Scleroderma – az elmúlt évek szemlélete és gyakorlata

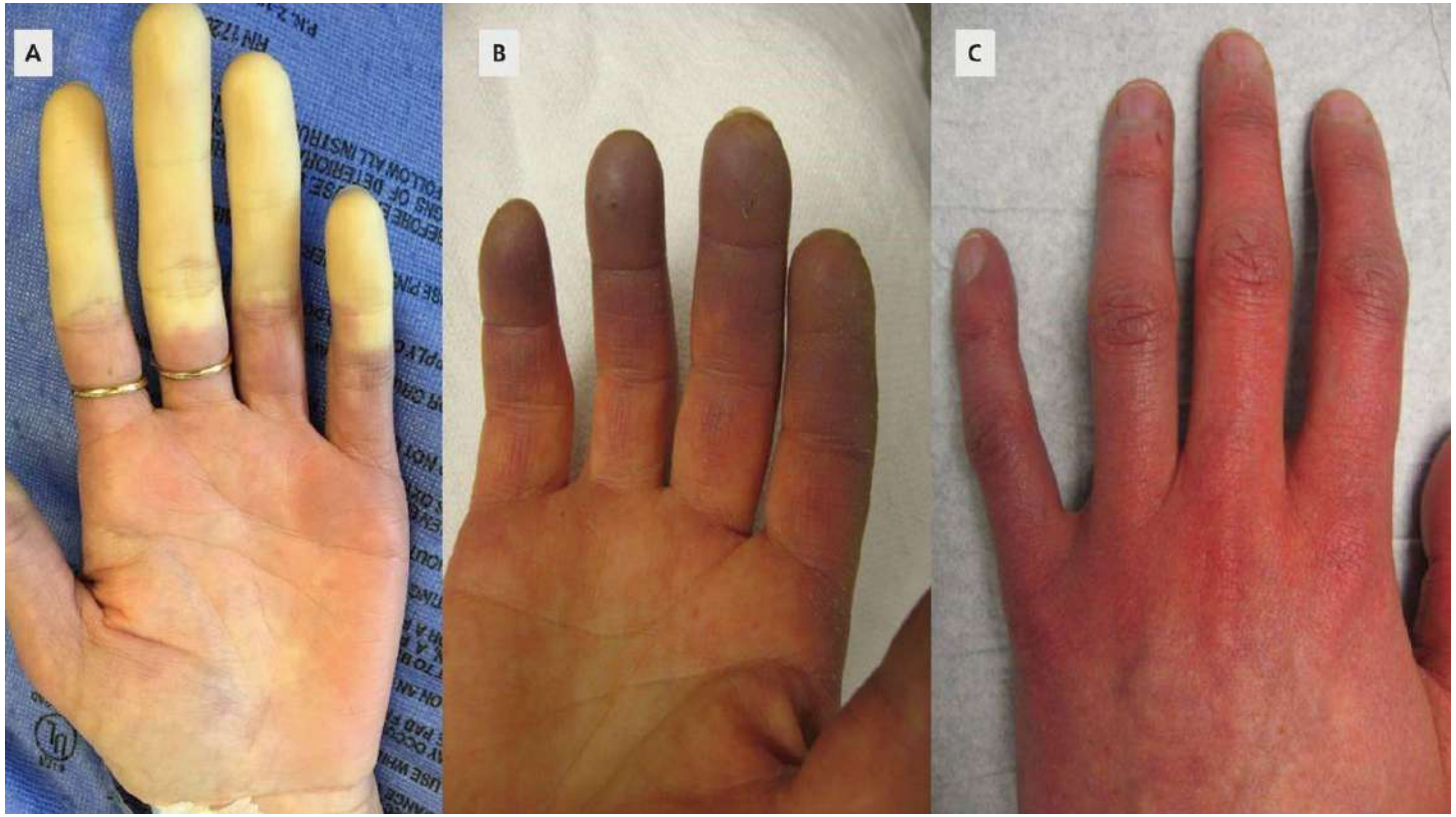
2025. 01. 18.

Szisztémás Sclerosis

- Endothelium károsodás → hypoxia és az extracellularis mátrix fibrózisa
- Progresszív, obliteratív kisérkárosodás
- Raynaud – tünet, ujjbegyfekélyek
- Scleroderma
- ILD
- PAH, myocardium fibrosis
- Tápcsatornai érintettség

Raynaud - tünet

- Primer RT: a szekunder forma kizárása után mondható ki



A: palor, B: cyanosis, C: rubor

Raynaud – tünet – SSc

- SSC betegek 95%- ban
- A progresszív mikroangiopathia első jele
  - Legtöbbször minden más klinikai tünetet megelőz
- Kisebb prevelanciával jelen van még:
  - SLE
  - SjSy
  - MCTD
  - Dermatomyositis
  - Antifoszfolipid – sy
  - Interstitial pneumonia with autoimmune features: IPAF

RT – Kivizsgálási protokoll

- Anamnesis felvétel – Fizikális vizsgálat
- Immunszerológia
- Körömágy kapillárisok mikroszkópos vizsgálata

RT – Releváns tünetek

- Ujjbegyfekélyek vagy hegek (biztosan szekunder RT!!!)
- A bőr megvastagodása a kezeken vagy az arcon (szisztémás sclerosis)
- Puffy hand (SSc, paraneoplasia)
- Teleangiectasiak (SSc)
- Szem vagy szájszárazság, bőrvasculitis (Sjögren – szindróma)
- Szájnyálkahártya fekély, fotoszenzitivitás, foltos alopecia, arthritis, pillangó erythema (szisztémás lupus erythematosus)
- Izomfájdalom, mellkasi vagy háti erythema, Gottron, „szerelőkéz” (myositis)
- Csökkent terhelhetőség, újkeletű száraz köhögés (interstitalis tüdőbetegségek)
- Belégzési fájdalom (pleuritis)
- Újkeletű lábszároedema, generalizál oedema (nephrosis vagy nephritis)

Raynaud – tünet - Autoantitestek

Antitest	Jellemző kórkép
anti – SSA, anti - SSB (Ro, La)	Sjögren sy., (SLE-ben is lehet pozitív)
anti – Sm, anti – dsDNS	Szisztémás lupus erythematosus
anti – RNP	Kevert kötőszöveti betegség (a-Sm együtt SLE-ben is pozitív lehet)
anti – centromer, anti – Scl, **anti – RNA polimeráz, (To/Th)**	Szisztémás sclerosis
anti – Jo - 1	Gyulladásos myopathiak, interstitialis tüdőbetegség

Kapilláris mikroszkóp vizsgálat

- Eszközigény:
  - Akár mobiltelefon kamerája elé helyezett macro lencse
  - Olcsó videómikroszkóp
  - Dedikált mikroszkópok
- Fontos a jó megvilágítás
- a körömágyra olajat (paraffin vagy növényi) cseppentve javul a kapillárisok láthatósága

Kapilláris mikroszkóp vizsgálat

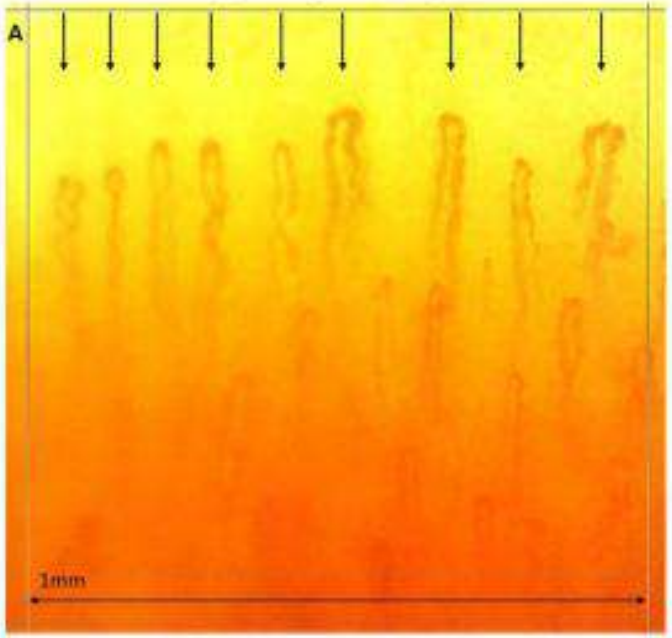
- Mit vizsgálunk:
- Kapilláris denzitás
- Kapilláris morfológia
- Kapilláris vastagsága
- Óriáskapilláris: homogénen megvastagodott, apicalis diameter ≥ 50 mm
- Extravasatio jelenléte

EULAR standardized capillaroscopy evaluation chart

Capillaroscopic characteristics	CATEGORY 1					CATEGORY 2		
	Non-scleroderma pattern					Scleroderma Pattern		
	Normal	Non-Specific Abnormalities If any of the capillaroscopic characteristics are abnormal (alone or in any combination) as highlighted in grey				Early	Active	Late
Density (/mm)	≥ 7	↓				≥ 7	Lowered density (4-6)	Further lowered density (≤3)
Dimension (µm)	Normal		20-50			> 50 (giant)	> 50 (giant)	-
Abnormal morphology	-			+		-	+	++
Haemorrhages	-				+	+/-	+/-	-

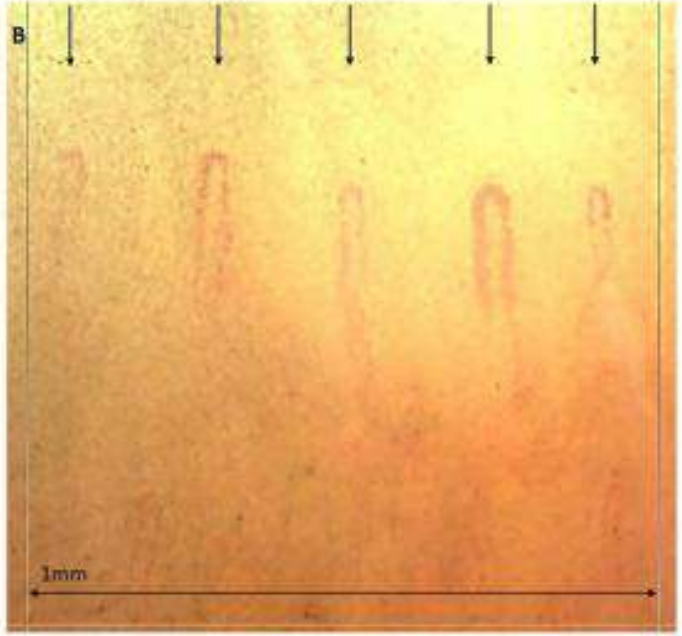
Kapilláris denzitás

A. Normal capillary density



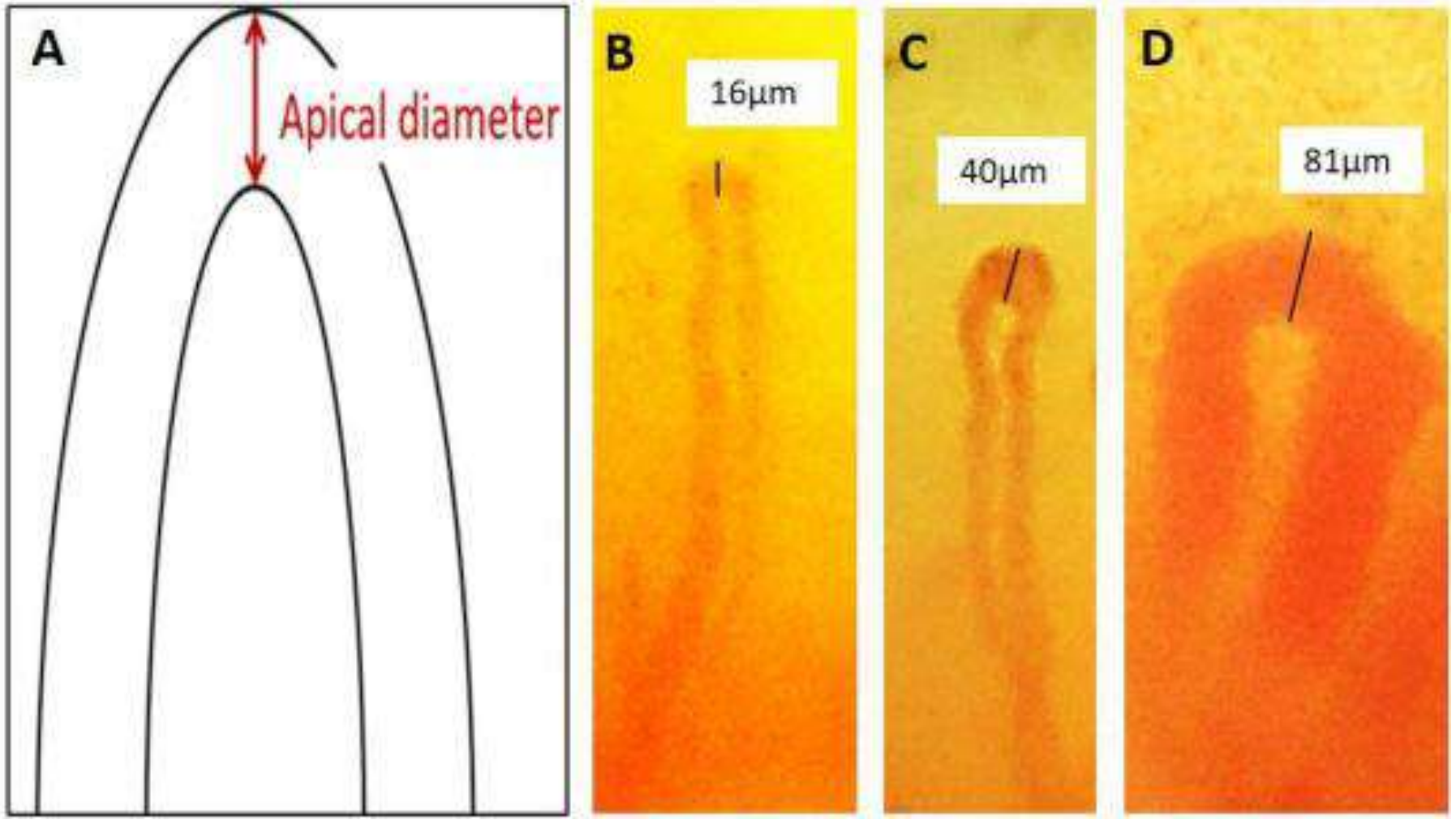
Magnification: 200x
Density: normal, 9 capillaries per linear mm (↓)
Dimension: within normal limits
Morphology: normal shapes of capillaries
Microhaemorrhages: absent
Interpretation: Normal capillaroscopic image with normal capillary density ≥ 7/mm

