg/kg	70	1	25	20	Remisszió	Nincs	Transzamináz emelkedés	Nincs relapsus; hypertonia, II típusú diabetes, cirrhosis hepatitis	14
7	1,2-2,0 mg/ttkg	60	1	18 - 30*	46 megszaki- tásokkal	Parciális remisszió	Nincs	Hypertonia, hypertriglyceridemia, hypercholesterinaemia, súlynövekedés	Relapsus a kezelés megszakitása után	Nem volt követhető
8	2,0 mg/kg	10	1	5	9	Parciális remisszió	Nincs	Transzamináz emelkedés	UVA1, exitus hepatocellularis carcinoma miatt	3
9	2,5 mg/kg	18	1	5	12	Remisszió	Nincs	Nincs	Nincs	2
10	3,5 mg/kg	35	Nincs adat	30	12	Parciális remisszió	Nincs	Nincs	Új plakkok a kezelés alatt; MMF, szteroid lökések, UVA1	6
11	2,5 mg/kg	2	Nincs adat	2	14	Nincs adat	sebészi rekonstrukció, fillerek	Nincs	MMF-re váltás a ciclosporin hosszútávú toxicitásának megelőzésére	2
12	3,0 mg/kg	35	2	3	14	Remisszió	Nincs	Hypertonia	Nincs	2

*valamennyi beteg fizioterápiás kezelést, lokális szteroid és -calcipotriol kezelést is kapott

Rövidítések: BSA= testfelület (body surface area), MMF= mycophenolat mofetil, MTX= methotrexat, UVA1= ultraibolya A1

6. Megbeszélés

6.1.AMA és PBC előfordulása

6.1.1. AMA pozitívítás

Az antimitochondriális antitest pozitívítást csupán néhány esettanulmány és két, kisebb populáción végzett vizsgálat dokumentálta korábban ^{22, 65, 66, 67, 68, 69, 70}. Valamennyi esettanulmány generalizált morphea és PBC társulását írta le, az öt kazuisztikából két esetben férfi betegnél írták le a morphea és PBC együttes megjelenését ^{65,66}.

Az AMA pozitívítás előfordulását lokalizált szklerodermában Fujimoto és munkatársai vizsgálták nagyobb populáció bevonásával ⁷⁰. 60 vizsgált betegből 6 esetben (10%) igazolták az antimitochondriális antitestek jelenlétét szérumban. Az AMA pozitív betegek átlagos életkora szignifikánsan magasabbnak bizonyult az AMA negatív betegekhez képest (44,3 év, illetve 12,6 év). Saját tapasztalatainkhoz hasonlóan az itt talált 6 AMA pozitív beteg közül 5 generalizált morpheában szenvedett. A vizsgált betegek közül csak egy esetben találtak abnormális májfunkciós értékeket.

Göring retrospektív analízise 24 morpheában és 16 szisztémás sclerosisban szenvedő beteg vizsgálatát foglalta össze ²². Morphea esetében 2 (8,33%), szisztémás sclerosisban 3 betegnél észlelték PBC megjelenését. Ebben a vizsgálatban is feltűnő volt a morpheában és PBC-ben egyaránt érintett betegek magasabb életkora a PBC negatív esetekhez képest. Göring felvetette az UDCA antifibroticus hatását is: mindkét morpheában szenvedő beteg tüneteinek javulását, szisztémás sclerosisban pedig egy esetben a CREST szindróma klinikai tüneteinek javulását magyarázta az UDCA kezeléssel. Az UDCA feltételezett antifibroticus hatását a későbbiekben egér hepatitis modelleken is vizsgálták. Egér kísérletekben az UDCA csökkentette a hepaticus mononuclearis sejtek IFN- γ termelését és fokozta a máj lymphocyták glucocorticoid receptor expresszióját ⁷¹.

Saját eredményeink a fent részletezett vizsgálatok eredményeihez hasonlóak. A 91 vizsgált betegből 6 esetben találtunk AMA pozitívítást (6,6%), a hat pozitív esetből 4 esetben volt felállítható a PBC diagnózisa. Valamennyi pozitív beteg idősebb nőbeteg volt és generalizált morpheában szenvedett. Öt esetben remissziót figyeltünk meg. A közös klinikum miatt ezt a speciális alcsoportot javasoljuk a “post-menopausalis generalizált morphea és PBC társulása” elnevezéssel illetni. A megfigyelt remisszió esetében felmerül az alkalmazott UDCA immunmoduláns hatása, ezt a feltételezést azonban a kis betegszám miatt egyelőre nem tudjuk alátámasztani. Felmerül továbbá egy

ismeretlen eredetű spontán remisszió is lehetősége is, amely ennek a speciális betegcsoportnak az egyik közös jellemzője lehet.

6.1.2.A morphea és a PBC társulásának magyarázata

Míg a morphea becsült prevalenciája 1,3 és 4,8 per 100.000 főre tehető ¹, a PBC prevalenciája 1,9 és 15,1 eset per 100.000 fő között mozog (0,0019-0,0151%) ¹⁹. Az AMA pozitivitás előfordulási gyakorisága 6,6% volt a vizsgált lokalizált szkleroderma betegcsoportban, ami lényegesen magasabb az egészséges átlagpopulációban várhatóhoz képest.

Számos autoimmun betegség esetében kimutattak a klasszikus MHC génekkel kapcsolatos hajlamot vagy rezisztenciát. Morphea esetében igen szegényes a szakirodalom. A legszorosabb asszociációt a HLA-DRB1*04:04 és HLA-B*37 allélokkal találták ²⁹. Ezen kívül a HLA-DRB1*15:01 allél előfordulása és a generalizált morphea között igazoltak összefüggést. Egy kisebb, régebbi, Németországban történt vizsgálat a HLA-DR2 és HLA-DRW8 allélokot jelölte meg hajlamosító tényezőként. Ezek újabb nomenklatúrája a HLA-DRB1*16:06 és HLA-DRB1*08 alléloknak felelnek meg ²⁸.

A HLA-DRB1 allélcsoportot részletesen vizsgálták PBC-ben. Metaanalízis támasztja alá a HLA DRB1*08 allél asszociációját PBC-vel. Gyengébb összefüggést találtak a betegség kialakulása és a HLA DRB1*01, *03 *0405 and *07 allélok között ²⁵. Egy 3000 PBC-s beteget számláló vizsgálatban pedig a HLA DRB1*04:04 allélt azonosították hajlamosító tényezőként ²⁶. Ugyanezt az allélt azonosították rizikótényezőként morphea esetében is. A többi allélt is összehasonlítva a HLA-DRB1*08 és a HLA- DRB1*15:01 további közös hajlamosító allélként jelenhetnek meg a két kórkép társulása esetén ^{27, 29}. Ezen három közös allél megléte magyarázhatja a két ritka kórkép együttes megjelenését betegeinken. Közös hajlamosító allélt két esetben találtunk. Természetesen egy betegben különböző hajlamosító allélok is előfordulhatnak, ezt az esetet egy betegünkön tudtuk igazolni.

Felmerülhet a kérdés, hogy eredményeinket befolyásolhatta-e a vizsgált populáció életkora. A PBC előfordulási gyakorisága az életkorral növekszik, megjelenése a morpheához és más autoimmun betegségekhez hasonlóan a női nemre jellemző ⁷². A magasabb incidencia a 40-49 éves (10/100.000 fő/év) és a 70-79 éves (17/100.000 fő/év)

korosztályra jellemző. A vizsgált betegek átlagos életkora 57,65 év volt. Az ide tartozó 50-59 éves tartományban az előbbi klinikai vizsgálat a PBC incidenciáját 7 fő/100.000 fő/évben határozta meg⁷². Ez az adat is alátámasztja megfigyelésünket, miszerint a PBC előfordulása lényegesen magasabb morpheában az átlagpopulációhoz képest.

