

Juvenilná lokalizovaná sklerodermia – pohľad pediatrického reumatológa

doc. MUDr. Veronika Vargová, PhD.

I. klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

Lokalizovaná sklerodermia v detskom veku je vzácnou sa vyskytujúca choroba nejasnej etiológie s variabilným klinickým obrazom, podmieneným ohraničeným zápalovým procesom predovšetkým kože a podkožia. Neliečená alebo nedostatočne liečená môže zanechať na rastúcom organizme trvalé následky – kĺbové kontraktúry a lokalizované poruchy rastu končatín s trvalým funkčným obmedzením. Navyše, až u štvrtiny pacientov sa priebeh komplikuje rozvojom klinických prejavov, ktoré priamo nesúvisia s kožným ložiskom. V článku autorka sumarizuje aktuálne názory na klasifikáciu a liečbu pacientov s juvenilnou lokalizovanou sklerodermiou.

Kľúčové slová: lokalizovaná sklerodermia, deti, liečba.

Juvenile localized scleroderma – from paediatric rheumatologist perspective

Juvenile localized scleroderma is a rare disease of unknown etiology and variable clinical presentation due to the inflammation of skin and adjacent subcutaneous tissue. Untreated or undertreated scleroderma may severely harm the growing organism of a child, causing joint contractures and localized defects of limb growth with permanent functional deficiency. Moreover, the clinical course of disease is complicated with systemic involvement in every fourth affected child. Author of this review summarizes the current opinions on classification and treatment of patients with juvenile localized scleroderma.

Key words: juvenile localized scleroderma, children, treatment.

Pediatr. prax, 2010, 11 (4): 141–143

Úvod

Lokalizovaná sklerodermia v detskom veku patrí medzi relatívne vzácne choroby s variabilným klinickým obrazom, ktorý charakterizuje vznik „tuhej“ kože, podmienený zvýšenou produkciou a sklerotizáciou väziva. S ročnou odhadovanou incidenciou 1 – 3/100 000 detí je však sklerodermia tretia najčastejšia chronická choroba v pediatrickej reumatologickej praxi. Všeobecne sa považuje za chorobu s dobrou prognózou, ktorá nie je komplikovaná postihnutím vnútorných orgánov a má sklon v priebehu 3 – 5 rokov spontánne ustúpiť. Práve postupné spontánne vyhasnutie aktivity choroby, rovnako ako nepoznaná etiopatogenéza, podmieňovali dlho tradovaný názor, že pacienti s juvenilnou lokalizovanou sklerodermiou (JLS) nevyžadujú celkovú medikamentóznú liečbu. Nepredpokladalo sa, že benefit imunosupresívnej liečby môže prevážiť jej riziká. **Novšie poznatky** o klinických a imunologických charakteristikách tejto skupiny pacientov ako aj nedávno publikované správy o mimokožných manifestáciách choroby (10, 12) **zásadne zmenili pohľad na liečbu** a celkový manažment detí s touto diagnózou. Lokalizovanú sklerodermiu v detskom veku dnes už nechápeme ako „benígne“ ochorenie, ktoré spontánne odznie. Naopak, je to choroba, ktorá, ak je neliečená, môže zanechať na rastúcom organizme trvalé následky. Navyše, až u štvrtiny pacientov sa jej priebeh komplikuje rozvojom klinických prejavov, ktoré priamo nesúvisia s kožným ložiskom. To

sú dva hlavné dôvody pre diferencovaný liečebný postup a intenzívne monitorovanie pacientov. Jednoznačný konsenzus v odpovediach na otázku: koho a ako liečiť, ako hodnotiť úspešnosť liečby a kedy liečbu ukončiť, zatiaľ neexistuje.

V predkladanom článku autorka sumarizuje literárne údaje o klinických prejavoch a liečbe pacientov s JLS a na základe vlastných klinických skúseností zaujíma k uvedeným otázkam stanovisko.