B. Lowered capillary density

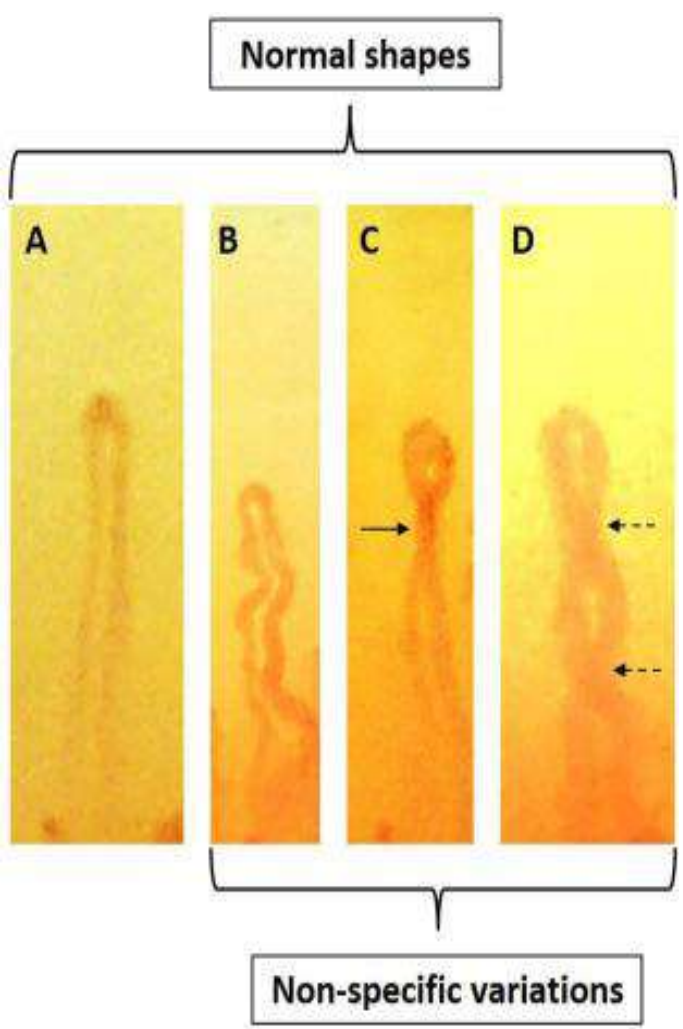


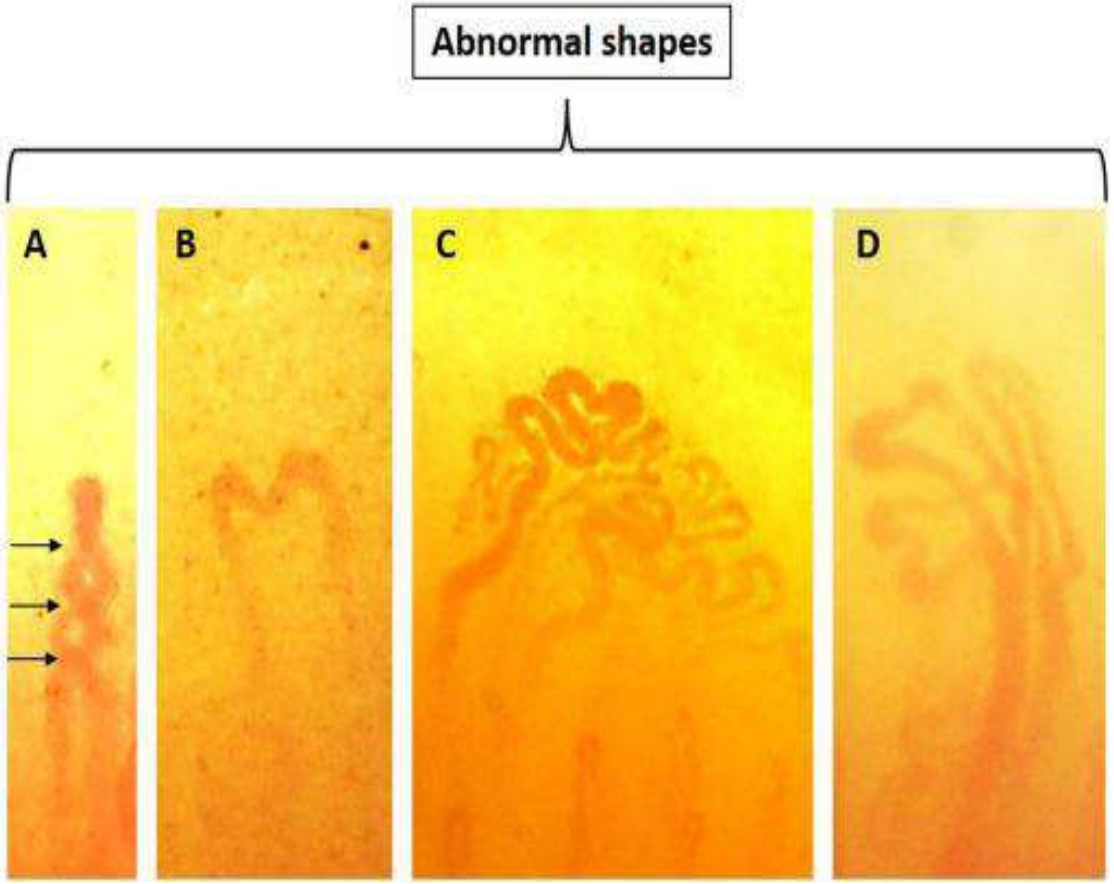
Magnification: 200x
Density: lowered, 5 capillaries per linear mm (↓)
Dimension: within normal limits
Morphology: normal shapes of capillaries
Microhaemorrhages: absent
Interpretation: Abnormal capillary density with isolated lowered density < 7/mm (non-specific abnormality)

Kapilláris vastagság



Kapilláris morfológia

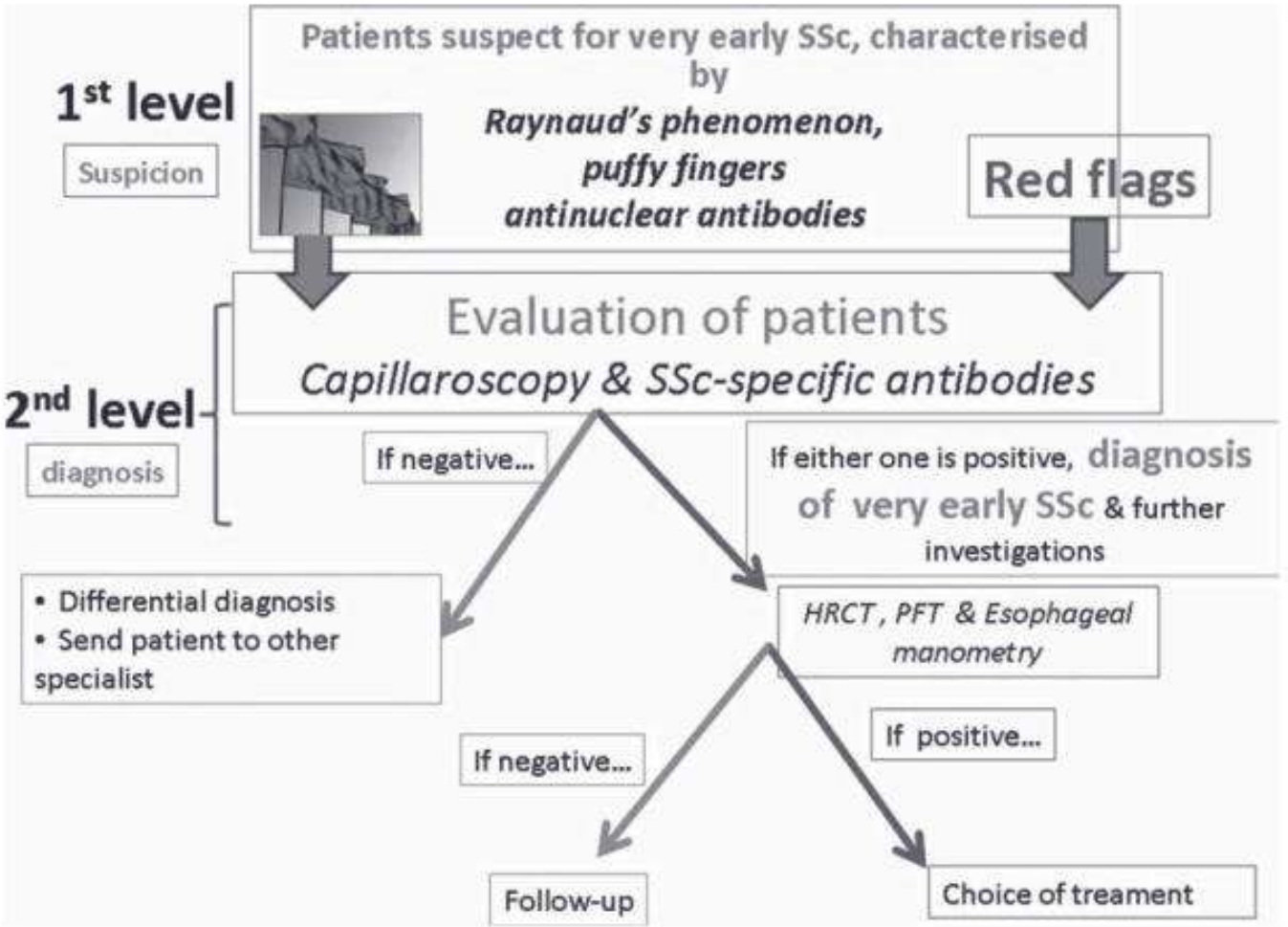




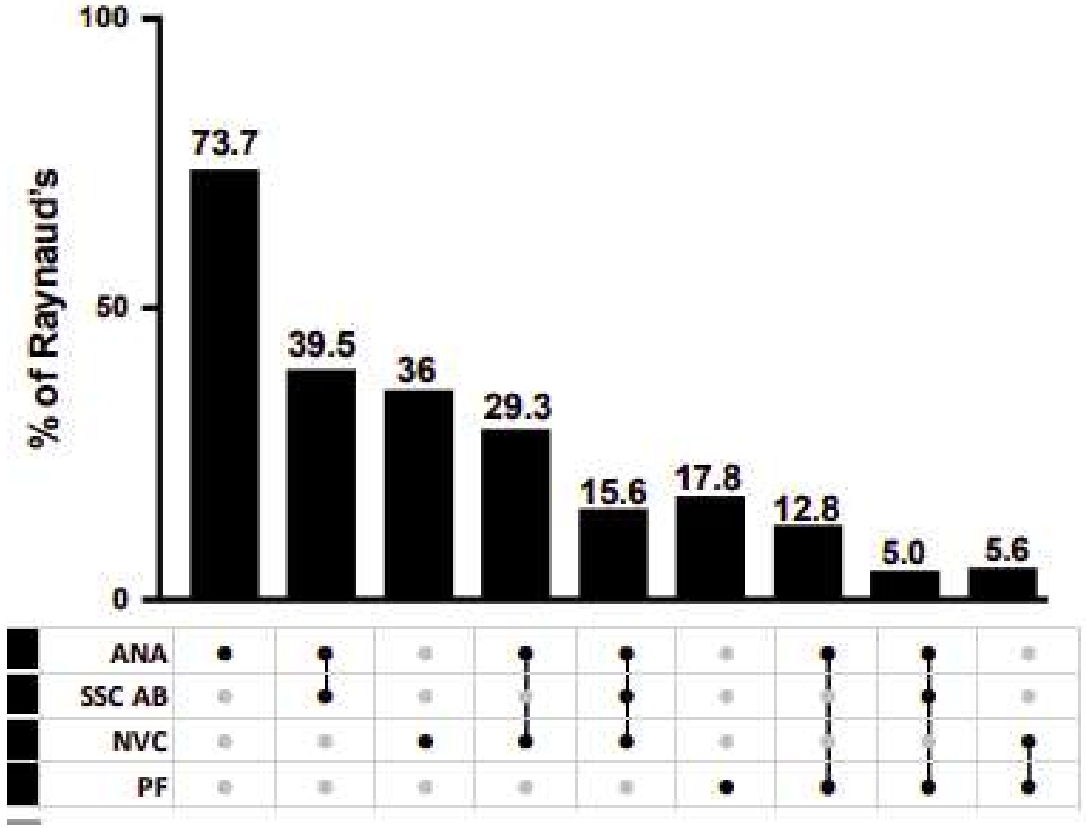
SSc diagnosztikus kritérium – ACR/EULAR 2013

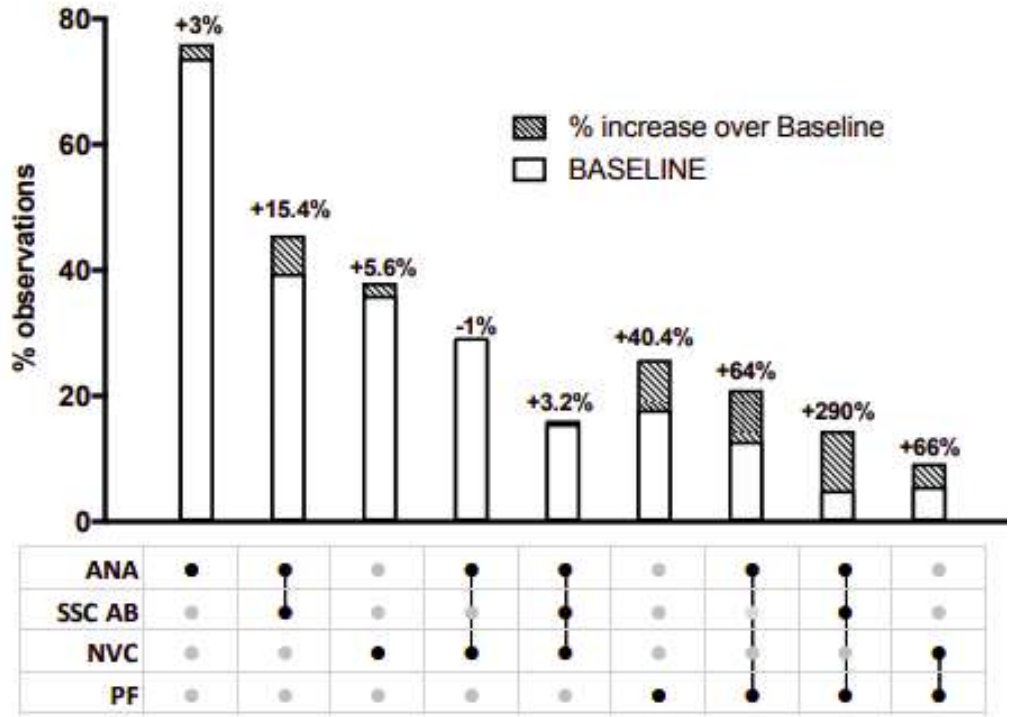
Items	Sub-items	Weight
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints		9
Skin thickening of the fingers *(only count the highest score)*	Puffy fingers Whole Finger, distal to MCP	2 4
Finger tip lesions *(only count the highest score)*	Digital Tip Ulcers Pitting Scars	2 3
Telangiectasia		2
Abnormal nailfold capillaries		2
Pulmonary arterial hypertension and/or Interstitial lung Disease		2
Raynaud's phenomenon		3
Scleroderma related antibodies (any of anti-centromere, anti-topoisomerasel [anti-ScL 70], anti-RNA polymerase III)		3
	TOTAL SCORE:	
Patients having a total score of 9 or more are being classified as having definite systemic sclerosis.		

