



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicinos studijų programa

Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas

Julija Pargaliauskaitė, VI kursas, 13 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Lokali skleroderma: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Localized Scleroderma: Case Report and Literature Review

Darbo vadovas

Dr. Inga Kisielienė

Klinikos vadovė

Prof. dr. Ligita Jančorienė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas julija.pargaliauskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
SUMMARY	6
ĮVADAS	8
1. KLINIKINIS ATVEJIS	9
2. LOKALI SKLERODERMA: LITERATŪROS APŽVALGA	13
2.1. Paplitimas	13
2.2. Etiologija, patogenezė ir epigenetika	14
2.3. Klasifikacija	17
2.4. Lokalios sklerodermos tipai	19
2.5. Ekstrakutaninės manifestacijos ir simptomai	23
2.6. Histopatologiniai pakitimai	24
2.7. Diferencinė diagnostika	27
2.8. Diagnostika	29
2.9. Ligos simptomai ir aktyvumo vertinimas	33
2.9.1. Klinikiniai vertinimo metodai	33
2.9.2. Instrumentiniai vertinimo metodai	35
2.10. Lokalios sklerodermos gydymas	37
3. APTARIMAS	46
IŠVADOS	49
LITERATŪRA	50
PADĖKA	54
PRIEDAI	55

SANTRUMPOS

AHA – antihistoniniai antikūnai

ANA – antinukleariniai antikūnai

CNS – centrinė nervų sistema

ECDS – *en coup de sabre* arba kardo kirčio

EKM – ekstrakutaninės manifestacijos

HLA - žmogaus leukocitų antigenai

IL-3 - interleukinas 4

IL-5 - interleukinas 5

IRT – infraraudonųjų spindulių termografija

JLS – jaunatvinė lokali skleroderma

KT – kompiuterinė tomografija

LoSCAT – lokalsios odos sklerodermos vertinimo skalė (angl. *Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool*)

LoSDI – lokalsios odos sklerodermos pažeidimo indeksas (angl. *Localized Scleroderma Skin Damage Index*)

LS – lokali skleroderma

mLoSSI – modifikuotas lokalsios sklerodermos aktyvumo indeksas (angl. *Modified Localized Scleroderma Severity Index*)

MMF – Mikofenolato mofetilis

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

MTX – metotreksatas

OKT – optinė koherentinė tomografija

PVH – progresuojanti veido hemiatrofija

SS – sisteminė skleroderma

ssDNA – viengrandės DNR antikūnai

TGF- β - transformuojantis augimo faktorius beta

TLR - Toll tipo receptoriai

TNF- α - navikų nekrozės faktorius alfa

UG – ultragarsinis tyrimas

SANTRAUKA

Darbo pagrindimas. Lokali skleroderma – reta autoimuninė, lėtinė uždegiminė liga, priskiriama sklerozuojančių odos ligų spektrui, galinti išsivystyti bet kurio amžiaus pacientams, dažniau nustatoma moteriškos lyties baltaodžiams. Lokali skleroderma daro įtaką pacientų kasdieniam gyvenimui bei jo kokybei. Ligos išsivystymo rizika, patogenetiniai mechanizmai ir etiologija nėra tiksliai išaiškinti, nepakankamai aprašyti mokslinėje literatūroje. Šaltinių duomenimis, diagnostika remiasi klinikiniu vertinimu, laboratoriniais ir instrumentiniais tyrimais, tačiau nėra vieningo visuotinio ligos gydymo sutarimo. Siūlomi įvairūs gydymo būdai – vietinis, imunomoduliacinis, sisteminis imunosupresinis, fototerapija, fizinė medicina – praktikoje pasirinktas gydymo metodas priklauso nuo specialisto. Darbas parašytas, siekiant kuo geriau aprašyti ligos mechanizmus, pateikti naujausias mokslines žinias apie lokals sklerodermos pasireiškimą, diagnostiką, eigą, gydymą ir kontrolę, užkertant kelią ligos progresavimui.