Juvenilná lokalizovaná sklerodermia – klinický obraz

V detskom veku, podobne ako u dospelých, rozlišujeme 2 základné formy choroby, a to:

- juvenilnú **systémovú** sklerodermiu – okrem postihnutia kože dochádza v dôsledku cievnych zmien a nadmerného ukladania medzibunkovej hmoty k postihnutiu funkcie vnútorných orgánov,
- juvenilnú **lokalizovanú** sklerodermiu – s ohraničeným postihnutím kože a podkožného tkaniva, vzácné aj príslušného svalového a kostného tkaniva.

Systémová forma sklerodermie je v detskom veku extrémne vzácna. Má závažnú prognózu, ktorá je determinovaná prítomnosťou a stupňom orgánového postihnutia. Medzi jej typické klinické prejavy patrí:

Tabuľka 1. Návrh klasifikačných kritérií pre juvenilnú lokalizovanú sklerodermiu (upravené podľa Zulian a kol) (11)

Forma	Podskupina	Opis
1. Ohraničená ložisková forma (morfea)	a) povrchová	Oválne/okružle ložiská v koži (epiderma, derma).
	b) hlboká	Oválne/okružle ložiská v koži, podkoží, fascii a svalu.
2. Lineárna sklerodermia	a) trup/končatiny	Lineárne indurácie kože, podkožného tkaniva, niekedy svalov aj kostí.
	b) hlava	„En coup de sabre“, Parryho-Rombergov syndróm.
3. Generalizovaná ložisková forma		4 a viac ložísk s priemerom viac ako 3 cm minimálne v 2 zo 7 definovaných oblastí*.
4. Pansklerotická ložisková forma		Generalizované postihnutie kože, podkožia, niekedy aj svalov a kostí, bez postihnutia vnútorných orgánov.
5. Zmiešaná ložisková forma		Kombinácia dvoch alebo viacerých predchádzajúcich foriem.

* hlava – krk, pravá horná končatina, ľavá horná končatina, pravá dolná končatina, ľavá dolná končatina, predná časť trupu, zadná časť trupu

Obrázok 1. Ohraničená ložisková sklerodermia – morfea (14-ročné dievča, viacpočetné ložiská na chrbte)



- Raynaudov fenomén,
- difúzne sa šíriaci opuch, fibrotizácia a sklerotizácie kože prakticky celého tela,
- postihnutie funkcie jednotlivých orgánov (GIT, pľúca, srdce, obličky).

Lokalizovanú formu charakterizujú patologické ložiská rôzneho tvaru, počtu a hĺbky ohraničené prevažne na kožu a podkožie. Na základe navrhovanej klasifikácie, ktorá zohľadňuje uvedené kritériá, rozlišujeme 5 základných foriem JLS (11) (tabuľka 1):

- ohraničená ložisková forma (morfea),
- lineárna sklerodermia,
- generalizovaná ložisková forma (morfea),
- pansklerotická ložisková forma (morfea),
- zmiešaná ložisková forma (morfea).

Pre *ohraničenú ložiskovú formu* sú typické indurované ložiská oválneho alebo okrúhleho tvaru – centrálna voskovitá vzhľadu farby slonovej kosti s periférnym fialkastým lemom (obrázok 1). Sú ohraničené buď len na kožu – povrchová morfea, alebo postihujú aj podkožie či svalové fascie a svaly – hlboká morfea. Veľkosť a počet ložisk je rôzny. Ak sú minimálne štyri, ich veľkosť je viac ako 3 cm a postihujú aspoň 2 zo siedmich definovaných anatomických miest (hlava – krk, pravá horná končatina, ľavá horná končatina, pravá dolná končatina, ľavá dolná končatina, predná časť trupu, zadná časť trupu), hovoríme o tzv. generalizovanej ložiskovej forme.