Very early diagnosis of SSc - VEDOSS

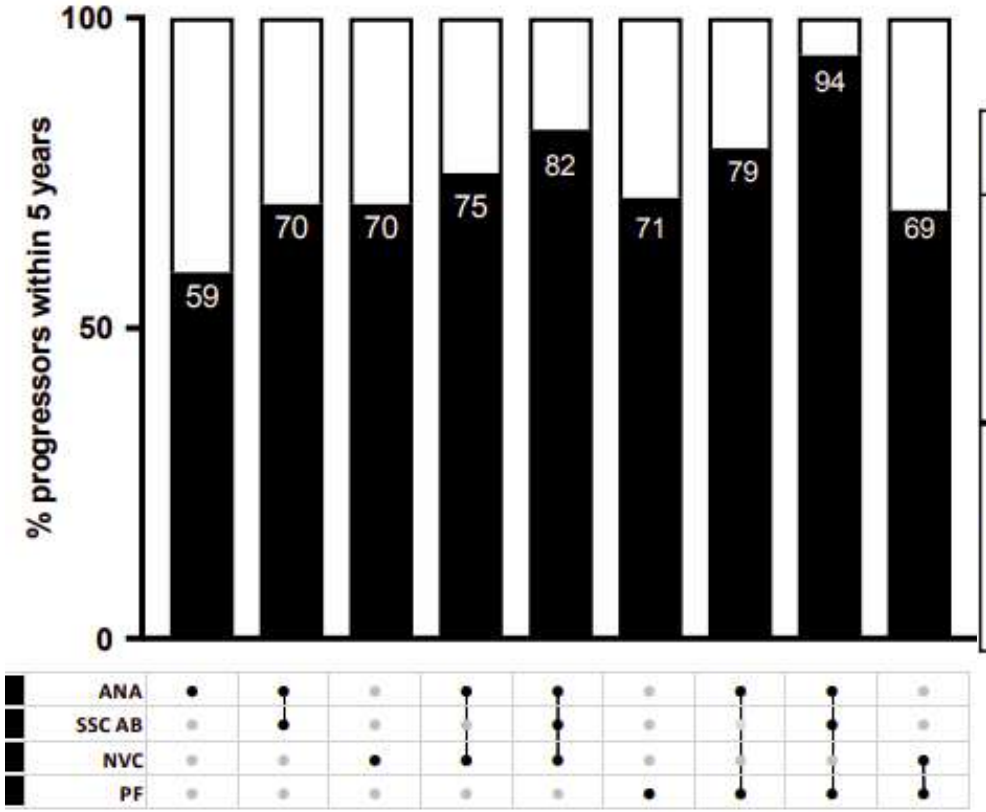


VEDOSS tünetek: kiindulás – 5 év elteltével

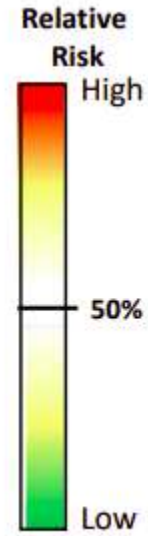




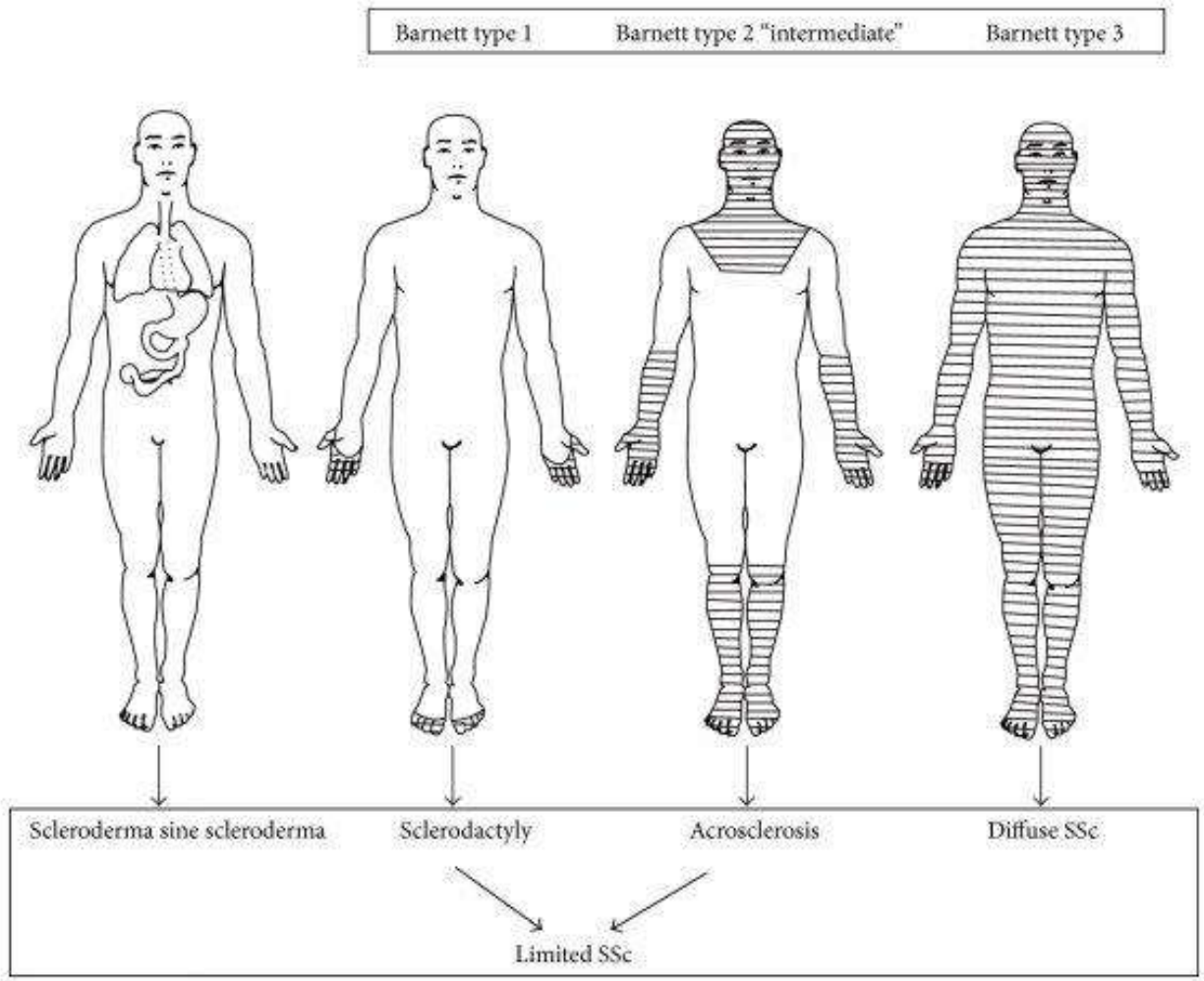
VEDOSS – tünetek: 5 éven belüli SSc diagnózis



Proportion fulfilling 2013 criteria		ANA	Ssc Ab	SSc pattern on NVC	Puffy fingers
in the **presence** of	ANA	**58.9%**	70.2%	75.0%	79.0%
	SSc Ab	70.2%	**70.2%**	82.2%	94.1%
	SSc pattern on NVC	75.0%	82.2%	**70.1%**	69.2%
	Puffy fingers	79.0%	94.1	69.2%	**70.8%**
in the **absence** of	ANA	**10.8%**	31.0%	40.4%	47.5%
	SSc Ab	31.0%	**31.0%**	41.9%	49.6%
	SSc pattern on NVC	40.4%	41.9%	**41.5%**	50.9%
	Puffy fingers	47.5%	49.6%	50.9%	**47.9%**



Klasszifikáció



Klasszifikáció

Korai SSc – Gyulladásos túlsúly

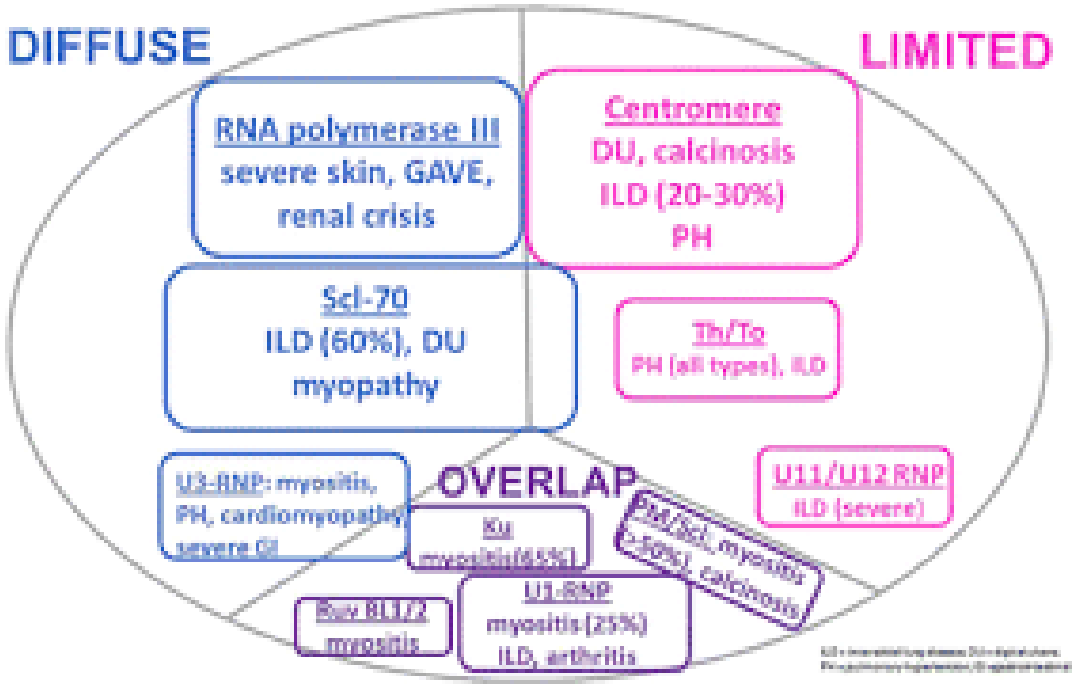
(dcSSc 3 év lcSSc 5 – 7 év)

- DAMP → TLR aktiváció
  - Macrophag aktiváció
- IL6 szint emelkedett
  - Fibroblastok termelik
- Th2 sejtek aktivitása magas
  - IL4, IL13 → fibroblast aktiváció
- JAK/STAT fokozott szignalizáció

Késői SSc – Fibrotikus túlsúly

- Fibroblastok perzisztens aktivitása
- Endothel → Myofibroblast átalakulás
- Szeneszcens sejtek jelenléte
  - Már nem osztódik, de citokint termel – SASP faktorok
  - TGF-B független fibrotikus aktivitás

Klasszifikáció



- aSCL 70 fibroblast: POSTN és SFRP4 génaktivitás → fibrosis
  - Kései betegmintákban is domináns
- aRNA polymerase III fibroblast: HIPPO és PI3K/AKT génaktivitás
  - Tumorszövetben abundáns RNS pol. expresszió

Klasszifikáció

- Fibrotikus manifesztációk:
  - Scleroderma
  - Interstitialis tüdőbetegség (ILD)
  - Myocardialis fibrosis
  - Gastrointestinalis érintettség
    - Hypomotilitas, felszívódási zavar, gastro-oesophagealis reflux
- Vascularis manifesztációk:
  - Raynaud – tünet (RT)
  - Ujjbegyfekély
  - Pulmonaris arterias hypertensio (PAH)
  - Teleangiectasiak (bőr, GI)

Új szakmai ajánlások Szisztémás Sclerosisban

- EULAR recommendations **for the treatment** of systemic sclerosis: 2023 update
- The 2024 British Society for Rheumatology guideline **for management** of systemic sclerosis
- Treatment of Systemic Sclerosis–associated **Interstitial Lung Disease** Evidence-based Recommendations: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline
- Consensus on the assessment of systemic sclerosis–associated **primary heart involvement**: World Scleroderma Foundation/Heart Failure Association guidance on screening, diagnosis, and follow-up assessment

Belszervi érintettség felmérése

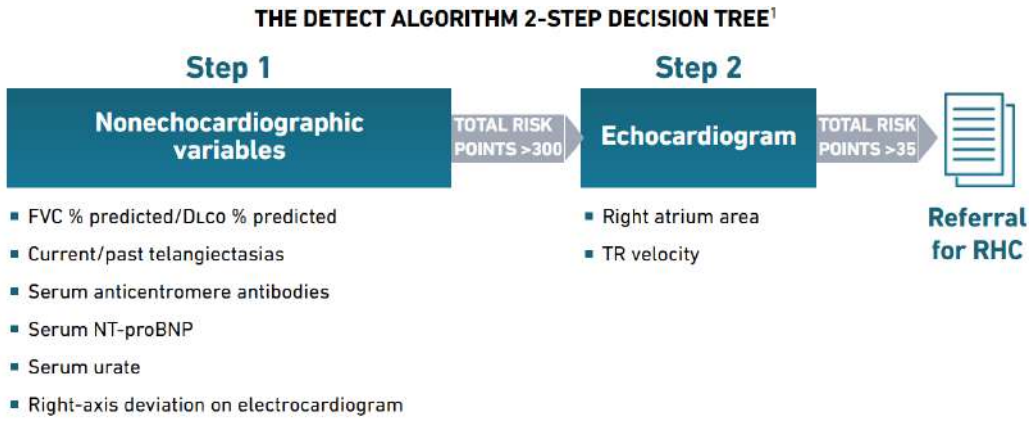
ACR/EULAR 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis			VEDOSS Criteria "Very early" SSc
Items	**Sub-items**	**Score**	
Skin thickening of fingers of both hands extending proximal to MCP joints (sufficient criterion)		9	
Skin thickening of the fingers (only count highest score)	Puffy fingers	2	✓
	Sclerodactyly	4	
Fingertip lesions (only count highest score)	Digital tip ulcers	2	
	Fingertip pitting scars	3	
Telangiectasia	-	2	
Abnormal nailfold capillaries	-	2	✓
PAH and/or ILD (maximum score is 2)	PAH	2	
	ILD		
Raynaud's phenomenon		3	✓
SSc-related antibodies (maximum score is 3)	Anti-centromere Anti-topoisomerase 1 Anti-RNA polymerase 3	3	✓

Belszervi érintettség felmérése - ILD

- Minden frissen diagnosztizált SSc betegnél:
  - HRCT
  - Légzésfunkció: Spirometria + Diffúziós kapacitás
- SSc ILD betegnél
  - 3 - 6 havonta légzésfunkció ismétlése az első 3 - 5 évben
    - később 6 – 12 havonta
  - HRCT ismétlése romló légzésfunkció esetén
  - HRCT megfontolandó 1-3 évente vagy a kezelés hatékonyságának felmérésére
- Nincs ajánlás arra, hogy ILD diagnózisa nélkül hogyan járjunk el, de PAH szűrés miatt évente ajánlott

Belszervi érintettség felmérése – Szív

- PAH: Diagnózis idején majd évente
  - EKG
  - Légzésfunkció: DLCO
  - Szív UH
  - NTproBNP
  - DETECT:



- SSc-pHI:
  - EKG
  - Szív UH
  - NTproBNP
  - Troponin
  - HFrEF vagy HFpEF esetén:
    - Coronaria betegség kizárása!
  - Gyanú esetén szív MR
  - Arrythmiakra is gondolnunk kell!