Klinikinis atvejis. Darbe aptariamas septynerių metų pacientės, gydytos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose, jaunatvinės lokals sklerodermos atvejis. Pacientei diagnozuota lokali skleroderma, atlikus klinikinį vertinimą ir laboratorinę diagnostiką, skirtas sisteminis ir vietinis gydymas, po kurio odos pažeidimai regresavo. Pacientės odos pažeidimai buvo aktyviai gydomi 4 metus prieš pasiekiant ligos remisiją, šiuo metu ji toliau aktyviai sekama.

Literatūros apžvalga. Darbui pasirinkta ir analizuota mokslinė literatūra lokals sklerodermos tema. Analizuotas paplitimas, etiologija, patogenezė, klasifikacija, diagnostika, simptomai ir vertinimas, gydymas.

Darbo tikslas. Išnagrinėti lokals sklerodermos klinikinį atvejį ir pateikti naujausias mokslinės literatūros apie lokalią sklerodermą informacijos apžvalgą.

Darbo metodai. Literatūros paieška atlikta elektroniniu būdu, naudojantis tarptautinėmis duomenų bazėmis „PubMed“, „Google scholar“, „Cochrane Library“, raktažodžiais ir aktyvuotais filtrais. Raktažodžiai: „*localized scleroderma*“, „*morphea*“, „*juvenile localized scleroderma*“, derinant su: „*extracutaneous involvement*“, „*treatment*“, „*diagnosis*“, „*imaging*“. Atrinkti straipsniai anglų kalba, nagrinėtos publikacijos, laikotarpiu 2015–2025 metai, pirmenybę teikiant paskutinių penkerių metų publikacijoms. Papildomai įtraukti keletas senesnių, tačiau metodologiškai reikšmingų, šaltinių. Iš viso peržiūrėtos 366 publikacijos, iš jų 150 - atrinktos išsamiai analizei, peržiūrint pilnus tekstus. Literatūros apžalgai pasirinktos 52 aktualiausios publikacijos. Klinikinio atvejo aprašymui naudoti retrospektyviai surinkti duomenys iš ambulatorinių ir stacionarinių apsilankymų, gavus raštišką tėvų sutikimą (Priedas Nr. 1). Atvejis analizuotas laikantis profesinės etikos principų. Klinikiniai duomenys palyginti su naujausios mokslinės literatūros duomenimis.

Darbo rezultatas. Atlikus klinikinio atvejo ir mokslinių literatūros šaltinių analizę, susisteminta informacija apie lokalią sklerodermą, pateikiant naujausias mokslines žinias.

Išvados. Lokali skleroderma – reta, autoimuninė, kliniškai įvairi liga, kurios etiologija ir patogenezė nėra iki galo išaiškinta. Klinikinė klasifikacija sudėtinga dėl dažnai persidengiančių tipų ir neapibrėžtų ribų tarp jų. Diagnozė dažniausiai grindžiama klinikiu įvertinimu, nes laboratorinių ir instrumentinių tyrimų reikšmė bei taikymas klinikinėje praktikoje išlieka ribotas. Gydomo pasirinkimas labai priklauso nuo gydytojo specialybės ir prieinamų priemonių – dažniausiai taikomi vietiniai gliukokortikosteroidai ir fototerapija, tačiau greitai progresuojančioms formoms būtinas sisteminis gydymas, pirmo pasirinkimo vaistas – metotreksatas, dažnai derinyje su sisteminiais gliukokortikosteroidais. Siekiant užtikrinti ankstyvą diagnostiką ir veiksmingą gydymą, ypač vaikų populiacijoje, būtinas diagnostikos ir gydymo gairių standartizavimas bei tarpdisciplininis specialistų bendradarbiavimas.