Vizsgálatunkba gyermekeket nem vontunk be. Juvenilis lokalizált szklerodermában autoimmun társbetegségek gyakrabban fordulnak elő⁷³, azonban a PBC gyermekkorban nagyon ritkán jelentkezik. A szakirodalomban csupán egyetlen kazuisztika dokumentálta a PBC megjelenését egy 15 éves és egy 16 éves gyermekben⁷⁴.

6.2.Életminőség morpheában

A morphea hatását az életminőségre viszonylag kevés tanulmány vizsgálta^{32, 33, 34, 35, 36, 37, 39}. Vizsgálatunk értékét emeli, hogy tudomásunk szerint Európában ez a legnagyobb mintán végzett életminőség vizsgálat morpheában továbbá világszerte ez a legnagyobb DLQI-LoSCAT párokat vizsgáló tanulmány. Az általunk vizsgált beteganyagban generalizált morpheában átlagosan 4,8 míg plakkos morpheában 2,8 pontos DLQI-t mértünk. Ezek az eredmények összhangban vannak az Egyesült Államokban ill. Hollandiában végzett vizsgálatokkal^{32, 33, 35, 39}. Az Egyesült Államokból két publikáció származik, mindkét publikáció ugyanazt a populációt vizsgálta (Morphea in Adults and Children Cohort, MAC)^{32,33}. Az amerikai vizsgálatban részt vett 202 beteg átlagos DLQI értékei a következőképpen alakultak altípusok szerint: generalizált 6,58±6,14, lineáris 5,96±6,06, plakkos morphea 3,56±4,67³². Hollandiában 74 beteg vizsgálatával generalizált morpheában átlagosan 5,8±5,09, lineáris morpheában 2,0±1,8, plakkos morpheában 2,8±3,8 DLQI értékeket mértek. Eosinophil fasciitisben igen jelentős életminőség romlást tapasztaltak, a DLQI átlagos értéke ebben az altípusban 9,3±6,6 volt³⁵. Egy másik holland vizsgálatban 23 eosinophil fasciitisben szenvedő beteg esetében igen alacsony medián DLQI értéket mértek (3)³⁹.

Vizsgálati eredményeink alapján elmondható, hogy a morphea érzelmi hatásait nem értékeljük kellő súllyal. A vizsgált betegek közel fele jelezte, hogy bőrbetegsége miatt zavarban van, illetve betegsége befolyásolja az öltözködési szokásait. A talált értékek (53% és 43%) csaknem azonosak a Magyarországon vizsgált nagy számú psoriasisban szenvedő betegek válaszarányával (53% és 45%)⁷⁵.

A magasabb betegség aktivitás, illetve a magasabb károsodás rosszabb életminőséggel társul. Eredményeink alapján az életminőséget inkább a magasabb aktivitás és kevésbé a residualis károsodás rontja. Nagyon hasonló korrelációs koefficienseket mértek az mLoSSI és a DLQI ($r=0,27$; $p<0,005$) valamint a LoSDI és a DLQI ($r=0,36$; $p=0,0001$) között az Egyesült Államokban végzett vizsgálatban ³². Mindezek ellenére az életminőség és a betegségaktivitás közötti gyenge korreláció arra utal, hogy a betegek életminőségét egyéb klinikai változók és más szocio-ökonómiai tényezők is befolyásolhatják.

A nem és az életminőség közötti kapcsolat tekintetében a korábbi gyermekeken és felnőtteken végzett vizsgálatok ellentmondó eredményeket mutattak. Az egyik vizsgálatban a férfi, a másik vizsgálatban a női nem esetén találtak összefüggést a rosszabb életminőséggel ^{32, 76}. Saját vizsgálati eredményeinkben a női nem mutatott szignifikáns összefüggést a rosszabb életminőséggel.

A generalizált morpheában szenvedő betegek életminősége rosszabb volt a morphea egyéb altípusaihoz képest. A korábbi vizsgálatok nem találtak különbséget a DLQI vagy Skindex-29 kérdőív segítségével mért életminőségben a morphea altípusai között ^{32, 33}. Ugyanakkor Klimas és munkatársai egy negyedik alszála hozzáadásával a Skindex-29 kérdőívénél találtak generalizált morphea esetében szignifikánsan rosszabb életminőséget ³³. Ez az új alszála a következő pontokat tartalmazta: aktivitás korlátozottsága a betegség miatt, aggodalom a belső szervek érintettsége miatt, izoláció érzése.

Más bőrbetegségekben, mint például a psoriasis és a vitiligo, a bőrtünetek lokalizációja fontos jelzője a rosszabb életminőségnek ^{77, 78, 79}. A ruhával nem fedett területek, az arc és a hajas fejbőr érintettsége jár csökkent önértékeléssel ^{80, 81, 82}. Vizsgálatunkban a kozmetikailag szenzitív régiók, mint az arc, a hajas fejbőr és a nyak érintettsége érdekes módon nem járt szignifikánsan rosszabb életminőséggel. Ugyanakkor a vizsgált mintában az előbbi lokalizációk viszonylag ritkán fordultak elő, így az eredmények csak korlátozottan értékelhetők. A funkcionálisan érzékeny területek, mint a kéz és láb érintettsége viszont szignifikánsan rosszabb életminőséggel társult, mely összhangban van a korábbi szakirodalom eredményeivel ³².

Vizsgálatunknak vannak bizonyos korlátozó tényezői. Bizonyos altípusok és egyes lokalizációk alulreprezentáltak voltak a mintában. Súlyos morpheában szenvedő betegek szintén viszonylag kis számban kerültek be a vizsgálatba. Mindezek ellenére jelenleg ez

a legnagyobb dokumentált vizsgálat, amely DLQI és LoSCAT párokat vizsgált morpheában. (A 202 fő bevonásával végzett amerikai vizsgálat esetében a LoSCAT meghatározás kevesebb betegnél történt meg.) A keresztmetszeti elrendezés miatt nem tudunk következtetéseket levonni a kezeléseknél az életminőségre kifejtett hosszútávú hatásáról.

6.3.A kérdőíves felmérés

A morpheában szenvedő betegek ellátásáról igen kevés szakirodalom áll rendelkezésre^{50, 83}, a kelet-közép európai ill. magyarországi ellátásról pedig kutatásunk az első dokumentált publikáció. Vizsgálatunkból jól látható, hogy a bőrgyógyászok Magyarországon az antibiotikumok adását preferálják morpheában. A kollégák több, mint fele penicillin vagy doxycyclin kezelést állít be szisztémás kezelésként, ezzel szemben az immunszuppresszív szerek használata meglepően alacsony. Methotrexatot elsővonalbeli kezelésként a bőrgyógyászok 6,93%-a alkalmaz. Szisztémás szteroidot valamivel több bőrgyógyász állít be (21,78%). Mindezek alapján megállapítható, hogy Magyarországon a bőrgyógyászok döntő része nem a jelenleg érvényes nemzetközi ajánlásoknak megfelelően jár el a morphea kezelésében.

A kezelési szokásokhoz hasonlóan a kivizsgálási módszerekben is igen nagy eltéréseket találtunk az aktuális irányelvektől. A Borrelia szerológiai vizsgálatot gyakorlatilag rutinszerűen elvégzik a bőrgyógyászok (80,19%). Ezzel szemben a jelenleg érvényes ajánlás csak klinikai gyanú esetén javasolja a vizsgálatot⁸. Hasonlóan eltér a gyakorlat az aktuális irányelvektől az autoimmun szerológia esetén is: ezt a vizsgálatot a magyar bőrgyógyászok több, mint fele kéri (53,46%). Ezzel szemben a jelenlegi ajánlás rutinszerűen nem javasolja ennek elvégzését. A vizsgálat csak abban az esetben indokolt, ha a morphea klinikai képe esetén felmerül differenciáldiagnózisként a szisztémás sclerosis lehetősége is⁸.