SSc-pHI

Fig. 1. Increased signals of the left ventricle walls on T2-weighted MRI suggesting myocarditis in a patient with systemic sclerosis.

Risk factor	Cardiac outcome or definition of SSc-cardiac disease	Reference
Male gender	Left ventricular systolic dysfunction on TTE	Allanore et al.[10]
Black ethnicity	Pericarditis	Laing et al.[11]
Easter European	Palpitations, conduction block, diastolic and systolic LV dysfunction	Walker et al.[12]
Older age of onset	Left ventricular systolic dysfunction on TTE	Allanore et al.[10]
	Conduction blocks, diastolic dysfunction	Carreira et al.[13]
	More severe cardiac disease according to the Medsger severity scale	Medsger et al.[14]
Diffuse cutaneous SSc	At least one of the following: pericarditis, congestive heart failure, severe arrhythmias, and/or atrioventricular conduction abnormalities	Ferri et al.[15]
	Diastolic dysfunction and conduction block	Hunzelmann et al.[16]
	Palpitations	Walker et al.[12]
	Supra-ventricular or ventricular tachycardia	Kostis et al.[17]
Higher mRSS	Presence of LGE and higher ECV on CMR	Dumitru et al.[18]
	Higher T1 values on CMR	Lee et al.,[19] Terrier et al.[20]
Anti-Topoisomerase I antibodies	Conduction disturbances and abnormal ECGs	Hunzelmann et al.[16]
	Cardiomyopathy, symptomatic pericarditis, or an arrhythmia requiring treatment	Steen and Medsger[21]
Anti-Ku antibodies	Cardiac involvement defined as left-sided congestive heart failure (LV ejection fraction $<45\%$) or pericarditis by TTE or CMR imaging, arrhythmia requiring treatment, or conduction defect	Rodriguez-Reyna et al.[22]
Anti-histone antibodies	Abnormal ECG	Hesselstrandet al.[23]
Anti-RNA polymerase antibodies	Any of the following: symptomatic pericarditis, clinical evidence of LV congestive heart failure not attributable to any other condition, or conduction defect or arrhythmias requiring treatment	Kuwana et al.[24]
Anti-U3RNP antibodies	Cardiomyopathy, symptomatic pericarditis, or an arrhythmia requiring treatment	Steen and Medsger[21]
Digital ulcers	Left ventricular systolic dysfunction on TTE	Allanore et al.[10]
	Higher ECV and higher MPR on CMR	Dumitru et al.[18]
	Increased T2 ratio on CMR	Mavrogeniet al.[25]
Tendon friction rubs	Cardiac involvement not defined	Steen and Medsger[26]
Myositis	Left ventricular systolic dysfunction on TTE	Allanore et al.[10]
Lung involvement	Left ventricular systolic dysfunction on TTE	Allanore et al.[10]
	Higher T1 values on CMR	Terrier et al.[20]
Higher HAQ-DI score	Severe heart (or kidney) involvement	Steen and Medsger[27]
	More severe heart disease based on the ECG, ejection fraction, and NYHA functional class findings	Morita et al.[28]
Late NVC pattern	Moderate to severe cardiac disease defined with the Medsger severity scale	Medsger et al.[14]

Tumorkutatás

- Mortalitás 16%-ért felelős
- Limitalt evidenciák a költséghatékony eljárás megállapításában
- Red flag tünetek esetén célzott kivizsgálás
- Kor és nem szerint ajánlott szűrővizsgálatok
- HRCT megfelel a tüdőfolyamatok szűrésére
- BSR ajánlás:
  - 65 évnél idősebb vagy paraneoplasias SSc gyanú (overlap DM, aRNA pol.,tenyér fibrosis): székletvér --> endoszkópia, nőgyógyászat, vérkép
  - Egyéni mérlegelés alapján mellkas, has-kismedence kontrasztos CT, 18F-FDG PET/CT
  - Prekancerozus laesiok kontrollja
    - Reflux – Barret metaplasia

Terápia

Vascularis manifesztációk

- Raynaud tünet
- Teleangiectasiak
- Ujjbegyfekélyek
- PAH
- GAVE

- Vasodilatatorok

Inflammatorikus – fibrotikus manifesztációk

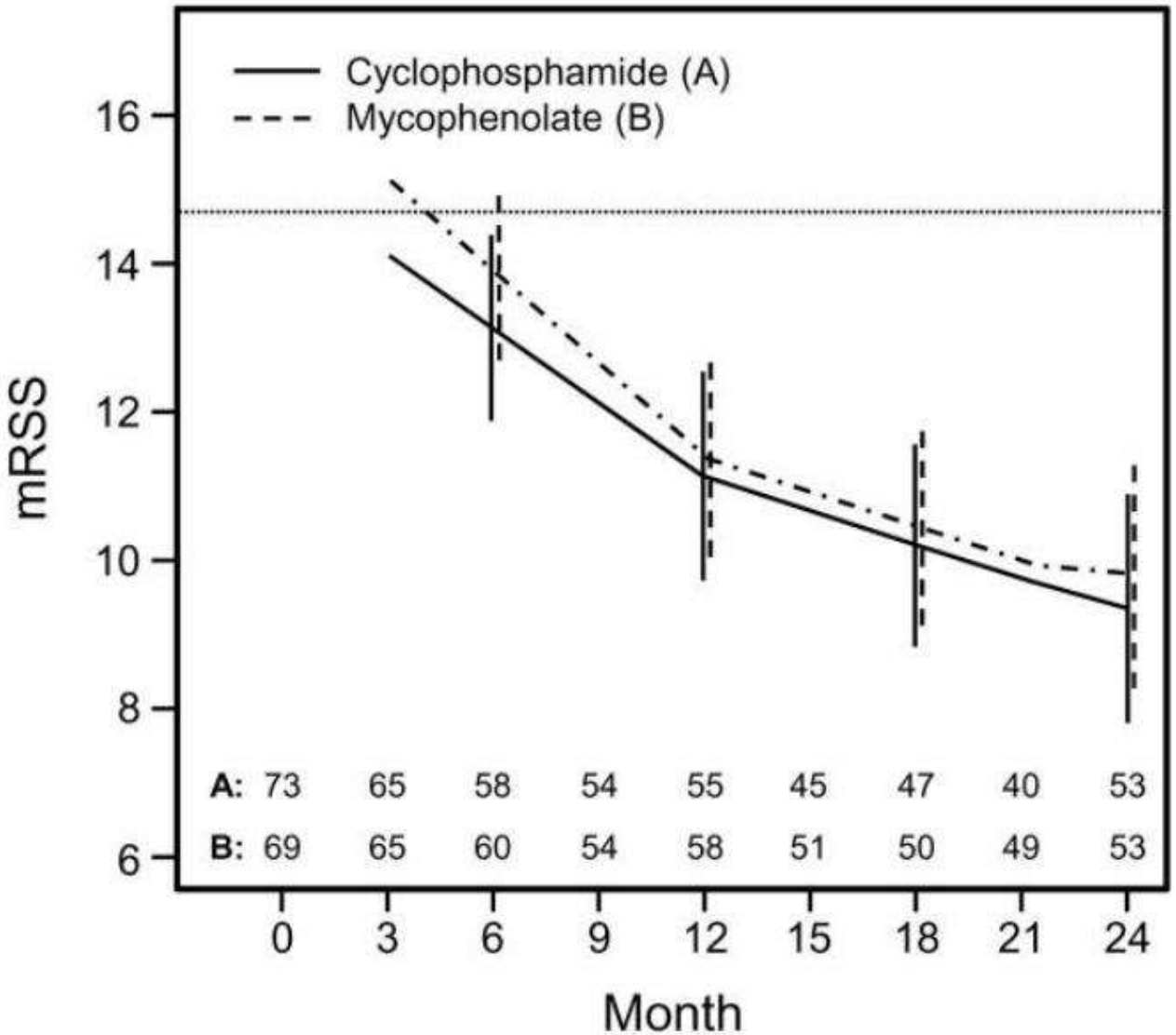
- Scleroderma
- ILD
- SSc – pHI
- GI érintettség
- Arthritis – arthralgia

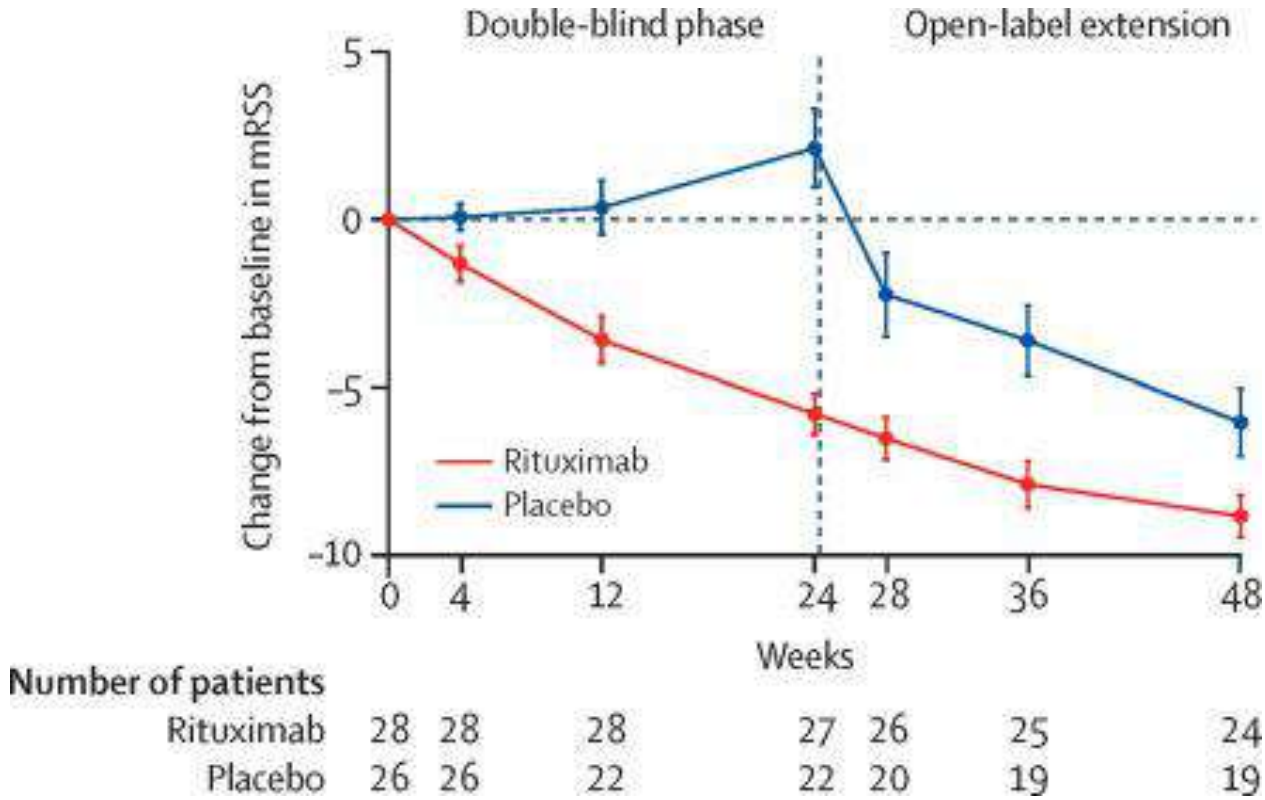
- Immunszuppresszió

Bőrtünetek kezelése

- Korai diffúz cutan SSc (non Raynaud tünet után > 3 év) - BRS
  - Belszervi érintettség rizikója (ILD, SSc-pHI) magas
  - Multi - diszciplináris ellátás, biológiai terápiák, és csontvelő transzplantáció lehetősége legyen meg
  - MMF indítása javasolt (alternatíva az MTX)
- EULAR:
  - Methotrexat, mycophenolat mofetil és/vagy rituximab
  - Tocilizumab: korai SSc, emelkedett gyulladásos paraméterek esetén megpróbálható
  - CYC is hatékony!