Raktiniai žodžiai. Lokali skleroderma, morphea, odos skleroderma, vaikų odos skleroderma

SUMMARY

Background. Localized scleroderma is a rare chronic autoimmune inflammatory disorder, belonging to the spectrum of sclerosing skin diseases, affecting patients of any age, more frequently Caucasian females. Localized scleroderma affects patients' daily quality of life. The risk of developing the disease, pathogenetic mechanisms and etiology remain poorly understood and are insufficiently described in the scientific literature. According to literature, diagnosis is based on clinical evaluation, laboratory and instrumental diagnostic tests, however there is no universal consensus on the treatment. Various therapeutic approaches are proposed – topical, immunomodulatory, systemic immunosuppressive, phototherapy and physical medicine – in practice, the choice of treatment largely depends on the specialist. This work aims to describe the mechanisms of the disease and to provide latest scientific data on presentation, diagnosis, course, treatment and management of localized scleroderma to prevent the progression of the disease.

Clinical case. This work presents a case of juvenile localized scleroderma in a seven-year-old female treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics. The patient was diagnosed with localized scleroderma after clinical evaluation and laboratory diagnostics, both systemic and topical treatments were administered, resulting in regression of skin lesions. Active treatment was administered for four years before disease remission was achieved. Patient is currently under follow-up during remission.

Literature review. Scientific literature on localized scleroderma was selected and analyzed. The review focused on prevalence, etiology, pathogenesis, classification, diagnostics, symptoms and assessment, treatment.

Objective. To present a clinical case of localized scleroderma and to provide an overview of current scientific literature on localized scleroderma.

Methods. Search was conducted electronically using international databases “PubMed”, “Google scholar”, “Cochrane Library”, keywords and active filters. Keywords: “*localized scleroderma*”, “*morphea*”, “*juvenile localized scleroderma*”, in combination with: “*extracutaneous involvement*”, “*treatment*”, “*diagnosis*”, “*imaging*”. Articles published in English from 2015 to 2025 were selected and analyzed, preference given to those published within the last five years. Additional older but methodologically relevant sources were included. 366 publications were reviewed in total, of which 150 were selected for full-text review. 52 publications were used for the literature review. Clinical case description was based on retrospectively collected data from outpatient and inpatient visits, obtained with written parental consent (Appendix No. 1). The case was analyzed in accordance with principles of professional ethics. Clinical data was compared with recent scientific literature.

Results. The analysis of the clinical case and scientific literature allowed the systematization of information on localized scleroderma, presenting latest scientific insights.

Conclusions. Localized scleroderma is a rare, autoimmune disease with significant clinical heterogeneity and poorly understood pathogenesis. Classification remains complex due to overlapping types and unclear distinctions between them. Diagnosis is typically based on clinical evaluation, as laboratory and instrumental assessments have limited prognostic value and are rarely applied in clinical practice. Treatment depends on physician specialization and resource availability. Topical corticosteroids and phototherapy are commonly used, while systemic therapy is recommended for rapidly progressing or widespread forms. First-line agent for systemic treatment is methotrexate, often administered together with systemic corticosteroids. To ensure timely diagnosis and effective treatment – particularly in the pediatric population – standardized diagnostic and treatment guidelines and interdisciplinary collaboration is essential.

Keywords. Cutaneous scleroderma, localized scleroderma, morphea, pediatric cutaneous scleroderma

IVADAS

Skleroderma klasifikuojama į dvi pagrindines grupes: lokalią ir sisteminę. Lokali skleroderma (LS), dar vadinama morfėja, – lėtinė jungiamojo audinio liga, kuriai būdingas odos sustorėjimas dėl uždegimo ir padidėjusios kolageno turinčios ekstraląstelinės matricos sankaupos. Priklausomai nuo ligos potipio, pažeidimo vietos, gali būti įtraukta oda ir gretimos struktūros – poodinis riebalinis audinys, raumenys, sąnariai bei kaulai (1–3). LS priskiriama retoms ligoms; paplitimas įvairiuose šaltiniuose svyruoja nuo 0,3–3 atvejų 100 000 gyventojų per metus iki maždaug 27 atvejų 1 milijonui gyventojų (2–4). Ligos dažnis panašus tiek vaikų, tiek suaugusiųjų grupėse, dažniau nustatoma moterims nei vyrams, dažniau diagnozuojama baltaodžiams (2,3).