Lineárnu sklerodermiu, najčastejšiu formu u detí a adolescentov, charakterizujú pruhovité ložiská tuhej kože, postihujúce predovšetkým končatinu (obrázky 2a, 2b). Šíria sa do hlbších štruktúr podkožného väziva, svalov až kostí a spôsobujú trvalé komplikácie – kĺbové kontraktúry a lokalizované poruchy rastu končatiny. Následkom nie je len kozmetický defekt, ale aj trvalé funkčné obmedzenie (obrázok 2a). Lineárne ložisko umiestnené v oblasti tváre a/alebo vlasatej časti hlavy sa označuje ako „en coup de sabre“ – seknutie mečom. Táto francúzska fráza sa symbolicky používa na opis poranenia hlavy pešiaka spôsobeného sek-

Obrázok 2a. Lineárna sklerodermia (17-ročný chlapec po 3 rokoch trvania choroby bez imunosupresívnej liečby)



nutím šable jazdca kavalérie. V prípade, že pešiak prežil poranenie, ostala mu jazva na jednej polovici tváre zasahujúca až do vlasatej časti hlavy (4). Uvedená forma lineárnej sklerodermie sa objavuje u detí v prvom až druhom roku života a zvyčajne ju nesprevádzajú závažnejšie komplikácie. Podľa navrhovanej klasifikácie JLS, medzi lineárne formy sklerodermie radíme aj Parryho-Rombergerov syndróm, definovaný ako progresívna hemiatrofia tváre a jazyka.

Pansklerotická ložisková forma je extrémne vzácna. Dochádza pri nej k difúznemu postihnutiu kože prakticky celého tela. Na rozdiel od systémovej formy sklerodermie, ktorú môže pripomínať kožným postihnutím, nie je komplikovaná dysfunkciou vnútorných orgánov.

Zmiešaná ložisková forma (morfea) je označenie pre lokalizovanú sklerodermiu, pri ktorej sa súčasne prelinajú príznaky dvoch alebo viacerých vyššie opísaných typov sklerodermie.

Prechod lokalizovanej formy do systémovej, ak vôbec existuje, je mimoriadne vzácny. Aké riziko potom predstavuje lokalizovaná forma sklerodermie pre dieťa? Okrem uvedených trvalých funkčných obmedzení je to najmä potenciálny rozvoj mimokožných komplikácií. V ostatnom období sa diskutuje, či obidve základné formy

Obrázok 2b. Lineárna sklerodermia (16-ročné dievča po 3 rokoch trvania choroby v liečbe prednizónom a metotrexátom)



sklerodermie, t.j. systémovej a lokalizovanej, sú len hraničnými formami širokého spektra rôznych klinických situácií (3). V multicentrickej klinickej štúdií na veľkom súbore 750 pacientov s JLS Zulian a spoluautori zistili výskyt aspoň jedného mimokožného klinického príznaku až u 22 % pacientov, pričom 4 % detí malo dokonca viacpočetné komplikácie (12). Autori konštatovali, že opísané komplikácie sa častejšie vyskytujú u detí s lineárnou formou ako s ložiskovou formou. Najčastejšie išlo o artritídu (19 %), neurologické príznaky (4 %), postihnutie cievneho systému (vaskulitický rash, hlboká trombóza) (3 %), očné komplikácie (2 %) a gastrointestinálne postihnutie (2 %). Je pozoruhodné, že klinické prejavy nesúviseli priamo s kožným postihnutím. Vo všeobecnosti ich priebeh nie je taký závažný či život ohrozujúci ako pri systémovej forme. Zdá sa, že označenie „lokalizovaná“ forma sklerodermie nebude pre túto skupinu chorých úplne správne. V každom prípade si títo pacienti vyžadujú diferencované liečebné postupy a intenzívny monitoring.

Juvenilná lokalizovaná sklerodermia – liečba

Kĺbové kontraktúry, lokalizované poruchy rastu končatín či vývoj hemiatrofie s následným