Bőrtünetek - MMF, CYC (SLS I és II) RTX (DESIRES)





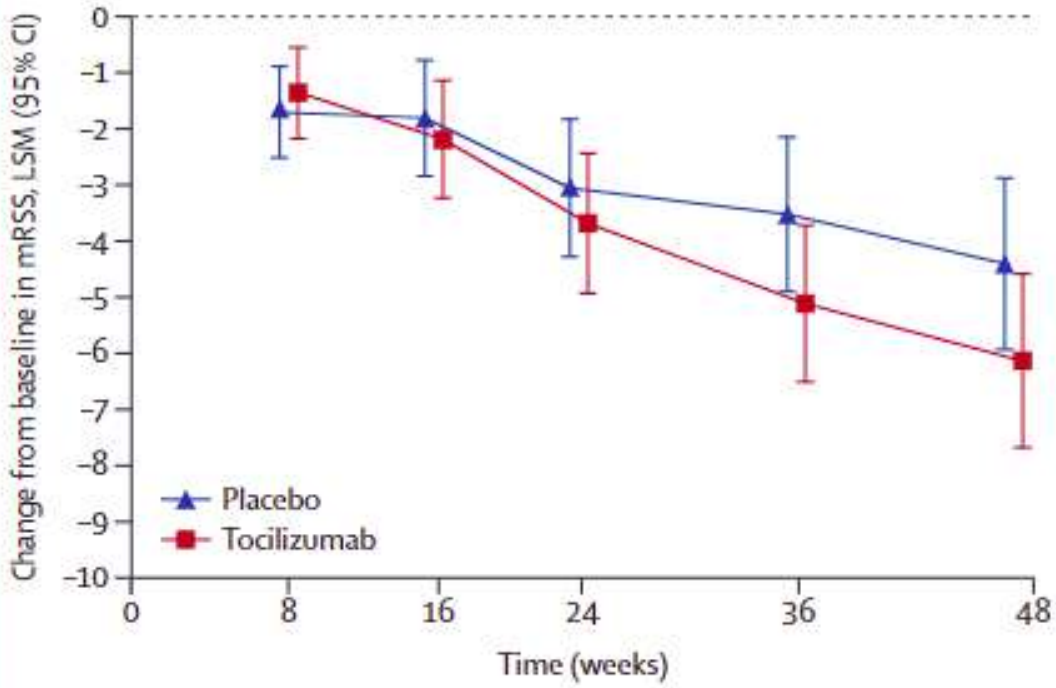
Bőrtünetek – TCZ (focuSSced)

Bevonási kritérium: CRP ≥6 mg/L,vagy ESR ≥28 mm/h vagy THR ≥330 × 10^9/L

Nem látszott szignifikáns különbség a placebohoz képest

A placebo karon is jelentős javulás látszott

TCZ kezelés mellett nem jelentkezett komoly mellékhatás

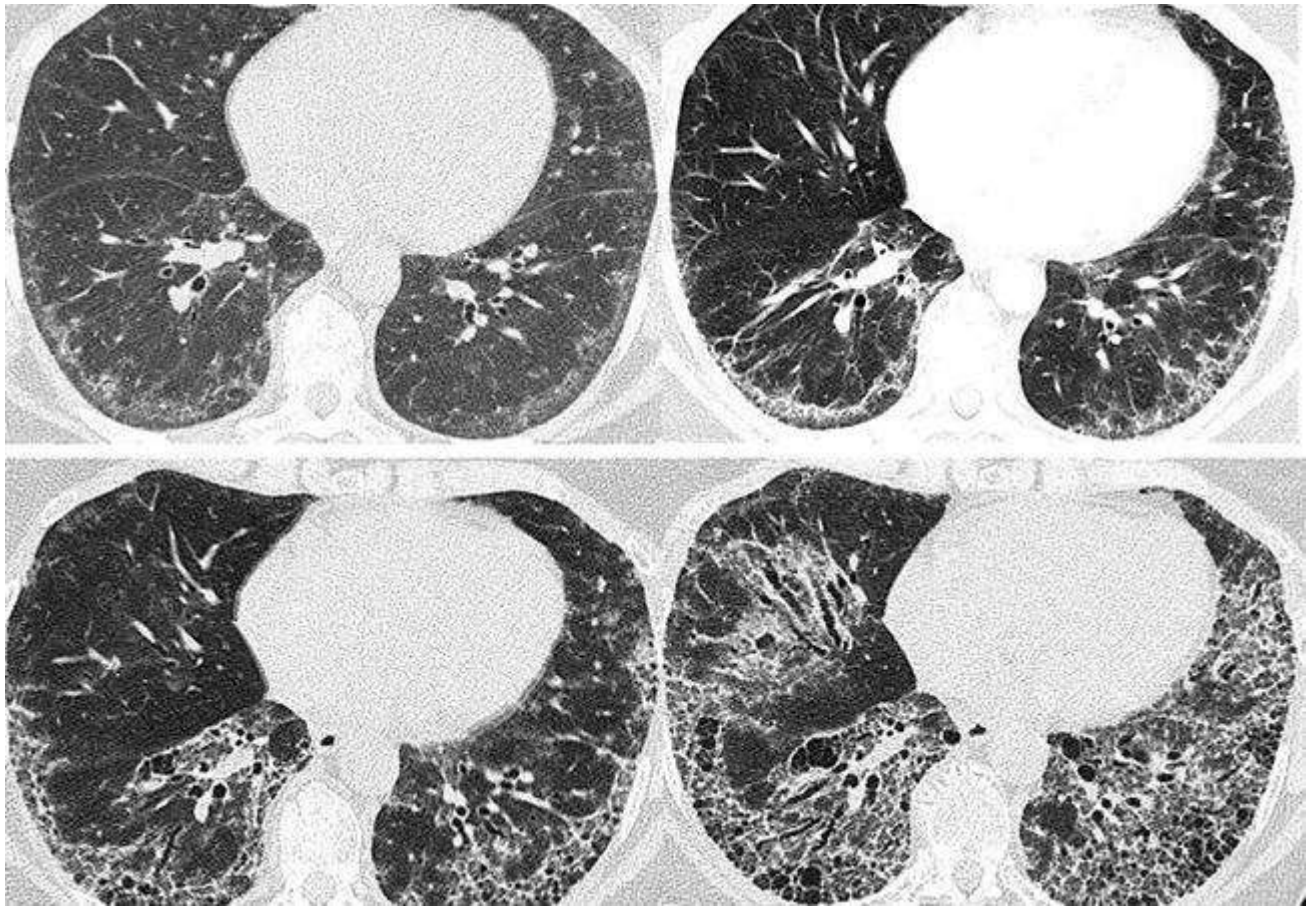


	Placebo n=106	Tocilizumab n=104	
LSM change from baseline at week 48 (primary outcome)	−4·4	−6·1	−1·7 (95% CI −3·8 to 0·3); p=0·10
LSM change from baseline at week 24 (exploratory outcome)	−3·1	−3·7	−0·6 (95% CI −2·3 to 1·0); nominal p=0·45

SSc -ILD

ILD is defined as the radiologic presence of reticulation, traction bronchiectasis, traction bronchiolectasis, honeycomb cysts, ground-glass opacities or air space consolidation, other interstitial lung abnormalities, or any of the recognized patterns of interstitial pneumonias (usual interstitial pneumonia [UIP], probable UIP, indeterminate for UIP, nonspecific interstitial pneumonia [NSIP], organizing pneumonia (OP), lymphoid interstitial pneumonia [LIP], pleuroparenchymal fibroelastosis, or unclassifiable interstitial pneumonias) reported in the context of SSc

8 év alatt progrediáló ILD



SSc – ILD - progresszív alcsoport

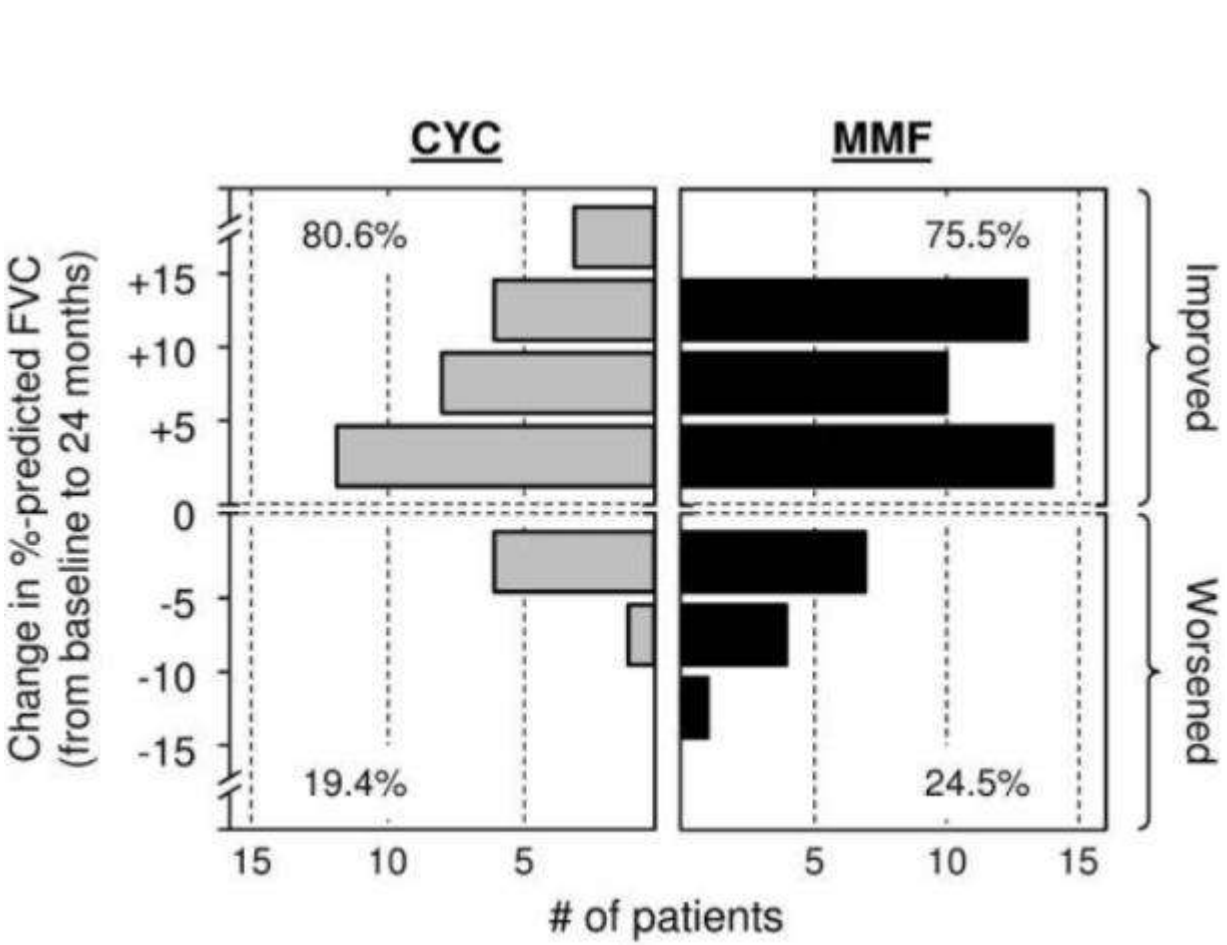
- 1) Romló nyugalmi vagy terhelési dyspnoe vagy köhögés
- 2) >5% abszolút FVC csökkenés, vagy >10% DLCO csökkenés
- 3) Radiológiai progresszió (HRCT- vel igazolt progresszió ILD kiterjedésében vagy súlyosságában)

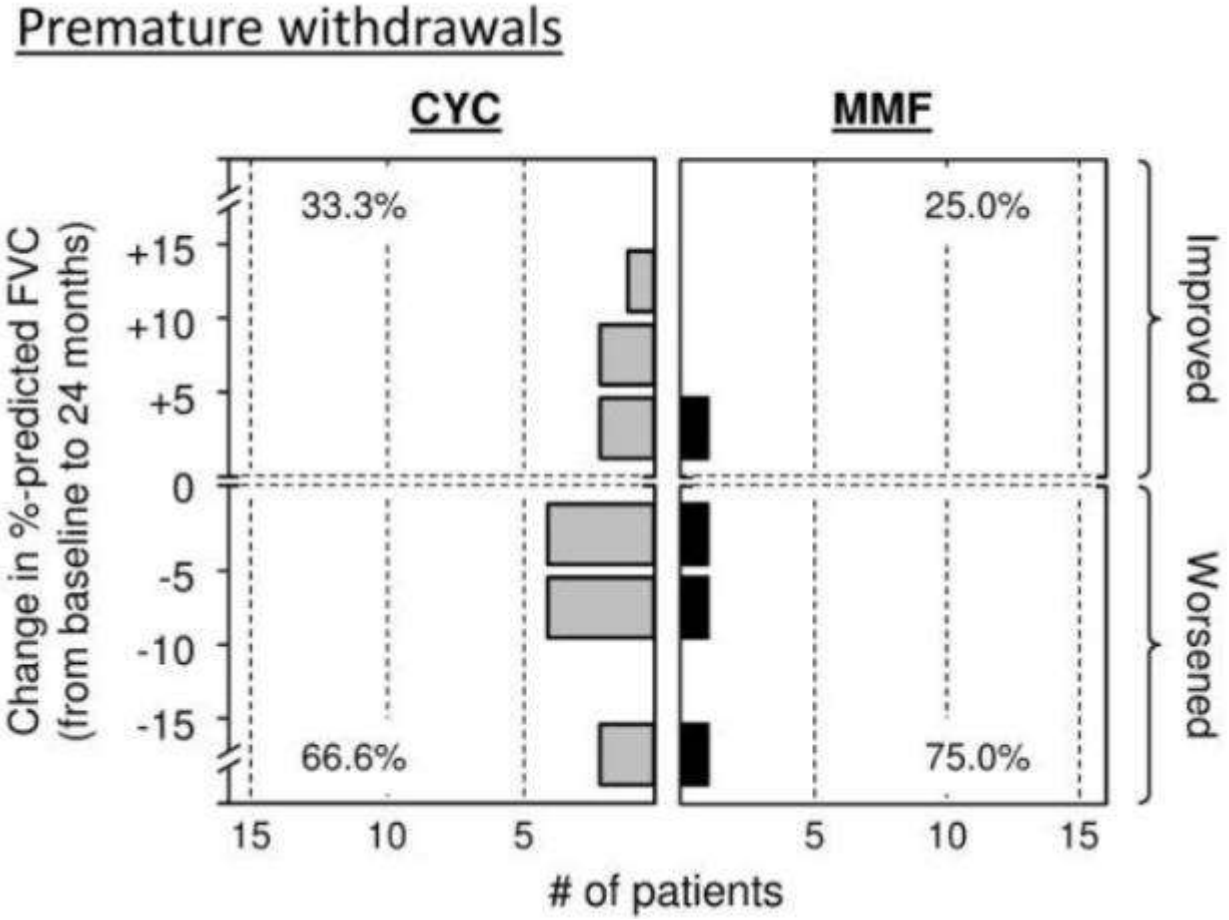
SSc- ILD kezelése

- Immunszuppresszió:
  - Első vonalban **MMF** / CYC / RTX
  - TCZ: korai dcSSc, SCL – 70 poz., emelkedett gyulladásos paraméterek
- Antifibrotikus kezelés:
  - Nintedanib: MMF – el kombinálva, vagy monoth.
  - BRS csak progresszív esetekben ajánlja, EULAR és ATS minden esetben
  - Progresszív és stabil esetek is bevonásra kerültek, a klinikai vizsgálatba tehát:
    - a) a mérsékelt javulás a progresszív esetekben mutatott magas hatékonyság és a stabil esetekben jelentkező hatástalanság átlaga