Tikslūs LS patogenezės mechanizmai nėra išaiškinti, histopatologiniai pokyčiai nepakankamai aprašyti mokslinėje literatūroje (1). Dauguma patogenezės teorijų grindžiamos sisteminės sklerodermos (SS) tyrimais (4), taip nurodant plačios apimties tyrimų poreikį, siekiant geriau suprasti LS vystymosi mechanizmus. Šiuo metu LS įvardinama autoimunine liga, kurios atsiradimą gali išprovokuoti radiacija, vaistai, traumos (4,5). Literatūros šaltiniuose klasifikacija aprašoma skirtingai – remiamasi skirtingais kriterijais (3,4), kas rodo platų fenotipinį spektrą ir pagrindžia būtinybę atidžiai vertinti kiekvieną atvejį, individualiai atsižvelgiant į gretutinius pažeidimus bei ligos eigą (3). Diagnostikai rekomenduojama atlikti bazinių laboratorinių rodiklių (bendrą kraujo tyrimą ir biocheminius parametrus) bei ANA antikūnių tyrimus (3). Ligos aktyvumui vertinti plačiausiai taikomas ultragarsinis tyrimas (4,6), tačiau pastaraisiais metais išryškėjusi būtinybė įtraukti paciento perspektyvą į ligos klinikinį vertinimą (7), kadangi dabar klinikiniam vertinimui naudojamos skalės vertina ligos aktyvumą, pažeidimo požymius ir yra pildomos gydančio gydytojo. LS gydymas taip pat iki šiol išlieka nepakankamai efektyvus, nėra patogenetinio gydymo metodo, vieningo visuotinio sutarimo dėl ligos gydymo. Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų atlikta labai nedaug, dauguma publikacijų yra atvejų aprašymai. Nors siūlomi įvairūs gydymo būdai – vietinis, imunomoduliacinis, sisteminis imunosupresinis, fototerapija bei fizinės medicinos, praktikoje pasirinktas gydymo metodas priklauso nuo specialisto (2–4,8).

Darbe aprašomas 7 metų pacientės, gydytos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose, jaunatvinės lokalios sklerodermos atvejis atskleidžia jaunų pacientų, sergančių lokalia skleroderma, ligos valdymo aktualumą ir gydymo ypatumus Lietuvoje. Darbas ir jame pateikta naujausia mokslinė informacija apie lokalią sklerodermą aktualūs atpažįstant ligą, skiriant gydymą ir siekiant išvengti ligos progresavimo.

Darbo tikslas – išnagrinėti lokalios sklerodermos klinikinį atvejį ir pateikti naujausios mokslinės literatūros apie lokalią sklerodermą informacijos apžvalgą.

1. KLINIKINIS ATVEJIS

2018 metais septynerių metų pacientė atvyko pirminei dermatovenerologo konsultacijai į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centrą. 2018 m. lapkričio mėnesį tėvai pastebėjo hipopigmentinę dėmę kairiojo užausio srityje. Pirminės apžiūros metu stebėta labai sausa kūno oda, žastų ir šlaunų odoje – folikulinės keratozės požymiai, perifolikulinės hiperkeratotinės papulės. Kairiojo užausio srityje – apie 1,5 cm diametro hipopigmentinė dėmė, čiuopiant odos tekstūros pokyčių nestebėta. Kliniškai dėmė vertinta kaip galima baltmė (vitiligo) arba hipopigmentacija buvusio sausos odos dermatito vietoje, taip pat įtarta lokali skleroderma. Po apžiūros skirtas pradinis gydymas: odos drėkinimas emolientais su 10 proc. šlapalo 2–3 k./d. viso kūno odai, hipopigmentinei dėmei: cr. Elidel® (10 mg/g *pimekrolimus*) 1k./d. 1 mėnesį. Pacientei atliktas Mantu mėginys tuberkuliozės infekcijai įvertinti; gautas neigiamas rezultatas. Rekomenduota atlikti laboratorinius tyrimus: ANA antikūnų, Laimo ligos serologiją. Biopsija tuo metu neindikuotina, nes nuo plokštelės atsiradimo praėjo mažiau nei 1 mėnuo. Nuspręsta kito vizito metu pakartotinai įvertinti odos pakitimus, atsaką į gydymą ir spręsti dėl odos biopsijos tikslingumo. Paskirta pakartotinė dermatovenerologo konsultacija po laboratorinių tyrimų atsakymų.