trvalým funkčným obmedzením, to sú najčastejšie príčiny disability, ktorá charakterizuje priebeh lokalizovanej sklerodermie v období detského veku (obrázok 2a). Jej vývoj ovplyvňuje hlavne veľkosť, počet, lokalizácia a hĺbka patologických ložísk. Pri najčastejšej forme choroby, t. j. pri lineárnej sklerodermii, sa opisuje až u 25 % pacientov (7). Napriek týmto nie priaznivým výsledkom nebola dodnes publikovaná randomizovaná placebom kontrolovaná klinická štúdia vyhodnocujúca optimálny liečebný postup. Zaujímavú prácu s cieľom vytvoriť predpoklad pre realizáciu takejto štúdie publikoval Li a spoluautori v roku 2010 (5). Vyhodnotili zaužívané liečebné postupy v 71 centrách pediatickej reumatológie v Kanade a Severnej Amerike. Do kohorty zahrnuli pracoviská, ktoré majú dostatočný počet liečených pacientov a dlhoročné klinické skúsenosti s juvenilnou lokalizovanou sklerodermiou. Z analýzy dotazníkov vyplynulo, že najčastejšie indikované lieky pri závažných formách JLS (hlboká morfea, lineárna sklerodermia, generalizovaná a zmiešaná morfea) sú jednoznačne metotrexát a kortikoidy. Až 93,5 % (t. j. 115 z celkového počtu 123) pediatických reumatológov indikuje subkutánne metotrexát, 88,6 % (109/123) má skúsenosti aj s jeho perorálnym podávaním. 76,4 % (94/123) opýtaných používa súčasne aj perorálne kortikoidy. Intravenózne pulzy metylprednizolónu indikuje v akútnom štádiu 68,3 % (84/125) lekárov. Z ostatných imunosupresív používa len malá časť opýtaných cyklosporín 17,1 %, takrolimus 7,3 %, hydroxychlorochín 7,3 % alebo mykofenolát mofetil 4,9 %. Lokálnu liečbu indikuje celkom viac ako polovica lekárov (64,5 %, 78/121), jedna tretina (33,1 %, 40/121) len v monoterapii, ostatní ju kombinujú s celkovou liečbou. Konsenzus prevláda v názore, že lokálna liečba per se nie je dostatočná pri výskyte patologických ložísk na tvári, vo vlasatej časti hlavy, blízko kĺbov alebo na iných kozmeticky „viditeľných“ miestach (1, 5). Z lokálnych preparátov sú najčastejšie indikované kortikoidy 60,3 % (47/78), kalcipotriol – syntetický derivát kalcitriolu 42,3 % (33/78) a 0,1 % takrolimus 41,0 % (32/78).

Ktoré faktory predovšetkým ovplyvňujú liečebnú stratégiu? Okrem spomínanej lokalizácie ložiska na tvári a nad veľkými kĺbmi končatín sa viac ako polovica opýtaných reumatológov rozhoduje pre intenzívnejšiu imunosupresívnu liečbu podľa dĺžky trvania choroby. *Platí pravidlo, čím kratšia doba trvania choroby pred začatím liečby, tým úspešnejšia agresívna imunosupresívna liečba?* Uvedenú hypotézu podporujú závery Uziela a spoluautorov (8), ale v protiklade k tomu sú práce z neskoršieho ob-

dobia, ktoré tieto korelácie nepotvrdili (9). Ďalšou, často diskutovanou a pre klinika dôležitou otázkou je, ako dlho pacienta liečiť a ako posudzovať úspešnosť liečby. Problém sťažuje skutočnosť, že relevantné ukazovatele na hodnotenie aktivity či kritériá remisie pri lokalizovanej forme juvenilnej sklerodermie neboli zatiaľ definované. Rovnako tiež nie je známa presná senzitivita a špecifickosť jednotlivých zobrazovacích metód objektivizujúcich zápalovú aktivitu v koži a podkoží (2). Preto nie je možné jednoznačne rozhodnúť, ako dlho po dosiahnutí remisie/vyhasnutí aktivity choroby sa má pacient liečiť. K najčastejším klinickým ukazovateľom hodnotiacim pretrvávajúcu aktivitu JLS patrí:

- vznik nového ložiska,
- rozširovanie existujúcich ložísk,
- erytém ložiska,
- opuch alebo indurácia okrajov ložiska,
- fialová farba ložiska,
- zateplenie okrajov ložiska.

Odporúčaná doba liečby po dosiahnutí remisie, t. j. chýbanie vyššie uvedených príznakov, je 6 až 12 mesiacov.