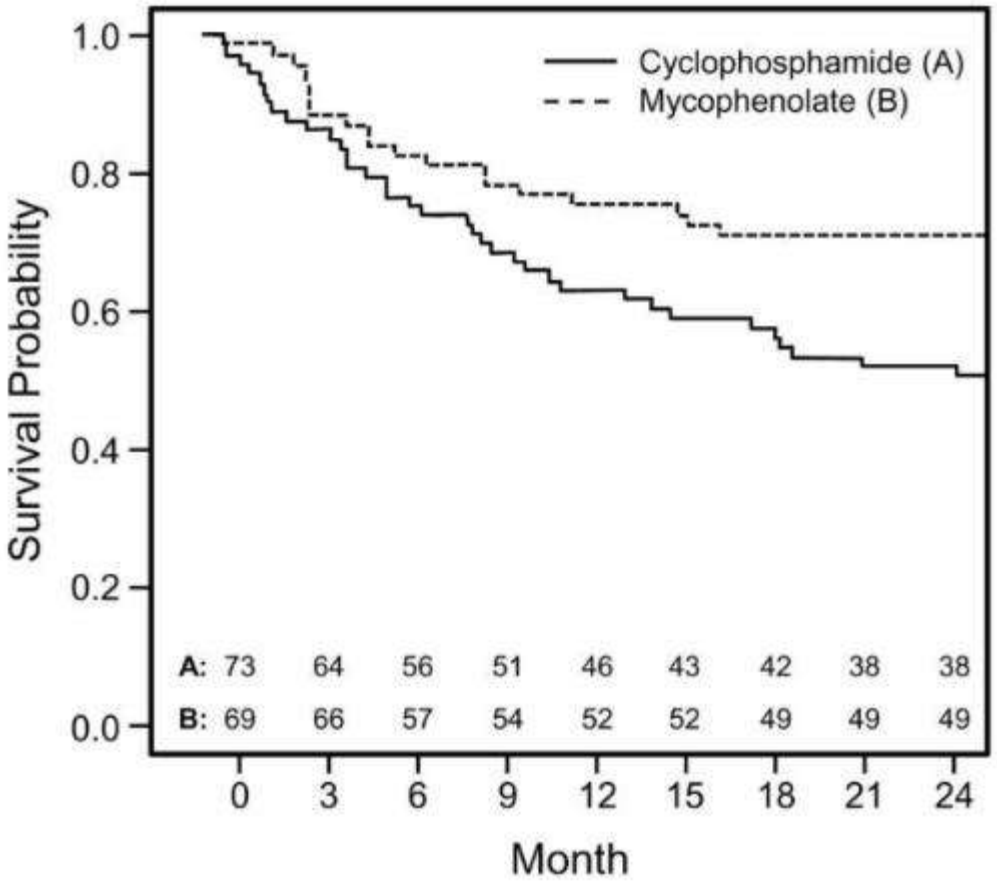
      VAGY
    - b) a stabil esetekben is megakadályozhatja a potenciális progressziót
- Terápiarezisztens esetekben MMF + RTX, MMF + TCZ
- Vakcináció: COVID, Pneumococcus, HZV. Profilaxis: PJP – RTX mellett minden esetben

SSc – ILD CYC és MMF (SLS I és II)





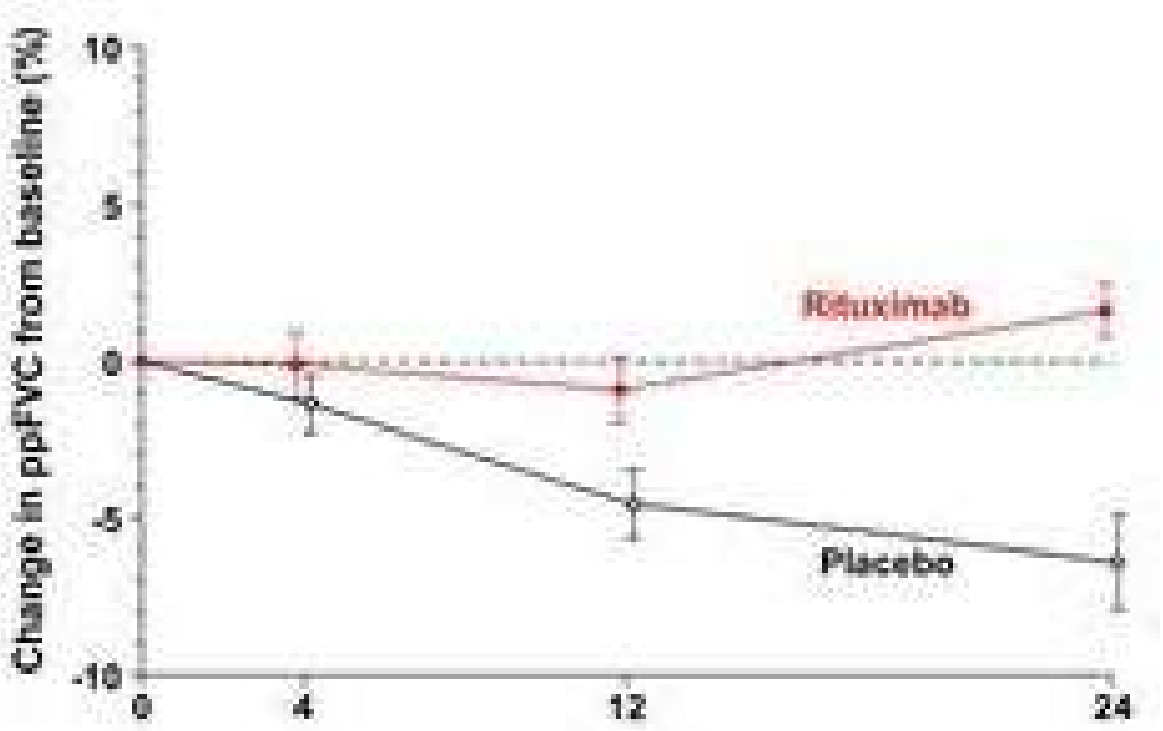
SSc – ILD CYC és MMF (SLS I és II)



Per os CYC adagolással vizsgálva!

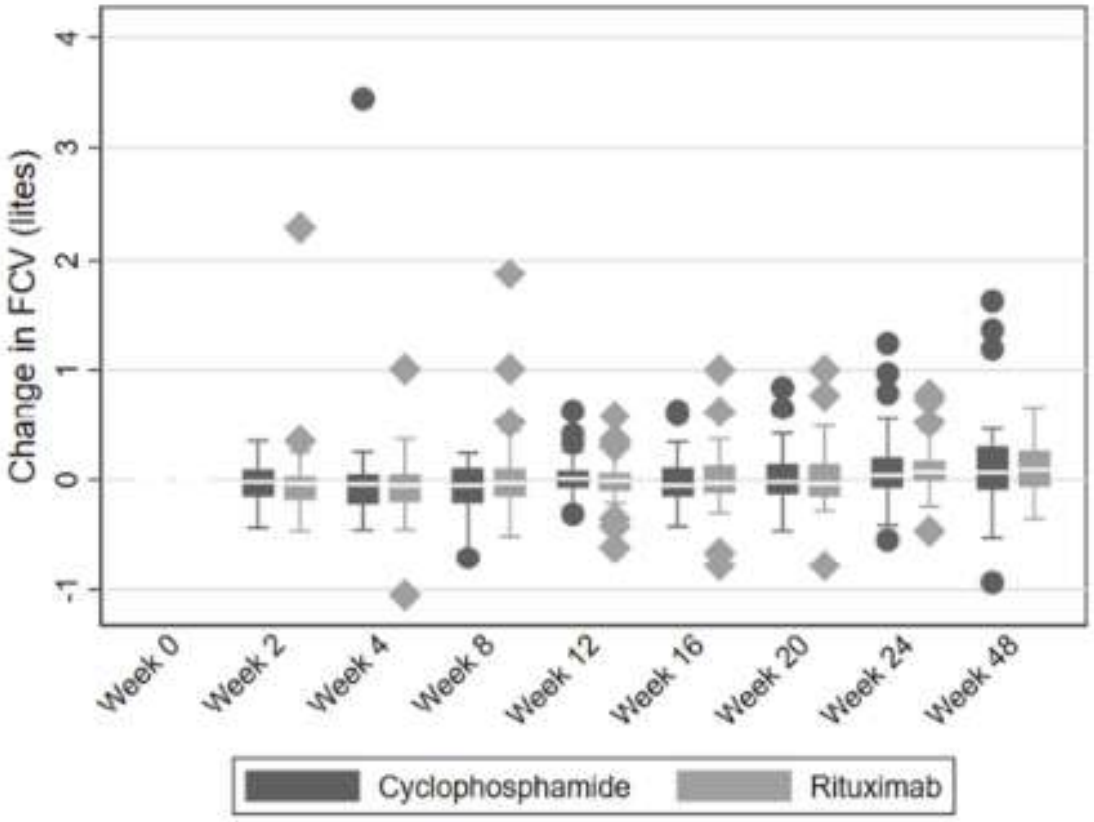
- CYC: kedvezőtlen mellékhatás profil (**leukopenia, 15x rizikó**)
- MMF non – inferior, de jobban tolerált
- MMF azonban van ahol nehezen elérhető

SSc – ILD RTX (DESIRES, RECITAL: SSc,MCTD,DM)



DESIRES: 0.09% vs –2.87%; difference 2.96%
RECITAL CYC: 99 mL, 4.35% RTX: 97 mL, 4.31%

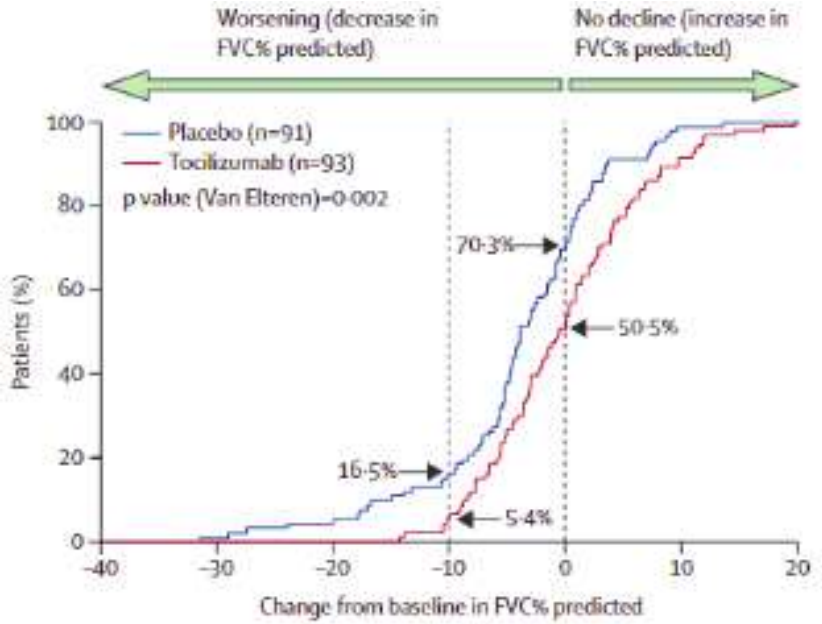
FIGURE S1 – Boxplot of observed FVC values (in litres) by visit

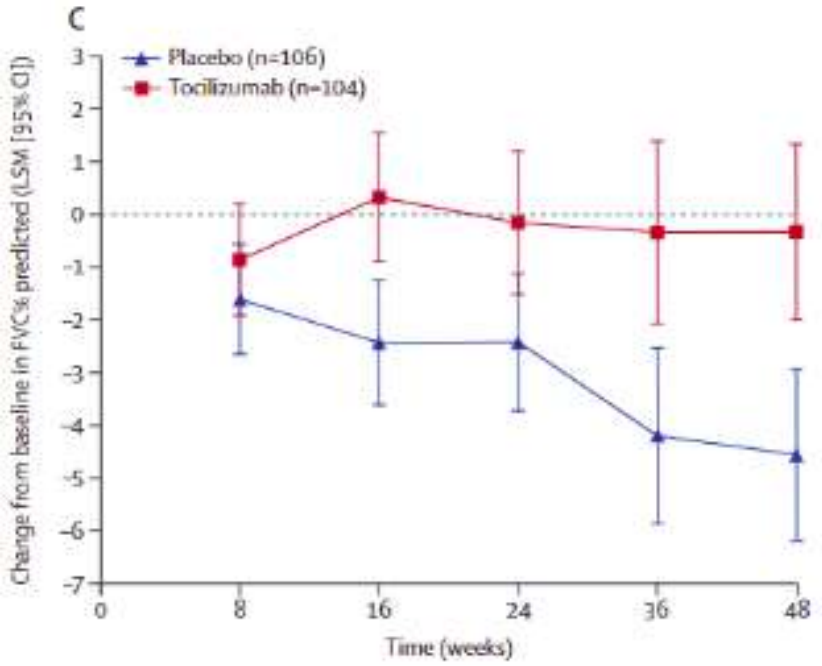


SSc – ILD TCZ (focuSSced)

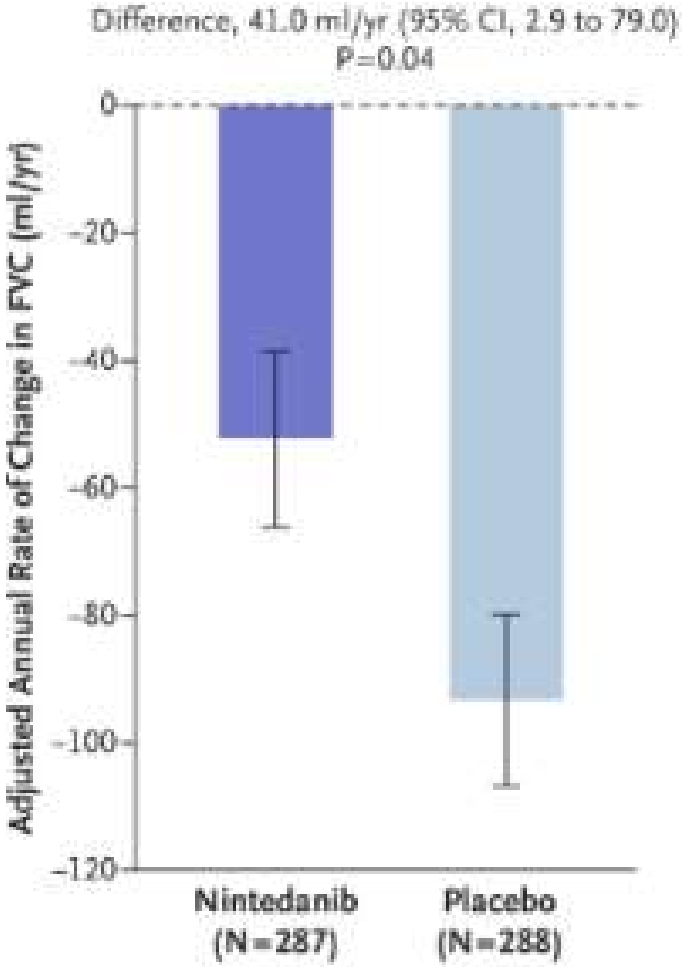
–4.6 in the placebo group and –0.4 in the tocilizumab group (difference 4.2 (95% CI 2.0 to 6.4); p=0.0002