Po 2 mėnesių pacientė atvyko kontroliniam vizitui pas gydytoją dermatovenerologą. Apžiūros metu nustatyta, kad pirminė plokštelė kairiojo užausio srityje padidėjo iki 8×3 cm (1 pav.), atsirado nauji odos pažeidimai: 10×6 cm plokštelė pilvo srityje ir 6,5×4 cm kairės blauzdos lateralinėje pusėje (2 pav.), nauji pažeidimai atsirado iki kontrolinio vizito, praėjus 1–2 mėn. nuo pirminio pažeidimo kairiojo užausio srityje. Visos plokštelės melsvo atspalvio, su balkšvu blizgesiu, paryškėjusiu odos piešiniu. Laboratoriniuose tyrimuose pakitimų nerasta: skydliaukės funkcija, ANA, CRB – normos ribose, Ak prieš Laimo ligą – neigiami. Remiantis klinikiniais duomenimis, nustatyta odos sklerodermos diagnozė (lot. *morphea*). Lokaliai plokštelėms skirtas vietinis gydymas: cr. Elidel® (10 mg/g *pimekrolimus*) ryte, cr. Elocon® (1mg/g *mometasonum furoatum*) vakare, derinant su UVB 311nm fototerapija vietiškai. Rekomenduojamas vaikų reumatologų stebėjimas dėl sisteminės sklerodermos išsivystymo rizikos.



1 pav. Odos pažeidimas kairiojo užausio srityje: plokštelės melsvo atspalvio, su balkšvu blizgesiu, paryškėjusiu odos piešiniu.



2 pav. Odos pažeidimai: (a) plokštelė pilvo srityje; (b) plokštelė kairės blauzdos lateralinėje pusėje.

Po mėnesio, nuo dermatovenerologo kontrolės, pacientė stacionarizuota vaikų reumatologinių ir autoimuninių ligų skyriuje ištyrimui ir gydymui dėl sklerodermos.

Hospitalizavimo metu pacientės svoris 34 kg, ūgis 138 cm – atitinka amžiaus normas. Kairio užausio srityje išlieka 8x3 cm, pilve – 10x6 cm, kairės blauzdos lateralinėje pusėje 6,5x4 cm rausvos spalvos iškilios, aiškių ribų plokštelės. Pacientei taikytas vietinis gydymas bei fototerapija, todėl pažeidimų srityje stebimas odos šerpetojimas. Stebimas ligos progresavimas, pastebėtas naujas 2x1,5 cm dydžio rausvo atspalvio odos pažeidimas kairės pėdos nugariniame paviršiuje (3 pav.), be aiškių ribų. Katarinių reiškinių nėra. Tonzilės, ryklė neparaudę. Periferiniai limfmazgiai nepadidėję. Širdies veikla ritmiška, ŠSD 74 k./min., AKS 116/66 mmHg, atitinka amžiaus normas. Plaučiuose alsavimas išklausomas abipus, simetriškai, be karkalų. Pilvas minkštas, neskausmingas.



3 pav. Naujas odos pažeidimas kairės pėdos nugariniame paviršiuje.

Iš gyvenimo anamnezės žinoma, kad šeimoje, giminėje sergančių skleroderma ar kitomis autoimuninėmis reumatinėmis ligomis nėra.

Atliktame vitamino D tyrime, nustatytas deficitas, skirta vartoti vitamino D 4 lašus x 4k./d., po mėnesio pakartotas tyrimas - vitamino D koncentracija didėja – pasiekta suboptimali koncentracija.