Irányelvek a morphea ellátásáról magyar nyelven nem állnak rendelkezésre. Az Európai Dermatológiai Fórum (EDF) 2017-ben megjelent S1-irányelve részletesen foglalkozik a bőr szklerózisával járó kórképek, így a lokalizált szkleroderma kezelésével és kivizsgálásával⁸⁴. Az ajánlás értelmében lokalizált szkleroderma szisztémás kezelése esetén methotrexat, szisztémás szteroid adása vagy a kettő kombinációja javasolt. A szisztémás antibiotikus kezelést kellő evidencia hiányában az irányelv elutasítja. Az

Amerikai Egyesült Államokban 2011-ben megjelent ajánlás hasonlóan a kombinált szteroid-methotrexat valamint az UVA1 kezelést javasolja. Antibiotikumok használatáról ebben az ajánlásban nem esik szó ⁸⁵.

Egy, az Egyesült Államokban végzett online felmérés szerint a gyermekreumatológusok a methotrexat és szteroid kombinált kezelést alkalmazzák a morphea juvenilis formáinak kezelésében. A lokális kezelést csak limitált formák esetén javasolják ezen a szakterületen ⁵⁰.

Egy másik USA-ban történt vizsgálat a társszakmák között talált jelentős eltérést a morphea kezelésében. Míg a reumatológusok az immunszuppresszív szerek használatát preferálják, a bőrgyógyászok elsősorban lokális kezelést és fénykezelést javasolnak. Ebben a felmérésben a bőrgyógyászok 40,72%-a javasolt lokális szteroid készítményt, fénykezelést 16,29% százalékuk. Antibiotikumokat és antimaláriás szereket reumatológusok kétszer gyakrabban javasolnak, mint bőrgyógyászok (14,12% vs. 7,17%) ⁴⁸.

Európában az Egyesült Királyságban történt hasonló kérdőíves felmérés 155 bőrgyógyász részvételével. Lokális készítményt (potens és szuperpotens lokális szteroidok, D vitamin analógok, calcineurin inhibitorok) valamennyi bőrgyógyász alkalmaz. PUVA kezelést a megkérdezettek 38%-a javasol. A methotrexatot a bőrgyógyászok 25%-a önállóan, 37%-a szteroiddal kombinálva alkalmazza ⁸³.

A morphea ritka előfordulása részben magyarázatot adhat az aktuális ajánlások és a tényleges ellátási szokások közötti jelentős különbségekre. Kérdőívünk eredményei alapján az évente átlagosan ellátott morpheás betegek száma igen alacsonynak tekinthető (átlagosan 6,75 beteg/év), ami megnehezíti a kórkép ellátásával szereshető rutin és tapasztalat megszerzését. Ennek tudatában kissé meglepő, hogy a bőrgyógyászok csupán 14,85%-a dönt amellett, hogy betegét magasabb szintű ellátást biztosító intézménybe utalja. Hasznos lenne emiatt olyan tapasztalattal bíró klinikai centrumok kialakítása és megnevezése, ahová a kollégák bizalommal továbbíthatnák ezeket a betegeket. Egy ilyen nagyobb beteganyag nemcsak a szakorvosképzést segítené a klinikákon, de lehetőséget biztosítana nagyobb létszámmal tervezhető klinikai vizsgálatok elvégzésére is, amelyből végső soron a színvonalas betegellátás révén a betegek profitálnának a legtöbbet.

A válaszadók között igen magas, 40% felett volt a magánbőrgyógyászok aránya. Ennek kapcsán felmerülhet a kérdés, hogy ez milyen hatással lehetett a kérdőív eredményeire.

Tekintettel arra, hogy sok kolléga az állami egészségügyi ellátás mellett folytat másodállásban magánrendelést, ennél a kérdésnél átfedések is előfordulhattak több munkahely esetén.

6.4.Ciclosporin használata

A ciclosporin lokalizált szklerodermában történő alkalmazásáról csupán 5 esettanulmány számol be (8. táblázat). Négy esetben gyors terápiás választ tapasztaltak 3 héten ill. 3 hónapon belül, egy esetben a ciclosporint nem találták hatékonynak. Az alkalmazott dózis 2,5-5,0 mg/ttkg között változott. A kezelés időtartama publikációtól függően minimum 3, maximum 24 hónap volt, ill. bizonyos esetekben a publikáció időpontjában még kezelés történt.

8. táblázat. Lokalizált szkleroderma ciclosporin kezelésével kapcsolatos közlemények

Eset-szám	Kor	Bőrtünetek kiterjedtsége	Dózis	Kezelés ideje (hónap)	Kombinált kezelés	Kimenetel	Relapsus, követés ideje (hónap)	Mellékhatások	Morphea típusa	Irodalom
1	40	Alopecia totalis, súlyos végtag ulceratio, contracturák, arc, törzs, has, combok érintettsége	5 mg/kg	24	PUVA	Gyors javulás, a laesiok perifériája feltisztult, de az infiltráció nem csökkent.	Kezelés után azonnali váltás MMF-re, emiatt nem értelmezhető	Nincs	Panscleroticus morphea	⁵²
1	12	Bal comb	3 mg/kg	4	Nincs	Javulás 3 hét alatt, laesio mérete és infiltrációja csökkent, 4 hónap alatt közel teljes remisszió	Nincs relapsus Követés: 12 hónap	Nincs	Lineáris morphea	⁵³
1	16	Végtag-contracturák, kéz- és lábujjak mutilatioja	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nem reagált ciclosporinra	Nincs adat	Nincs adat	Panscleroticus morphea	⁵⁴

1	7	Homlok és bal comb, lineáris laesiok	3 mg/kg, 2,5 mg/kg	3 és 4	Potens lokális szteroid és calcipotriol	Javulás 3 hónap alatt, remisszió 18 hónapig, ismételt bevezetés és jó terápiás válasz 4 hónapig, majd MTX bevezetése	Relapsus: 18 Követés: 37	Nincs	Lineáris morphea	⁵⁵
2	(1) 50 (2) 40	(1) Jobb kar, mellkas, comb (2) jobb comb	(1) 4 mg/mg, redukció 2,5 mg/kg (2) 4 mg/kg	(1) 8 hónap folyamatosan, (2) 3	Nincs	(1) Csaknem tünetmentes állapot (2) Minimális mértékben scleroticus laesiok visszamaradása	Relapsus: nem értelmezhető; Követés: 8 és 3	(1) Enyhe reverzibilis hypertonia (2) Nincs	Panscleroticus morphea	⁵⁶

Rövidítések: mg = milligramm, MMF=mycofenolat mofetil, MTX=metotrexat, PUVA=psoralen és ultraibolya A

A retrospektív analízis alapján elmondható, hogy a ciclosporin lehetséges alternatíva lehet a morphea kezelésében. Tapasztalatunk szerint a terápiás válasz már rövid, néhány hónapos kezelés után kialakul, szemben a methotrexat kezelés kapcsán tapasztalt lassú terápiás válasszal. Hosszú távú remissziót 4 esetben tapasztaltunk a vizsgált 12 eset közül. Az eddig dokumentált publikációkkal szemben az általunk vizsgált esetekben a kezelés időtartama 1 évnél hosszabb volt. Ezzel szemben a korábbi kazuisztikák egy eset kivételével ⁵² csak 1-4 hónapos kezelésekről számolnak be ^{53, 54, 55}. Az alkalmazott dózisokat összehasonlítva szintén eltéréseket találunk az általunk összefoglalt esetek és a korábbi kazuisztikák között. A korábbi publikációkban magasabb, 3-5 mg/ttkg-os dózist alkalmaztak, beteganyagunkban a ciclosporin dózisa átlagosan 2,40 mg/ttkg volt.