Elsődleges végpont megbukott, de az adatokat és biztonságosságot figyelembe véve FDA engedélyezte



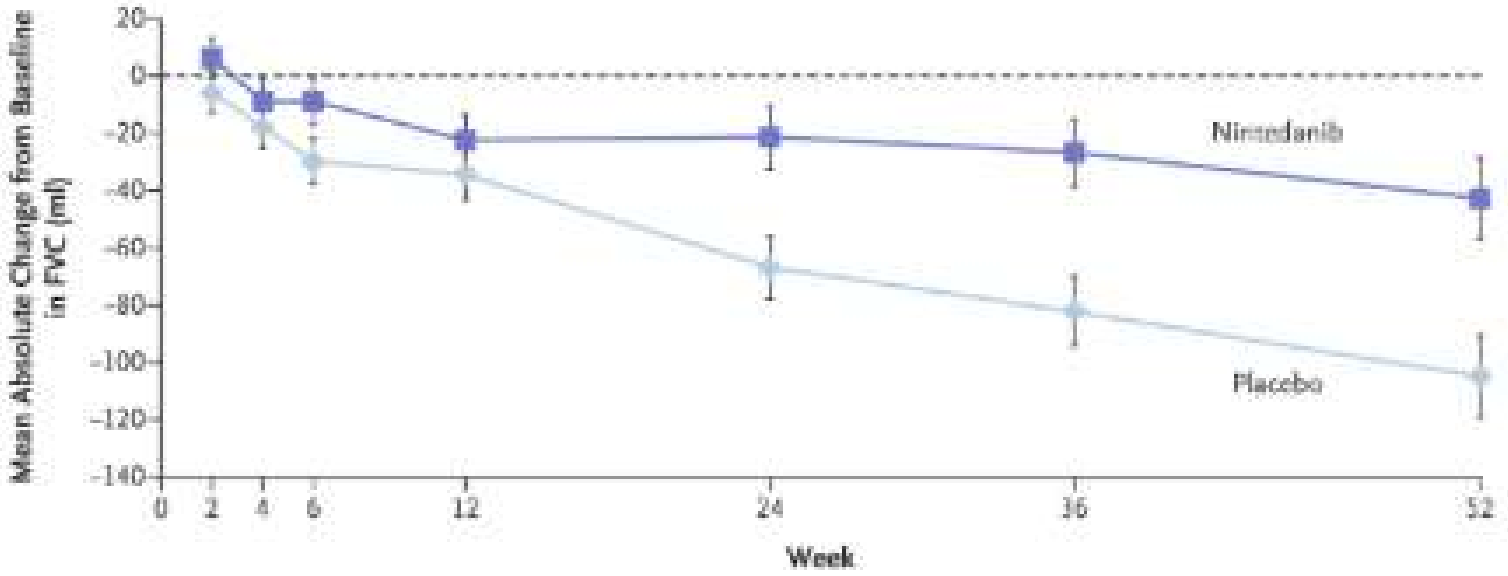


SSc – ILD Nintedanib (SENSCIS)



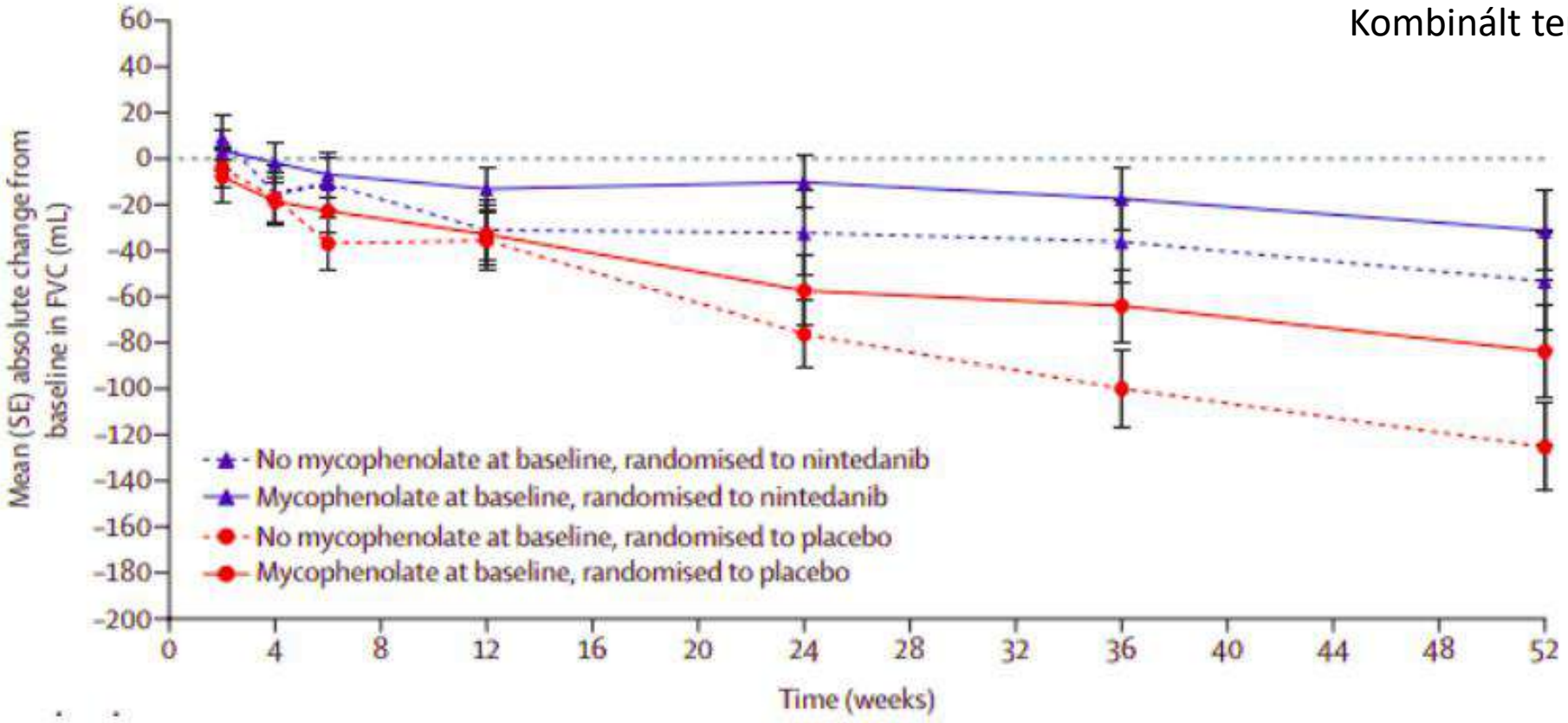
Nintedanib mellékhatások: hányinger (2.3x), hányás (2.4x), hasmenés (2.4x), fogyás (2.8x), mellékhatás miatti felfüggesztés (1.8x)

Hasmenés esetén: lopedium, dóziscsökkentés megkísérelhető



SSc – ILD Nintedanib + MMF

Kombinált terápia a leghatékonyabb



Systemic sclerosis – associated primary heart involvement (SSc-pHI)

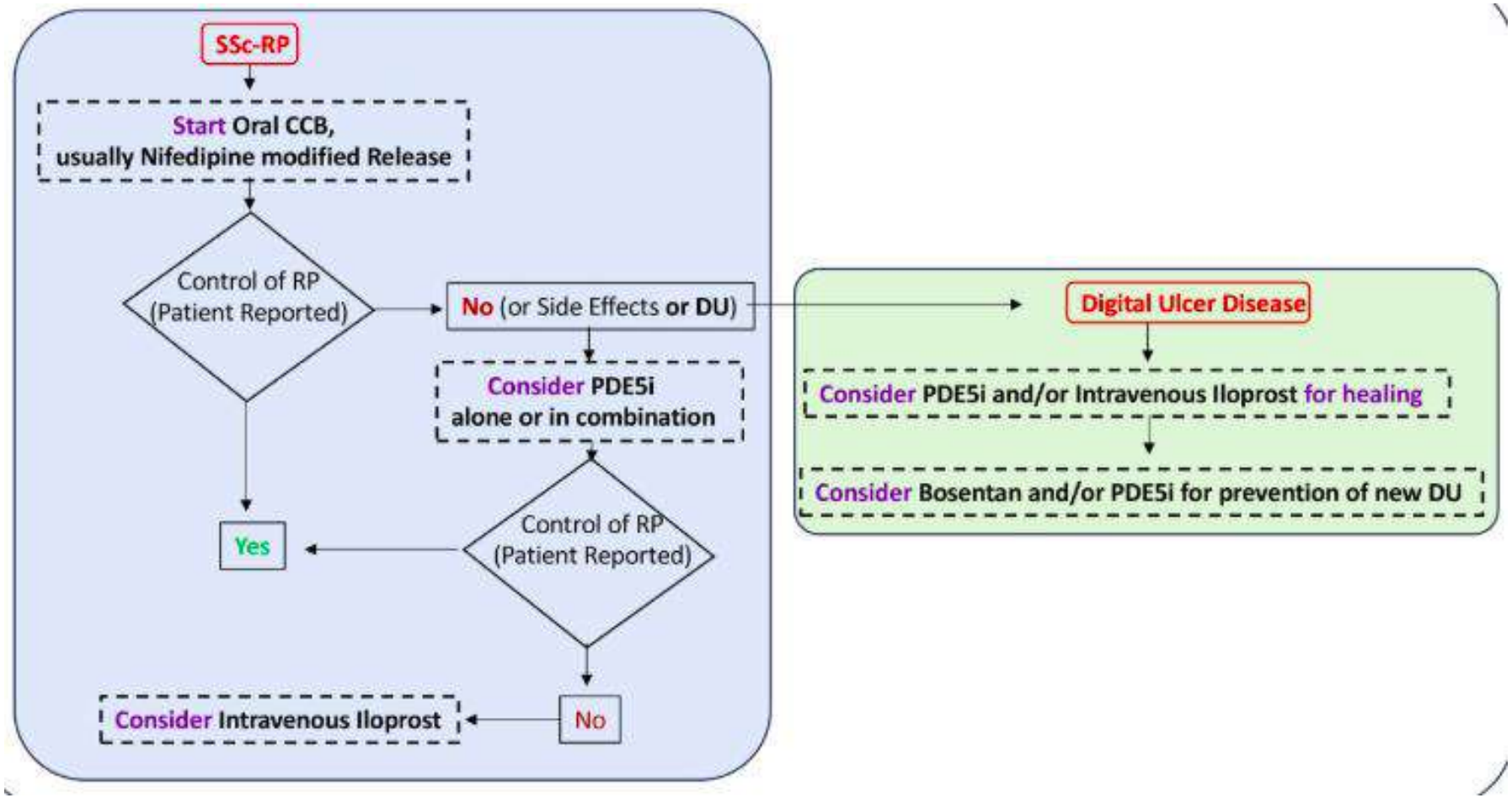
- A BRS ajánlás foglalkozik ezzel: limitalt evidencia
- MMF, RTX, CYC, TCZ hatékony lehet
- HA feltétlen szükséges, előnyt – kockázatot mérlegelve: corticosteroid
- Szívelégtelenség kezelése:
  - HFrEF
    - Furosemid – oedema esetén
    - Szívelégtelenség négy alappillére:
    - B - blokkolók
    - ACEi/ARB/ARNI
    - Mineracorticoid receptor antagonista (spironolakton)
    - SGLT2i (dapaglifozin, empaglifozin)

Vascularis manifesztációk – Raynaud, fekélyek

- Raynaud – tünet kezelése: vasodilatatio
  - CCB: nifedipin, lercanidipin, amlodipin
  - PDE5i: Sildenafil, tadalafil
  - Súlyos esetekben iv. iloprost/alprostidil

- Ujjbegyfekélyek: súlyos esetben sürgősségi ellátást igényel!
  - Gyógyhajlamot növeli: PDE5i, alprostidil
  - Szekunder prevenció: ERA: bosentan
    - Bosentan nincs hatással Raynaud - tünetre!
  - ASA/clopidogrel megfontolandó (főleg necrosis esetén)
  - Debidrement segítheti a gyógyulást