Hospitalizavimo metu pacientė konsultuota fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojo. Laikysena, motorika ir pusiausvyra normali, stuburo judesiai laisvi, sąnarių judesių amplitudės normos ribose, eiseną nesutrikusi, palpuojant skausmingumo nenurodo. Apsitarnauja pagal amžių savarankiškai. Rekomenduota kineziterapija ir kontrolė po procedūrų. Atlikti išsamūs laboratoriniai tyrimai. Bendro kraujo tyrime visi rodikliai normos riboje. Atliktuose biocheminiuose tyrimuose – kreatininas, komplementas C3c, komplementas C4, alaninaminotransferazė ir aspartataminotransferazė – rodikliai taip pat normos ribose. Iš imunologinių tyrimų ANA – neigiama, ištirti ENA antikūnai iš kurių nukleosomos, PCNA, CENP-B, SS-A, SS-B, Ro-52, PM-Scl, Scl-70, histonai, AMA-M2, nRNP/Sm, DFS70, Sm, rib. P.-Baltymas, Jo-1 – neigiami. Nustatytas ribinis dsDNA. Atliktas pilvo ultragarsinis tyrimas, vidaus organai be sonoskopinių pokyčių. Stacionare taikyta 3 dienų sisteminių kortikosteroidų pulsterapija, skirtas *methylprednisoloni* 500 mg kartu su NaCl 0,9 proc. 250 ml i/v. Išrašant gydymas tęsiamas geriamu metotreksatu po 12,5 mg 1 k./sav. Kartu su folio rūgštimi 5 mg/sav. Rekomenduota pacientę toliau stebėti dėl sisteminės jungiamojo audinio ligos dėl rastų ribinių dsDNA, atvykti į stacionarą metilprednizolono pulsterapijos tęsimui. Paskirtas gydymas metilprednizolono pulsterapija taikytas kas 1 mėn. viso 3 kartus, kartu tęsiant vietinį dermatovenerologo paskirtą gydymą.

Po 7 mėnesių nuo hospitalizavimo pacientė atvyko vaikų reumatologo kontrolei. Stebimas teigiamas atsakas į gydymą, gerėjanti odos būklė: išlieka besitraukianti dėmė pilvo srityje, mažėjančios ir nykstančios plokštelės kairės blauzdos lateralinėje pusėje, kairės pėdos nugariniame

paviršiuje, kairiojo užausio srityje, naujų pažeidimų ir bėrimo elementų, būdingų sklerodermai, nestebėta.

Paimti laboratoriniai tyrimai: BKT, ENG, ALT, AST, kreatininas, ANA, ligos sekimui. Kadangi pacientė gerai toleruoja gydymą metotreksatu, jis tęsiamas pagal schemą: metotreksatas 12,5 mg 1 k./sav. kartu su folio rūgštimi 5 mg/sav.

Pratęstas vietinis pažeidimų gydymas pagal dermatologų rekomendacijas – cr. Elidel® (10 mg/g *pimekrolimus*) ryte, cr. Elocon® (1mg/g *mometasonum furoatum*) vakare, derinant su UVB 311nm fototerapija. Pacientei taikyta UVB 311 nm fototerapija, pradedant nuo 200 mJ/cm² ir didinant dozę 10 % kiekvieno seanso metu; iš viso atlikta 40 seansų, o bendra gauta UVB 311 nm spinduliuotės dozė sudarė 88 J/cm².

Po 6 mėnesių pacientė atvyko vaikų reumatologo kontrolei, skleroderminiai židiniai neprogresuoja. Gydoma tik vietiniu gydymu, sisteminis gydymas nebetęsiamas. Dinamikoje visi pažeidimai regresuoja, plokštelės pilkšvos, traukiasi. Naujų pakitimų nėra. Atlikti laboratoriniai tyrimai: bendras kraujo tyrimas ir biocheminiai tyrimai: komplementas C3c, komplementas C4 – normos ribose, dsNDR – tapo neigiamas. Rekomenduojama vaikų reumatologo konsultacija po metų arba būklei pablogėjus, tęsiamas vietinis gydymas.