Pri definovaní optimálnych terapeutických režimov pre jednotlivé formy juvenilnej lokalizovanej sklerodermie ostáva otvorený ešte jeden problém, a to sú *optimálne dávkovacie schémy*. V citovanej štúdii bola priemerná dávka metotrexátu 15 mg/m²/týždeň a priemerná celková doba liečby 24 mesiacov (5). Kortikoidy podávali podľa nasledovného protokolu: i.v. metylprednizolón 30 mg/kg 3x po sebe a následne prednizón per os v priemernej dávke 0,5 – 2 mg/kg po dobu 2 – 4 mesiacov. Stotožňujeme sa s autormi, že ide o najčastejšie používané postupy v bežnej praxi, ale treba podotknúť, že sa opierajú skôr o klinickú empiriu ako o „silu“ vedeckých dôkazov. Na to, aby sa všeobecne akceptovali ako „záväzná gajdlajny“, treba ich terapeutický efekt potvrdiť v prospektívnych randomizovaných klinických štúdiách. Dovtedy musia klinici pri „šití liečby na mieru“ čerpať z dostupných publikovaných údajov.

Záver

Etiológia lokalizovanej formy juvenilnej sklerodermie stále ostáva neobjasnená. Opísané početné imunologické abnormality poukazujú na spoluúčasť autoimunitných mechanizmov (3). Hľadanie kauzálnych asociácií medzi molekulovými, imunogenetickými a genetickými mechanizmami na jednej strane a klinickými formami a prognózou sklerodermie na druhej strane, je naliehavou výzvou pre dnešnú aj budúcu generáciu pediatických reumatológov.

Pre súčasnú klinickú prax, monitoring a liečbu pacientov s JLS sú podstatné tieto odporúčania:

- dôsledné vyšetrenie pacienta v úvode kožných prejavov, so zreteľom na vylúčenie inej systémovej choroby;
- včasná celková imunosupresívna liečba pri *závažných formách JLS* (hlboká morfea, lineárna sklerodermia, generalizovaná a zmiešaná morfea) (6, 10);
- pravidelné monitorovanie pacienta s cieľom včas rozpoznať a liečiť mimokožné prejavy choroby (kĺbové, neurologické, očné, vaskulárne a gastrointestinálne);
- multidisciplinárny prístup a fungujúca spolupráca všetkých zainteresovaných pediatických odborníkov.

Neliečená lokalizovaná forma juvenilnej sklerodermie nie je choroba s dobrou prognózou, ktorá spontánne a bez následkov odznie.

Literatúra

1. Baloghová J, Popovňáková M, Jautová. J. Terapia lokalizovanej sklerodermie – literárny prehľad – 1. časť – lokálna terapia. DERM 3. tisícročia 2005; 1: 8–20.
2. Howell K, Lavorato A, Visentin M, et al. Validation of protocol for the assesment of skin temperature and blood flow in childhood localised scleroderma. Skin Research and Technology 2009; 15: 346–356.
3. Laxer R, Zulian F. Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 606–613.
4. Lehman T. It is not just growing pains. New York: Oxford University Press 2004. 416 s.
5. Li S, Feldman B, Higgins G, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma: Results of a survey of North American Pediatric Rheumatologists. J Rheumatol 2010; 37(1): 175–181.
6. Martini G, Ramanan A, Falcini F. Successful treatment of severe methotrexate-resistant juvenile localised scleroderma with mycophenolate mofetil. Rheumatology 2009; 48: 1410–1413.
7. Peterson L, Nelson A, Su W, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960 – 1993. J Rheumatol 1997; 24: 73–80.
8. Uziel Y, Feldman B, Krafchik B, et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. J Pediatr 2000; 136: 91–95.
9. Weibel L, Sampaio M, Visentin M, et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. Br J Dermatol 2006; 155: 1013–20.
10. Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. Arthritis Rheum 2005; 52: 2873–81.
11. Zulian F, Martini G. Preliminary classification criteria for juvenile systemic sclerosis. In: Zulian F, Ruperto N. Proceedings of the II Workshop on nomenclature and diagnostic criteria for juvenile scleroderma syndromes; 3–6 June 2004; Padua. Padua: Associazione Il Volo; 2005: 5–16.
12. Zulian F, Athreya B, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatology 2006; 45: 614–620.

doc. MUDr. Veronika Vargová, PhD.

I. KDD LF UPJŠ a DFN
Tr. SNP č. 1, 040 00 Košice
vargova@lf.upjs.sk