Vascularis manifesztációk – Raynaud, fekélyek



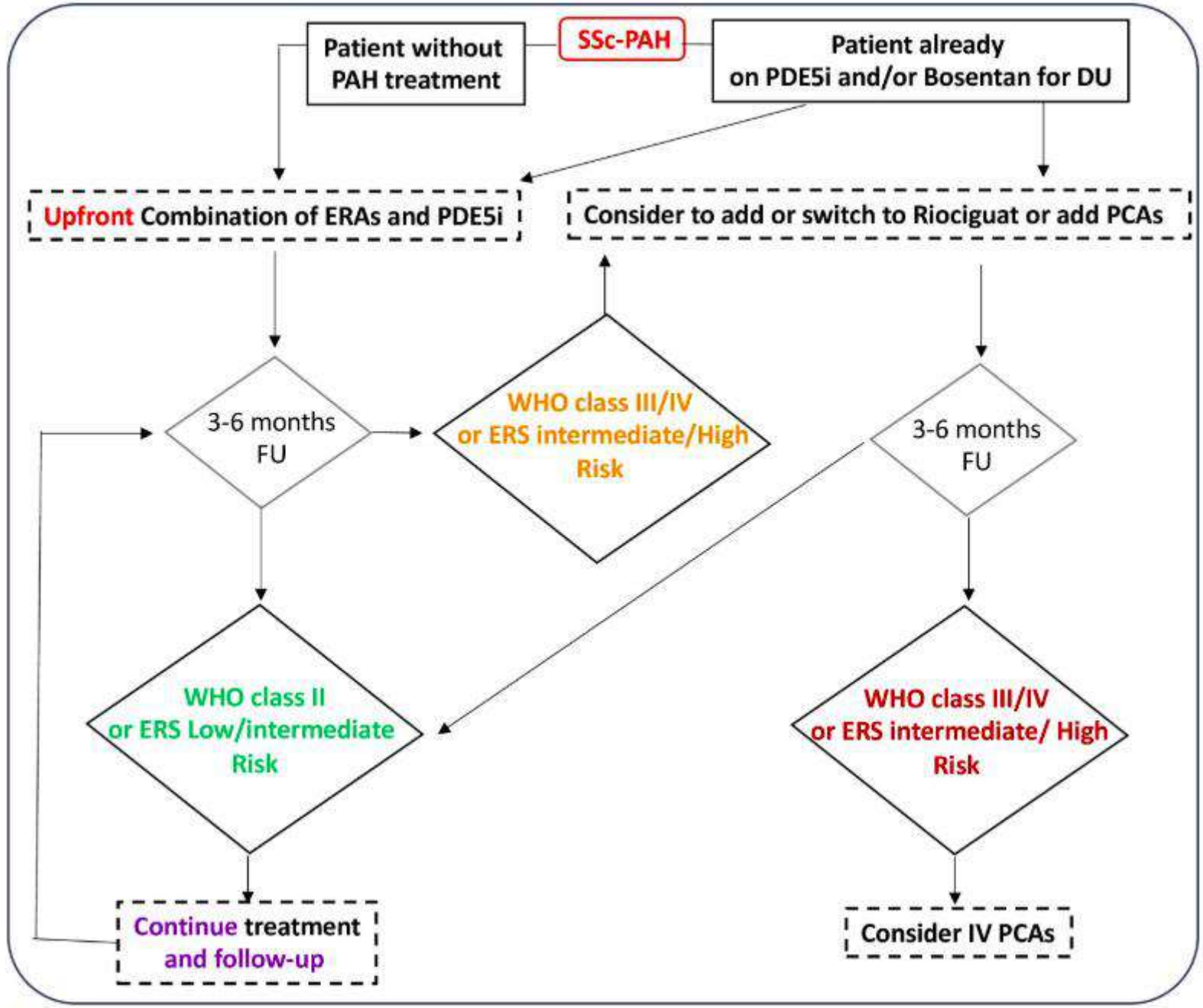
Vascularis manifesztációk - PAH

- SSc-ben tapasztalt pulmonaris hypertensio oka lehet:
  - 1. típus: prekapilláris vasculopathia - PAH
  - 2. típus: posztkapilláris PH: balszívfél elégtelenség esetén
  - 3. típus: SSc – ILD kapcsán

- SSc – PAH kezelése:
  - Kombinált kezelés javasolt
  - NEM kell warfarinnal antikoagulálni

Recommendations			Class - Level					
Measure/treatment			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Calcium channel blockers			I	C	I	C	-	-
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C
	Macitentan[d]		I	B	I	B	IIb	C
Phosphodiesterase type-5 inhibitors	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C
	Vardenafil*		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C
Prostanoids	Epoprostenol	intravenous[d]	-	-	I	A	I	A
	Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C
		Intravenous*	-	-	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C
		Inhaled*	-	-	I	B	IIb	C
		Intravenous[e]	-	-	IIa	C	IIb	C
		Oral*	-	-	IIb	B	-	-
	Beraprost*		-	-	IIb	B	-	-
IP-receptor agonists	Selexipag (oral)*		I	B	I	B	-	-

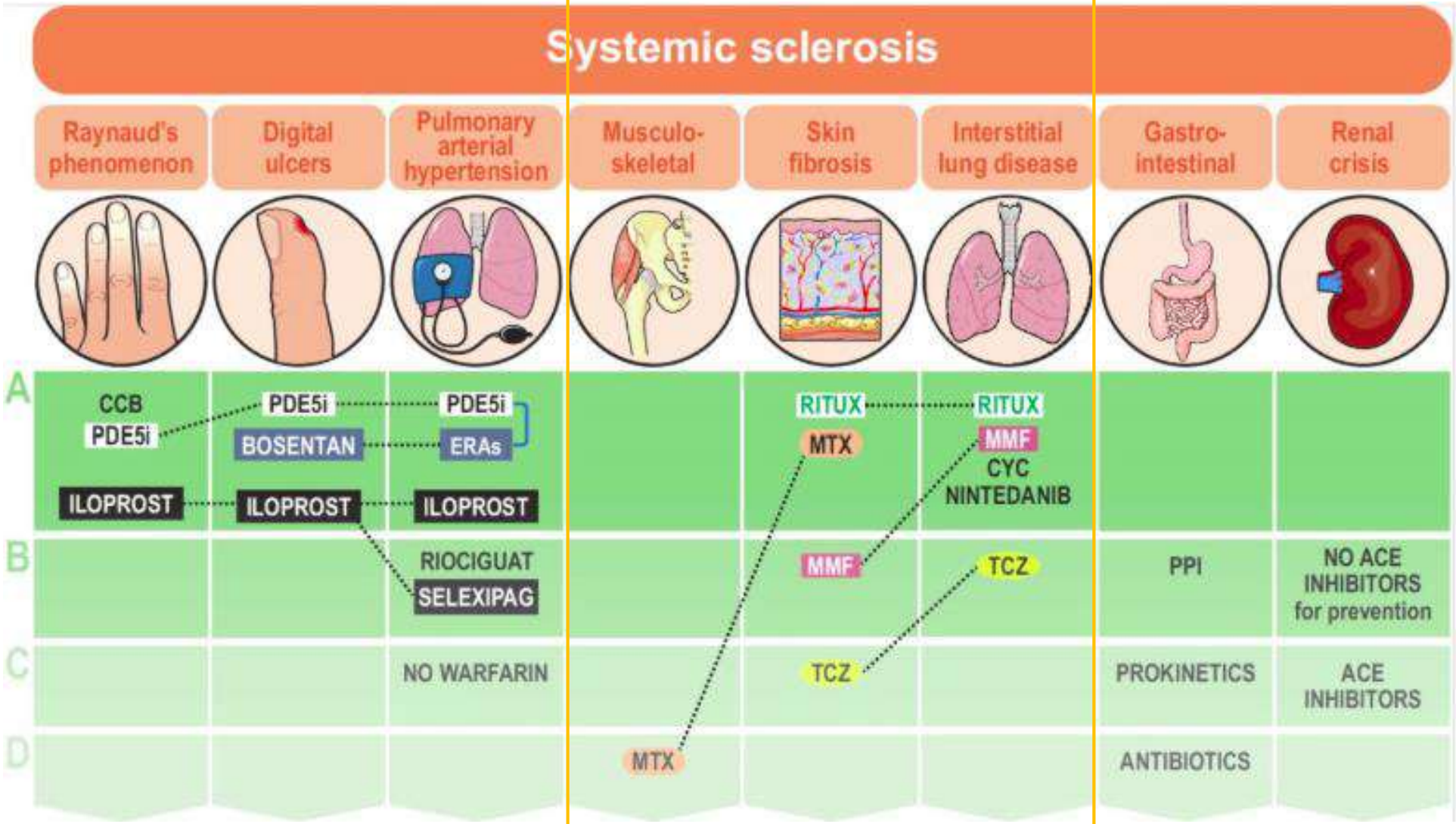
A pulmonaris hypertonia kezelésében ajánlott gyógyszerek – European Society of Cardiology ajánlása szerint


SSc-PAH
Patient without PAH treatment
Patient already on PDE5i and/or Bosentan for DU
Upfront Combination of ERAs and PDE5i
Consider to add or switch to Riociguat or add PCAs
3-6 months FU
WHO class III/IV or ERS intermediate/High Risk
3-6 months FU
WHO class II or ERS Low/intermediate Risk
WHO class III/IV or ERS intermediate/ High Risk
Continue treatment and follow-up
Consider IV PCAs

Vascularis manifesztációk – Scleroderma renalis krízis

- Súlyos hypertensio, veseelégtelenség, haemolitikus anaemia
- Nem szükséges ACEi prevenció céljából
- Kezelése: maximalis dózísú ACEi
- Kockázati tényezők:
  - aRNA – polimeráz III
  - korai dcSSc
  - magas We
  - ínhüvely fibrotikus pattogása
  - 10 mg feletti prednisolon dózis hajlamosít rá

Systemic sclerosis



Új terápiás lehetőségek – Autológ őssejt transzplantáció és CAR – T sejt th.

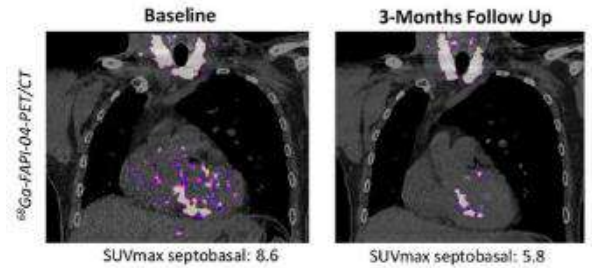
When to consider AHSCT in adults

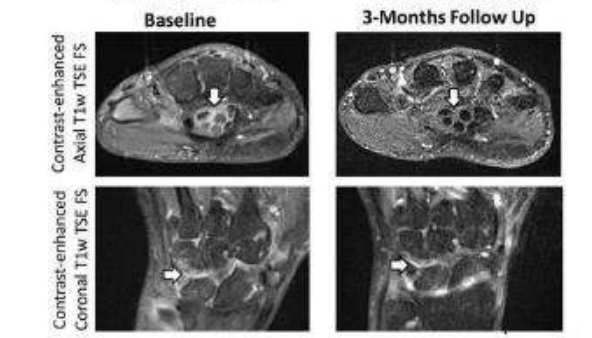
People with:

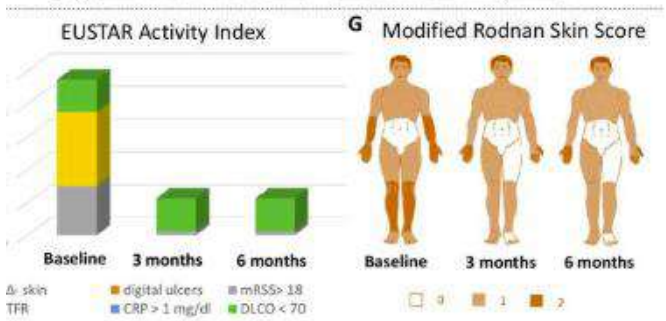
- early diffuse cutaneous SSc;
- rapidly progressive skin involvement and/or kidney, cardiac or lung involvement;
- younger than 65 years.

Because of increased treatment-related risks, AHSCT is not recommended in people with:

- severe ILD with DLco % of predicted below 40%;
- decreased cardiac function with left ventricular ejection fraction below 45%;
- pulmonary hypertension;
- active/uncontrolled scleroderma renal crisis;
- poor kidney function, creatinine clearance <40 ml/min;
- poor liver function (sustained 3-fold increase in serum transaminase or bilirubin);
- active/uncontrolled infection;
- untreated severe arrhythmia;
- bone marrow insufficiency;
- concurrent neoplasms.



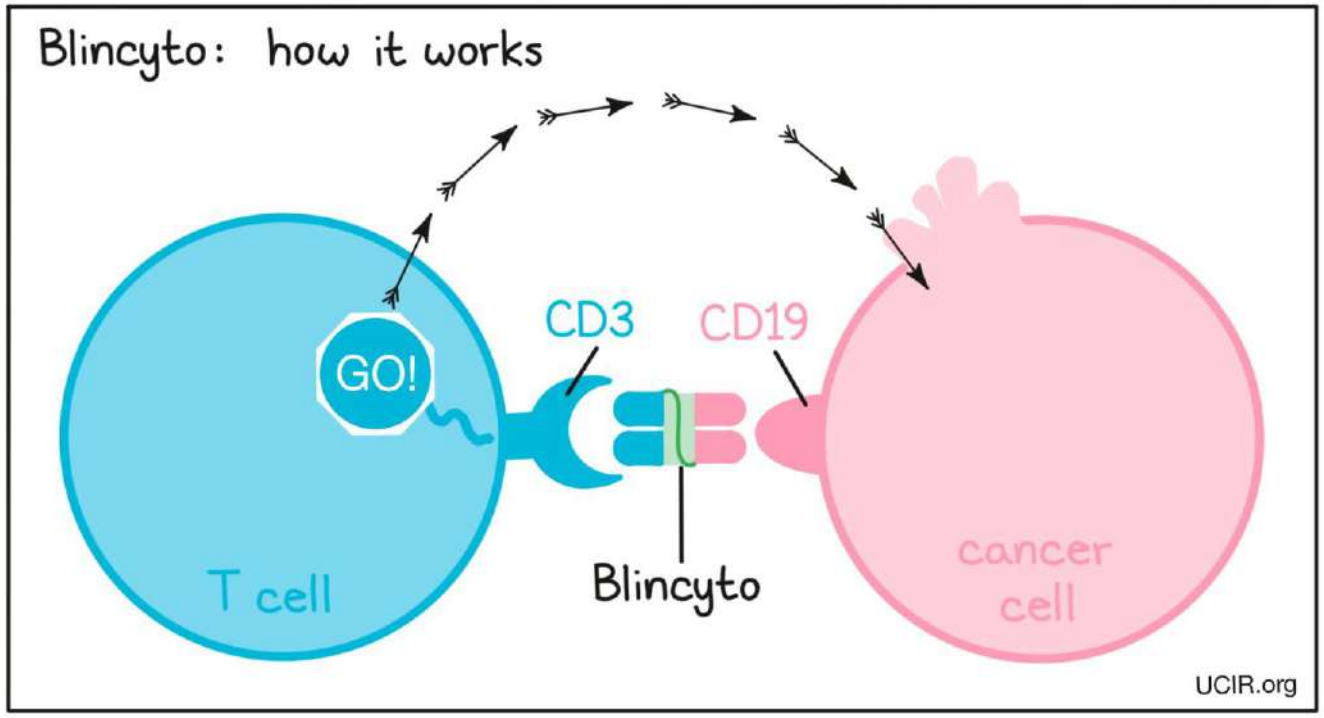




T

	Baseline	3 months follow-up	6 months follow up
FVC	3,27 l (73% pred.)	3,45 l (77% pred.)	3,21 (72% pred.)
DLCO	49 mmol/(min*kPa)	52 mmol/(min*kPa)	59 mmol/(min*kPa)
KCO	58 mmol/(min*kPa*l)	68 mmol/(min*kPa*l)	80 mmol/(min*kPa*l)

Új terápiás lehetőségek – immundepléció



- Blinatumomab:
  - CD3-CD19 bispecifikus anitest
  - 1 esetismertetésben:
    - mRSS 21 → 10
    - Csökkenő dyspnoe

Köszönöm a figyelmet!