A ciclosporin kezelés hatékonyságát a kazuisztikák csak rövid leírások alapján próbálták alátámasztani. Publikációnkban ezzel szemben a testfelület érintettség százalékos csökkenése alapján dokumentáltuk a kezelés eredményességét.

A ciclosporin kezelés leginkább rettegett mellékhatása a veseelégtelenség kialakulása. A kezelés alatt kialakuló akut veseelégtelenség általában reverzibilis a kezelés megszakítása esetén. A krónikus veseelégtelenség kialakulása magas napi dózisok és hosszú, 3 évet meghaladó kezelések esetén fordul elő ⁸⁶. A psoriasis kezeléséről szóló európai S3 irányelvek 2 évben maximálják a ciclosporin kezelés időtartamát ⁸⁷, ezzel szemben az Egyesült Államokban érvényes ajánlás legfeljebb 1 éves kezelést engedélyez ⁸⁸. Az általunk vizsgált esetekben a kezelés időtartama individuális döntés alapján került meghatározásra a terápiás válasz, a mellékhatások és a betegelvárások függvényében. Bizonyos esetekben a hatékonyság, a kezelés elhagyása utáni recidíva miatt volt igény a ciclosporin ismételt bevezetésére.

Mellékhatások a vizsgált esetek felében léptek fel. Ez két esetben korlátozta a hatékony terápiás dózis elérését. Kreatinin emelkedést csak egy esetben tapasztaltunk. Tapasztalatunkhoz hasonlóan a kazuisztikák szintén jó tolerálhatóságról számoltak be ^{52, 53, 55, 56}.

A morpheában alkalmazott ciclosporin kezelés hosszú távú hatásairól igen kevés dokumentált adat áll rendelkezésre. Legalább 12 hónapos relapsusmentes periódusról számolnak be az esettanulmányok ^{53, 54, 55}. Vizsgálatunkban öt beteg esetében lépett fel immunszuppresszív kezelést igénylő relapsus, tartós remissziót 4 betegnél észleltünk, az obszerváció ideje 2, 10 és 14 év volt. Tudomásunk szerint ez a leghosszabb utánkövetéses

vizsgálat a morphea ciclosporin kezelésével kapcsolatban, továbbá jelenleg ez a legnagyobb esetszámot feldolgozó közlemény.

A lokalizált szkleroderma súlyosságának és a betegség következtében kialakult károsodásnak kiváló validált eszköze a LoSCAT score-rendszer^{58, 59}. Jelenleg a morpheával kapcsolatos klinikai vizsgálatokban ezt a skálát használják, használata a hétköznapi gyakorlatban azonban nem terjedt el. Vizsgálatunk retrospektív jellege miatt a LoSCAT alkalmazására nem volt lehetőség, alternatívaként az érintett testfelület százalékos arányát (BSA) használtuk a betegség kiterjedtségének számszerűsítésére. A morphea objektív követésében a fotodokumentáció nagy segítség lehet, azonban bizonyos paraméterek, mint az infiltráció és a subcutan atrophia a fényképek alapján nem értékelhetők.

7. Következtetések

A primer biliaris cholangitis előfordulása lényegesen magasabb lokalizált szklerodermában az átlagpopulációhoz képest. A PBC megjelenése a generalizált altípusra jellemző és főleg idősebb nőket érint. A morphea esetében spontán remisszió gyakrabban figyelhető meg a két kórkép társulása esetén. Vizsgálati eredményünknek a mindennapi klinikai gyakorlatban is van jelentősége: bár az AMA pozitív betegek ALP értékei normál tartományban voltak, ez az egyszerű vizsgálat valamennyi morpheában szenvedő beteg esetén elvégezhető. Amennyiben a tünetek kiterjedtsége, súlyossága szisztémás kezelést tesz indokolttá és nem látható tendencia a spontán remisszióra, idősebb, generalizált morpheában szenvedő nőbetegek esetében a methotrexat kezelés bevezetése előtt javasoljuk elvégezni az AMA meghatározást társuló PBC kizárására. A limitált esetszám miatt eredményeinket természetesen kritikusan kell értékelni. Nagyobb számú mintán elvégzett vizsgálat segítségével tudnánk tapasztalatainkat megerősíteni.

Általánosságban a morphea nem jár jelentős életminőség romlással, azonban aktív stádiumban, generalizált forma esetében rosszabb életminőség értékekre lehet számítani. A funkcionálisan érzékeny területek (kézféjek, lábfejek) érintettsége intenzívebb kezelést tehet indokolttá. Figyelmet igényel továbbá az a tény, hogy a morpheában szenvedő betegek nagy hányada számol be szubjektív panaszokról, amely a testkép eltorzulásától, a betegség progressziójától való félelmet jelentheti. Erre a mindennapi betegellátásban valószínűleg nem derül fény, azonban indokolttá teheti a betegek pszichés támogatását.

A kérdőíves felmérésből jól látható, hogy a magyar bőrgyógyászok döntő része nem a jelenleg érvényes ajánlásoknak megfelelően jár el a morphea kivizsgálásában és kezelésében. Fontosnak tartjuk a kollégák továbbképzését annak érdekében, hogy elkerülhetővé váljanak a sokszor indokolatlan és költséges kezelések és diagnosztikai módszerek. Javasoljuk továbbá, hogy a súlyos morpheában szenvedő betegek ellátása nagy tapasztalattal bíró centrumokban történjen.

Retrospektív vizsgálatunk alapján a lokalizált szkleroderma korlátozott szisztémás kezelési lehetőségei között egy lehetséges újabb alternatívát jelenthet a ciclosporin alkalmazása. A kezelés mellett rövid időn belül jelentős javulás érhető el ebben a hagyományos kezelésekre igen lassan reagáló kórképben. A ciclosporin használata azonban gondos mérlegelést igényel, a gyors terápiás válasz mellett figyelembe kell venni a potenciális akut és krónikus nephrotoxicus mellékhatást valamint számolni kell a

kezelés befejezése utáni recidívával is. A potenciális beteganyag szelektálásával a mellékhatások gyakorisága csökkenthető. Magas vérnyomás betegségben szenvedő betegeknél, emelkedett szérum kreatinin szint esetén a ciclosporin kezelést nem javasolt bevezetni. Vizsgálati eredményeink értékék a retrospektív elrendezés csökkenti. A ciclosporin helyét a lokalizált szkleroderma szisztémás kezelésében prospektív randomizált kettős vak vizsgálat segítségével tudnánk megfelelően pozícionálni, amelyben már a LoSCAT alkalmazásával lehetne mérni a terápia hatékonyságát.

8. Összefoglalás

A lokalizált szkleroderma a bőr és a subcutan szövetek fibrosisával járó autoimmun betegség. Bár a szisztémás sclerosisban megfigyelhető súlyos belső szervi érintettség a morpheára nem jellemző, más autoimmun betegségek gyakran jelentkeznek lokalizált szklerodermában is. A PBC az epeutak destrukciójával járó autoimmun kórkép, jellegzetessége az AMA pozitivitás. Vizsgálatunkban 91 morpheában szenvedő beteg közül 6 esetben találtunk AMA pozitivitást, 4 esetben volt felállítható a PBC diagnózisa. Az AMA pozitív betegek közös klinikai jellemzője volt a női nem, a menopausa után kialakult morphea, a generalizált altípus megjelenése, valamint a spontán remisszióra való hajlam. A PBC előfordulási gyakorisága lokalizált szklerodermában lényegesen magasabb az átlagpopulációhoz képest. Idősebb nőbetegeken, generalizált morpheában emiatt az MTX kezelés bevezetése előtt javasolt elvégezni az AMA meghatározást.

A morphea életminőségre kifejtett hatásáról kevés dokumentált adat áll rendelkezésre. Kutatásunkban 101 morpheában szenvedő betegnél került meghatározásra a DLQI és a LoSCAT. Eredményeink alapján elmondható, hogy a morphea nem jár jelentős életminőség romlással. A női nem, a magasabb betegségaktivitás, a generalizált altípus, a kéz- és lábfejek érintettsége mutatott pozitív szignifikáns összefüggést a rosszabb életminőséggel, ugyanakkor a szisztémás kezelés megléte szignifikánsan jobb életminőségre utal. Figyelemre méltó, hogy magas volt azoknak a betegeknek az aránya, akik valamilyen szubjektív panaszt fogalmaztak meg a betegségük kapcsán. Ezeket az eredményeket a kezelőorvosnak érdemes figyelembe venni a terápia kiválasztása során.

A 2017-ban megjelent EDF ajánlás részletesen foglalkozik a lokalizált szkleroderma ellátásával. A Magyarországon végzett kérdőíves felmérésünk során azt tapasztaltuk, hogy a bőrgyógyászok nagy arányban alkalmaznak szisztémás antibiotikus kezelést és alacsony azoknak az aránya, akik MTX-t vagy szteroid kezelést javasolnak a morphea súlyos formáiban. Továbbra is magas az elvégzett Borrelia szerológia vizsgálatok aránya. Hazánkban tehát jelentős eltérés látható az aktuális ajánlások és a gyakorlat között.

A terápiai lehetőségek szűkössége miatt a morphea súlyos formáiban felmerülhet az igény más hatékony szerek használatára is. 12 beteg retrospektív vizsgálata során a

ciclosporin biztonságosnak és hatékonyak bizonyult a morphea kezelésében. Megfigyelésünket nagyobb prospektív vizsgálat tudná megerősíteni, így kerülhetne új hatékony készítmény a lokalizált szkleroderma terápiás algoritmusába.

Summary

Localized scleroderma is a rare fibrosing autoimmune disorder of the skin and underlying tissues. Although for the systemic sclerosis characteristic inner organ involvement is absent in morphea, localized scleroderma is often coupled with autoimmune diseases. PBC is an autoimmune disorder which leads to destruction of the intrahepatic bile ducts. AMA positivity is very specific for PBC. In our study we identified AMA positivity in 6 of 91 patients with morphea. Four patients fulfilled the diagnostic criteria of PBC. Female gender, morphea onset after menopause, generalized subtype, tend to spontaneous remission was common in AMA positive patients. Compared with the normal population, PBC occurs much more frequently in patients with localized scleroderma. We recommend AMA screening in elderly female patients with generalized morphea before the initiation of MTX.

Literature on life quality in morphea is scarce. In a cross-sectional study we investigated DLQI and LoSCAT in 101 morphea patients. Our results have shown that morphea had a moderate impact on life quality. However, female gender, higher disease activity, generalized subtype, involvement of hands and feet were coupled with significant worse life quality. Patients treated by systemic therapy showed significantly better DLQI scores. We would also highlight the observation that the proportion of patients reporting subjective symptoms was definitely high. These results should be considered by the physicians in therapeutic decisions.

The new EDF guidelines on the management of the sclerosing diseases of the skin were presented in 2017. To compare it with the current practice, we conducted a survey among Hungarian dermatologists. We have found that many physicians use systemic antibiotics in the treatment of morphea. The proportion of physicians using MTX or systemic steroids was low. Borrelia serology was also commonly recommended. We have found a remarkable discrepancy between the current practice and the actual guidelines in Hungary.

Because of the few numbers of effective agents there is a high need for further therapeutic options in the treatment of morphea. In the retrospective analysis of 12

patients cyclosporin seems to be effective and safe in localized scleroderma. This observation should be proven in large prospective clinical trials to gain a potential effective drug in the treatment algorithm.

9. Irodalomjegyzék

1. Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. (1988) An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol*, 27(4): p. 286-290.
2. Fabri M, Hunzelmann N. (2007) Differential diagnosis of scleroderma and pseudoscleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 5(11): p. 977-984.
3. Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Moinzadeh P, Kuhn A, Aberer E, Scharffetter-Kochanek K, Horneff G, Reil E, Weberschock T, Hunzelmann N. (2016) German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14(2): p. 199-216.
4. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, Cutolo M, Rongioletti F, Denton CP, Rudnicka L, Frasin LA, Smith V, Gabrielli A, Aberer E, Bagot M, Bali G, Bouaziz J, Braae Olesen A, Foeldvari I, Frances C, Jalili A, Just U, Kahari V, Karpati S, Kofoed K, Krasowska D, Olszewska M, Orteu C, Panelius J, Parodi A, Petit A, Quaglino P, Ranki A, Sanchez Schmidt JM, Seneschal J, Skrok A, Sticherling M, Sunderkotter C, Taieb A, Tanew A, Wolf P, Worm M, Wutte NJ, Krieg T. (2017) European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(10): p. 1581-1594.
5. Laxer RM, Zulian F. (2006) Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*, 18(6): p. 606-613.
6. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, Cuttica R, Higgins GC, Van Suijlekom-Smit LW, Moore TL, Lindsley C, Garcia-Consuegra J, Esteves Hilario MO, Lepore L, Silva CA, Machado C, Garay SM, Uziel Y, Martini G, Foeldvari I, Peserico A, Woo P, Harper J. (2006) Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)*, 45(5): p. 614-620.
7. Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. (1988) Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum*, 17(4): p. 221-231.
8. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, Cutolo M, Rongioletti F, Denton CP, Rudnicka L, Frasin LA, Smith V, Gabrielli A, Aberer E, Bagot M, Bali G, Bouaziz J, Braae Olesen A, Foeldvari I, Frances

- C, Jalili A, Just U, Kahari V, Karpati S, Kofoed K, Krasowska D, Olszewska M, Orteu C, Panelius J, Parodi A, Petit A, Quaglino P, Ranki A, Sanchez Schmidt JM, Seneschal J, Skrok A, Sticherling M, Sunderkotter C, Taieb A, Tanew A, Wolf P, Worm M, Wutte NJ, Krieg T. (2017) 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(9): p. 1401-1424.
9. Fett N, Werth VP. (2011) Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 64(2): p. 217-228.
 10. Fruchter R, Kurtzman DJB, Mazori DR, Wright NA, Patel M, Vleugels RA, Femia AN. (2017) Characteristics and treatment of postirradiation morphea: A retrospective multicenter analysis. *J Am Acad Dermatol*, 76(1): p. 19-21.
 11. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. (2007) Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *Br J Dermatol*, 157(6): p. 1189-1198.
 12. Weide B, Schitteck B, Klyszcz T, Schuz K, Stark M, Rassner G, Wilske B, Garbe C. (2000) Morphoea is neither associated with features of *Borrelia burgdorferi* infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*, 143(4): p. 780-785.
 13. Weide B, Walz T, Garbe C. (2000) Is morphoea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol*, 142(4): p. 636-644.
 14. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. (2013) Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum*, 65(8): p. 1953-1962.
 15. McMurray RW. (1996) Adhesion molecules in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum*, 25(4): p. 215-233.
 16. Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. (2013) Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis Res Ther*, 15(3): p. 215.
 17. Mertens JS, Seyger MM, Kievit W, Hoppenreijns EP, Jansen TL, van de Kerkhof PC, Radstake TR, de Jong EM. (2015) Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with paediatric- or adult-onset disease. *Br J Dermatol*, 172(3): p. 722-728.
 18. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. (2009) Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*, 145(5): p. 545-550.

19. Nishio A, Keeffe EB, Ishibashi H, Gershwin EM. (2000) Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Med Sci Monit*, 6(1): p. 181-193.
20. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazze A, Buja A, Furlan P, Baldo V, Gershwin ME. (2015) Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 48(2-3): p. 192-197.
21. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. (2001) Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis*, 60(11): p. 1046-1049.
22. Goring HD, Panzner M, Lakotta W, Ziemer A. (1998) [Coincidence of scleroderma and primary biliary cirrhosis. Results of a systematic study of a dermatologic patient sample]. *Hautarzt*, 49(5): p. 361-366.
23. Berg PA, Klein R. (1986) Mitochondrial antigens and autoantibodies: from anti-M1 to anti-M9. *Klin Wochenschr*, 64(19): p. 897-909.
24. Marchioni Beery RM, Vaziri H, Forouhar F. (2014) Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a Review Featuring a Women's Health Perspective. *J Clin Transl Hepatol*, 2(4): p. 266-284.
25. Qin B, Wang J, Chen J, Liang Y, Yang Z, Zhong R. (2013) Association of human leukocyte antigen class II with susceptibility to primary biliary cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(11): p. e79580.
26. Liu JZ, Almarri MA, Gaffney DJ, Mells GF, Jostins L, Cordell HJ, Ducker SJ, Day DB, Heneghan MA, Neuberger JM, Donaldson PT, Bathgate AJ, Burroughs A, Davies MH, Jones DE, Alexander GJ, Barrett JC, Sandford RN, Anderson CA, Consortium UKPBC, Wellcome Trust Case Control C. (2012) Dense fine-mapping study identifies new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. *Nat Genet*, 44(10): p. 1137-1141.
27. Juran BD, Hirschfield GM, Invernizzi P, Atkinson EJ, Li Y, Xie G, Kosoy R, Ransom M, Sun Y, Bianchi I, Schlicht EM, Lleo A, Coltescu C, Bernuzzi F, Podda M, Lammert C, Shigeta R, Chan LL, Balschun T, Marconi M, Cusi D, Heathcote EJ, Mason AL, Myers RP, Milkiewicz P, Odin JA, Luketic VA, Bacon BR, Bodenheimer HC, Jr., Liakina V, Vincent C, Levy C, Franke A, Gregersen PK, Bossa F, Gershwin ME, deAndrade M, Amos CI, Italian PBCGSG, Lazaridis KN, Seldin MF, Siminovitch KA. (2012) ImmunoChip analyses identify a novel risk locus for primary biliary cirrhosis at 13q14, multiple independent associations at

- four established risk loci and epistasis between 1p31 and 7q32 risk variants. *Hum Mol Genet*, 21(23): p. 5209-5221.
28. Kuhl P, Sibrowski W, Kalmar G, Holzmann H, Sollberg S, Bohm BO. (1990) HLA-antigen frequencies in patients with progressive systemic sclerosis and morphea. *Beitr Infusionsther*, 26: p. 287-289.
 29. Jacobe H, Ahn C, Arnett FC, Reveille JD. (2014) Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the Morphea in Adults and Children cohort. *Arthritis Rheumatol*, 66(11): p. 3170-3177.
 30. Mills SD, Fox RS, Malcarne VL. (2015) Body Image in Children with Morphea: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol*, 32(4): p. 188-190.
 31. Lis-Swiety A, Janicka I, Skrzypek-Salamon A, Brzezinska-Wcislo L. (2017) A systematic review of tools for determining activity of localized scleroderma in paediatric and adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(1): p. 30-37.
 32. Das S, Bernstein I, Jacobe H. (2014) Correlates of self-reported quality of life in adults and children with morphea. *J Am Acad Dermatol*, 70(5): p. 904-910.
 33. Klimas NK, Shedd AD, Bernstein IH, Jacobe H. (2015) Health-related quality of life in morphoea. *Br J Dermatol*, 172(5): p. 1329-1337.
 34. Kroft EB, de Jong EM, Evers AW. (2009) Psychological distress in patients with morphea and eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol*, 145(9): p. 1017-1022.
 35. Kroft EB, de Jong EM, Evers AW. (2008) Physical burden of symptoms in patients with localized scleroderma and eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol*, 144(10): p. 1394-1395.
 36. Szramka-Pawlak B, Danczak-Pazdrowska A, Rzepa T, Szewczyk A, Sadowska-Przytocka A, Zaba R. (2014) Quality of Life and Optimism in Patients with Morphea. *Appl Res Qual Life*, 9(4): p. 863-870.
 37. Szramka-Pawlak B, Danczak-Pazdrowska A, Rzepa T, Szewczyk A, Sadowska-Przytocka A, Zaba R. (2013) Health-related quality of life, optimism, and coping strategies in persons suffering from localized scleroderma. *Psychol Health Med*, 18(6): p. 654-663.
 38. Orzechowski NM, Davis DM, Mason TG, 3rd, Crowson CS, Reed AM. (2009) Health-related quality of life in children and adolescents with juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 48(6): p. 670-672.

39. Mertens JS, Thurlings RM, Kievit W, Seyger MMB, Radstake TRD, de Jong E. (2017) Long-term outcome of eosinophilic fasciitis: A cross-sectional evaluation of 35 patients. *J Am Acad Dermatol*, 77(3): p. 512-517.
40. van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, Sprangers MA, Spuls PI, de Korte J. (2015) Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol*, 95(4): p. 395-400.
41. Gerard AJ, Feldman SR, Strowd L. (2015) Quality of Life of Patients With Pyoderma Gangrenosum and Hidradenitis Suppurativa. *J Cutan Med Surg*, 19(4): p. 391-396.
42. Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, Wikonkal N, Baji P, Brodszky V. (2016) Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 175(3): p. 561-571.
43. Rencz F, Gulacsi L, Tamasi B, Karpati S, Pentek M, Baji P, Brodszky V. (2015) Health-related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 173(4): p. 1076-1080.
44. Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. (2016) Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 75(5): p. 906-917.
45. Amer AA, Gao XH. (2016) Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol*, 55(6): p. 608-614.
46. Gaulin C, Sebaratnam DF, Fernandez-Penas P. (2015) Quality of life in non-melanoma skin cancer. *Australas J Dermatol*, 56(1): p. 70-76.
47. Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C. (2015) Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*, 14(12): p. 1087-1096.
48. Johnson W, Jacobe H. (2012) Morphea in adults and children cohort II: patients with morphea experience delay in diagnosis and large variation in treatment. *J Am Acad Dermatol*, 67(5): p. 881-889.
49. Zinchuk AN, Kalyuzhna LD, Pasichna IA. (2016) Is Localized Scleroderma Caused by *Borrelia burgdorferi*? *Vector Borne Zoonotic Dis*, 16(9): p. 577-580.
50. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, Haines KA, Punaro MG, O'Neil KM. (2010) Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*, 37(1): p. 175-181.

51. Marrani E, Foeldvari I, Lopez JA, Cimaz R, Simonini G. (2018) Comparing ultraviolet light A photo(chemo)therapy with Methotrexate protocol in childhood localized scleroderma: Evidence from systematic review and meta-analysis approach. *Semin Arthritis Rheum*, 48(3): p. 495-503.
52. Rose RF, Goodfield MJ. (2005) Combining PUVA therapy with systemic immunosuppression to treat progressive diffuse morphea. *Clin Exp Dermatol*, 30(3): p. 226-228.
53. Strauss RM, Bhushan M, Goodfield MJ. (2004) Good response of linear scleroderma in a child to ciclosporin. *Br J Dermatol*, 150(4): p. 790-792.
54. Stucker M, Schreiber D, Gruss C, Freitag M, von Kobyletzki G, Kerscher M, Altmeyer P. (1999) [Severe course of a mutilating pansclerotic circumscribed scleroderma in childhood. Clinical aspects and therapy]. *Hautarzt*, 50(2): p. 131-135.
55. Perez Crespo M, Betloch Mas I, Mataix Diaz J, Lucas Costa A, Ballester Nortes I. (2009) Rapid response to cyclosporine and maintenance with methotrexate in linear scleroderma in a young girl. *Pediatr Dermatol*, 26(1): p. 118-120.
56. Peter RU, Ruzicka T, Eckert F. (1991) Low-dose cyclosporine A in the treatment of disabling morphea. *Arch Dermatol*, 127(9): p. 1420-1421.
57. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Torok KS, Medsger TA, Jr. (2010) 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)*, 49(2): p. 373-381.
58. Kelsey CE, Torok KS. (2013) The Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol*, 69(2): p. 214-220.
59. Arkachaisri T, Pino S. (2008) Localized scleroderma severity index and global assessments: a pilot study of outcome instruments. *J Rheumatol*, 35(4): p. 650-657.
60. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, O'Neil KM, Pope E, Higgins GC, Punaro M, Rabinovich EC, Rosenkranz M, Kietz DA, Rosen P, Spalding SJ, Hennon TR, Torok KS, Cassidy E, Medsger TA, Jr. (2009) 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*, 36(12): p. 2819-2829.

61. Finlay AY, Khan GK. (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 19(3): p. 210-6.
62. Swinscow TDV, Campbell MJ. *Statistics at square one*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2009:119-132.
63. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stucker M, Gambichler T. (2012) Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*, 67(6): p. 1157-1162.
64. Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ. (1980) Morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Clinical and histopathologic studies in patients with combined features. *J Am Acad Dermatol*, 3(3): p. 271-279.
65. Gonzalez-Lopez MA, Drake M, Gonzalez-Vela MC, Armesto S, Llaca HF, Val-Bernal JF. (2006) Generalized morphea and primary biliary cirrhosis coexisting in a male patient. *J Dermatol*, 33(10): p. 709-713.
66. Reed JR, De Luca N, McIntyre AS, Wilkinson JD. (2000) Localized morphea, xanthomatosis and primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol*, 143(3): p. 652-653.
67. Wong SS, Holt PJ. (1992) Generalized morphea and primary biliary cirrhosis: a rare association and improvement with oxypentifylline. *Clin Exp Dermatol*, 17(5): p. 371-373.
68. Natarajan S, Green ST. (1986) Generalized morphea, lichen sclerosus et atrophicus and primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Dermatol*, 11(3): p. 304-308.
69. Iga N, Otsuka A, Iwata M, Ueda Y, Kabashima K. (2015) Generalized morphea with preceding severe pain and coexistent early primary biliary cirrhosis. *Eur J Dermatol*, 25(4): p. 365-366.
70. Fujimoto M, Sato S, Ihn H, Tamaki T, Kikuchi K, Soma Y, Tamaki K. (1996) Autoantibodies to mitochondrial 2-oxo-acid dehydrogenase complexes in localized scleroderma. *Clin Exp Immunol*, 105(2): p. 297-301.
71. Takigawa T, Miyazaki H, Kinoshita M, Kawarabayashi N, Nishiyama K, Hatsuse K, Ono S, Saitoh D, Seki S, Yamamoto J. (2013) Glucocorticoid receptor-dependent immunomodulatory effect of ursodeoxycholic acid on liver lymphocytes in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 305(6): p. 427-438.
72. Kim WR, Lindor KD, Locke GR, 3rd, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, Yawn BP, Petz JL, Melton LJ, 3rd, Dickson ER. (2000) Epidemiology and natural

- history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*, 119(6): p. 1631-1636.
73. Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, Caputo R. (2003) Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol*, 13(2): p. 171-176.
 74. Dahlan Y, Smith L, Simmonds D, Jewell LD, Wanless I, Heathcote EJ, Bain VG. (2003) Pediatric-onset primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 125(5): p. 1476-1479.
 75. Rencz F, Poór AK, Péntek M, Holló P, Kárpáti S, Gulácsi L, Szegedi A, Remenyik É, Hidvégi B, Herszenyi K, Jokai H, Beretzky Z, Brodszky V. (2018) A detailed analysis of ‘not relevant’ responses on the DLQI in psoriasis: potential biases in treatment decisions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32(5): p. 783-790.
 76. Ardalan K, Zigler CK, Torok KS. (2017) Predictors of Longitudinal Quality of Life in Juvenile Localized Scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69(7): p. 1082-1087.
 77. Sampogna F, Raskovic D, Guerra L, Pedicelli C, Tabolli S, Leoni L, Alessandrini L, Abeni D. (2008) Identification of categories at risk for high quality of life impairment in patients with vitiligo. *Br J Dermatol*, 159(2): p. 351-359.
 78. Heredi E, Rencz F, Balogh O, Gulacsi L, Herszenyi K, Hollo P, Jokai H, Karpati S, Pentek M, Remenyik E, Szegedi A, Brodszky V. (2014) Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ*, 15 Suppl 1: p. 111-119.
 79. Ongenaes K, Dierckxsens L, Brochez L, van Geel N, Naeyaert JM. (2005) Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology*, 210(4): p. 279-285.
 80. Schmid-Ott G, Kuensebeck HW, Jaeger B, Werfel T, Frahm K, Ruitman J, Kapp A, Lamprecht F. (1999) Validity study for the stigmatization experience in atopic dermatitis and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol*, 79(6): p. 443-447.
 81. Schmid-Ott G, Kuensebeck HW, Jager B, Sittig U, Hofste N, Ott R, Malewski P, Lamprecht F. (2005) Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: a 1-year follow-up of the illness and its psychosocial consequences in men and women. *Acta Derm Venereol*, 85(1): p. 27-32.

82. van Beugen S, van Middendorp H, Ferwerda M, Smit JV, Zeeuwen-Franssen ME, Kroft EB, de Jong EM, Donders AR, van de Kerkhof PC, Evers AW. (2017) Predictors of perceived stigmatization in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 176(3): p. 687-694.
83. Warburton KL, McPhee MJ, Savage LJ, Honan AE, Montgomery R, Ghazavi M, Torley D, Shams K, Ingram JR. (2014) Management of morphea: results of a national survey of U.K. clinicians. *Br J Dermatol*, 171(5): p. 1243-1245.
84. European Dermatology Forum (2016) https://www.euroderm.org/dam/jcr:2ff4e48f-50a0-4e2a-a093-34d1ef269635/KORR-ACO-171010_EDF-guidelines-sclerosing-diseases-of-the-skin.pdf2017. Lekérve 2019.03.19.
85. Fett N, Werth VP. (2011) Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol*, 64(2): p. 231-242.
86. Powles AV, Hardman CM, Porter WM, Cook T, Hulme B, Fry L. (1998) Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol*, 138(3): p. 443-449.
87. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Kemeny L, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Talme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Yawalkar N. (2015) European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(12): p. 2277-2294.
88. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. (2009) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*, 61(3): p. 451-485.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Bali G**, Fruhauf J, Wutte N, Aberer E. (2016) Cyclosporine Reduces Sclerosis in Morphea: A Retrospective Study in 12 Patients and a Literature Review. *Dermatology*, 232(4): p. 503-510. (IF 1,598)
2. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, Cutolo M, Rongioletti F, Denton CP, Rudnicka L, Frasin LA, Smith V, Gabrielli A, Aberer E, Bagot M, **Bali G**, Bouaziz J, Braae Olesen A, Foeldvari I, Frances C, Jalili A, Just U, Kahari V, Karpati S, Kofoed K, Krasowska D, Olszewska M, Orteu C, Panelius J, Parodi A, Petit A, Quaglino P, Ranki A, Sanchez Schmidt JM, Seneschal J, Skrok A, Sticherling M, Sunderkotter C, Taieb A, Tanew A, Wolf P, Worm M, Wutte NJ, Krieg T. (2017) 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(9): p. 1401-1424.
3. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, Cutolo M, Rongioletti F, Denton CP, Rudnicka L, Frasin LA, Smith V, Gabrielli A, Aberer E, Bagot M, **Bali G**, Bouaziz J, Braae Olesen A, Foeldvari I, Frances C, Jalili A, Just U, Kahari V, Karpati S, Kofoed K, Krasowska D, Olszewska M, Orteu C, Panelius J, Parodi A, Petit A, Quaglino P, Ranki A, Sanchez Schmidt JM, Seneschal J, Skrok A, Sticherling M, Sunderkotter C, Taieb A, Tanew A, Wolf P, Worm M, Wutte NJ, Krieg T. (2017) European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(10): p. 1581-1594.
4. **Bali G**, Hidvegi B. (2018) Diagnostic and Treatment Strategies of Dermatologists for Treating Morphea in Hungary. *Acta Dermatovenerol Croat*, 26(1): p. 21-24. (IF 1,054)
5. **Bali G**, Szilvasi A, Inotai D, Varga A, Sardy M, Karpati S, Medvecz M, Szegedi A, Hidvegi B. (2018) Comorbidity of localized scleroderma and primary biliary cholangitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 16(11): p. 1323-1327. (IF 2,743)

6. **Bali G**, Karpati S, Sardy M, Brodszky V, Hidvegi B, Rencz F. (2018) Association between quality of life and clinical characteristics in patients with morphea. *Qual Life Res.* doi: 10.1007/s11136-018-1897-1 (IF 2,392)

10.2. Disszertációtól független közlemények

1. **Bali G**, Aberer E. (2003) [Iloprost therapy in systemic sclerosis]. *Hautarzt*, 54(9): p. 845-851.
2. Sunderkotter C, Herrgott I, Bruckner C, Moinzadeh P, Pfeiffer C, Gerss J, Hunzelmann N, Bohm M, Krieg T, Muller-Ladner U, Genth E, Schulze-Lohoff E, Meurer M, Melchers I, Riemekasten G, Worm M, Klaus P, Rubbert A, Steinbrink K, Grundt B, Mierau R, Hein R, Hinrichs R, Szeimies RM, Karrer S, Muller AM, Meyering R, Seitz C, Schmidt E, Lehmann P, Foeldvari I, Reichenberger F, Gross L, Kuhn A, Haust M, Reich K, Becker M, Saar P, Schmeiser T, Fierlbeck G, Kotter I, Lorenz HM, Blank N, Grafenstein K, Juche A, Aberer E, **Bali G**, Fiehn C, Stadler R, Bartels V, Buslau M, Distler J, Sticherling M. (2009) Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol*, 160(4): p. 835-843. (IF 4,260)
3. Hanitsch LG, Burmester GR, Witt C, Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, Muller-Ladner U, Schulze-Lohoff E, Becker M, Sunderkoetter C, Worm M, Klaus P, Rubbert A, Steinbrink K, Grundt B, Hein R, Scharffetter-Kochanek K, Hinrichs R, Walker K, Szeimies RM, Karrer S, Müller A, Seitz C, Schmidt E, Lehmann P, Foeldvári I, Reichenberger F, Gross L, Kuhn A, Haust M, Reich K, Böhm M, Saar P, Fierlbeck G, Kötter I, Lorenz HM, Blank N, Gräfenstein K, Juche A, Aberer E, **Bali G**, Fiehn C, Stadler R, Bartels V, Buslau M, Distler J, Sticherling M., Riemekasten G. (2009) Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations--an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register. *Rheumatology (Oxford)*, 48(1): p. 70-73. (IF 4,236)
4. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, Moinzadeh P, Muller-Ladner U, Pfeiffer C, Riemekasten G, Schulze-Lohoff E, Sunderkoetter C, Weber M, Worm M, Klaus P, Rubbert A, Steinbrink K, Grundt

- B, Hein R, Scharffetter-Kochanek K, Hinrichs R, Walker K, Szeimies RM, Karrer S, Muller A, Seitz C, Schmidt E, Lehmann P, Foeldvari I, Reichenberger F, Gross WL, Kuhn A, Haust M, Reich K, Bohm M, Saar P, Fierlbeck G, Kotter I, Lorenz HM, Blank N, Grafenstein K, Juche A, Aberer E, **Bali G**, Fiehn C, Stadler R, Bartels V, Registry of the German Network for Systemic S. (2008) The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)*, 47(8): p. 1185-1192. (IF 4,136)
5. Gyulai R, Gaál M, Tabák R, **Bali G**, Kui R. (2009) Citokinek, kemokinek és terápiás befolyásolásuk lehetőségei psoriasisban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 85(2): p. 37-41.
 6. **Bali G**, Gyulai R, Kemény L. (2009) Betesil tapasz használata psoriasis vulgarisban. *Magyar Orvos*, 7-8(1): p. 38-40.
 7. **Bali G**, Schwantzer G, Aberer F, Kraenke B, Aberer E. (2011) Discontinuing long-term Iloprost treatment for Raynaud's Phenomenon and systemic sclerosis: a single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 20(1): p. 13-21.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindenekelőtt témavezetőmnek, Dr. Hidvégi Bernadettnek, aki ennek a többéves kutatói munkának minden stádiumában segítségemre volt és támogatót. Iránymutatása és tanácsai mindig hasznosnak bizonyultak. Hálás vagyok Klinikánk jelenlegi igazgatójának, Prof. Dr. Sárdy Miklósnak, aki az eredmények sikeres publikálásához hatalmas lendületet adott. Kutatásaimat még Prof. Dr. Kárpáti Sarolta vezetése idején kezdtem el, tisztelettel köszönöm segítségét a kutatások elméleti alapjának megteremtéséhez. A genetikai vizsgálatok megszervezésében és kivitelezésében nagy segítségemre volt Dr. Medvecz Márta kolléganőm és Dr. Szilvási Anikó az Országos Vérellátó Szolgálat munkatársa, ezúton köszönöm a segítségüket. Az életminőség vizsgálat adatainak feldolgozásában és publikálásában Dr. Rencz Fanninak tartozom köszönettel. Nagyon nagy hálával és szeretettel gondolok Prof. Dr. Elisabeth Abererre a Grazi Bőrklínikáról, akivel együttműködésem lassan két évtizedre, 2002-re nyúlik vissza. Ő indította el a szisztémás szklerózis majd a morphea témakörrel kapcsolatos kutatások irányába. Számos közös publikációt köszönhetek neki és megerősített abban, hogy bőrgyógyásznak kell lennem. Segítségét nagyon köszönöm. Itt szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Kemény Lajosnak, a Szegedi Bőrklínika igazgatójának, hogy lehetőséget biztosított számomra a színvonalas és sikeres szakorvosi képzésemhez. Végezetül itt szeretném kifejezni mélységes hálámat Dr. Somlai Beátának. Az indoklásom igen rövid, de annál fontosabb: miatta lettem bőrgyógyász.

Ismeretlenül is köszönetemet fejezem ki azoknak a Kollégáknak, akik a kérdőív kitöltésével hozzájárultak kutatói munkámhoz.

Köszönöm továbbá családom és szeretteim kitartó támogatását és buzdítását a kutatómunka sikeres lefolytatásához.