Po metų vaikų reumatologo kontrolėje pažymima, kad būklė lieka stabili, skleroderminiai židiniai – su neryškia hiperpigmentacija. Pakartoti laboratoriniai tyrimai – biocheminiai tyrimai: komplementas C3c, komplementas C4, išlieka normos ribose. Imunologiniuose tyrimuose atsirado pakitimai – nustatytas teigiamas ANA, švytėjimo tipas – nuklearinis, švytėjimo potipis – grūdėtas. Rekomenduojamas tolimesnis bėrimų dinamikos stebėjimas, kontrolė būklei pablogėjus. Po 3 mėnesių papildomai ištirti ENA antikūnai iš kurių nukleosomos, PCNA, CENP-B, SS-A, SS-B, Ro-52, PM-Scl, Scl-70, histonai, AMA-M2, nRNP/Sm, DFS70, Sm, rib. P.-Baltymas, Jo-1, dsDNR – išlieka neigiami, bendras kraujo tyrimas – normos ribose, pacientė toliau stebima. Praėjus pusei metų nuo paskutinių tyrimų atliktas pakartotinas ištyrimas, naujų odos pažeidimų nestebima, laboratoriniuose tyrimuose: bendras kraujo tyrimas – normos ribose, biocheminiai tyrimai: komplementas C3c, komplementas C4, LDH – normos ribose, ANA – vėl nustatomas neigiamas. Gydymui – tik cr. Elidel® (10 mg/g *pimekrolimus*) pažeistoms kūno vietoms. Toliau tris metus kontroliniuose vizituose būklė išlieka stabili, naujų bėrimo elementų nestebima, hiperpigmentacija buvusių pažeidimų vietose mažėja (4 pav.), laboratoriniuose tyrimuose pakitimų nenustatyta, gydymas nebeskiriamas, toliau vykdomas aktyvus stebėjimas 1 kartą per metus.



4 pav. Pažeidimo vietos po taikyto gydymo, išliekanti hiperpigmentacija: (a) kairės blauzdos lateralinėje pusėje; (b) kairiojo užausio srityje; (c) kairės pėdos nugariniame paviršiuje; (d) pilvo srityje.

Pacientei klinikinė remisija pasiekta per ketverius metus taikant vietinį ir sisteminį gydymą, o bendra gydymo ir stebėjimo trukmė, aprašyta klinikiname atvejuje, sudarė šešerius metus.

2. LOKALI SKLERODERMA: LITERATŪROS APŽVALGA

Skleroderma klasifikuojama į dvi pagrindines grupes: lokalią ir sisteminę. LS, dar vadinama morfėja (lot. *morphea*), – lėtinė jungiamojo audinio liga, kuriai būdingas odos sustorėjimas dėl uždegimo ir padidėjusios kolageno turinčios ekstraląstelinės matricos sankaupos (1,2). Ši būklė priskiriama sklerozuojančių odos ligų spektrui, priklausomai nuo potipio ir pažeidimo vietos, gali būti įtraukta oda ir gretimos struktūros – poodinis riebalinis audinys, raumenys, sąnariai bei kaulai (3). Skirtingai nei SS, kuriai būdingas odos sukietėjimas kartu su vidaus organų – ypač stemplės, plaučių ir kraujagyslių sistemos – pažeidimu, LS formai būdinga gerybinė, savaime ribojanti eiga, apsiribojanti oda ir (ar) poodiniais audiniais; jai nebūdingas širdies, plaučių, inkstų ar virškinamojo trakto pažeidimas, taip pat lokali forma nėra linkusi progresuoti į sisteminę ligos formą (2,3). Literatūroje randama aprašytų pavienių vidaus organų pažeidimų, sąsajų su kitomis jungiamojo audinio ligomis bei išskirtiniai perėjimo į SS atvejai, daugiausia tarp suaugusiųjų, – šie atvejai laikomi išimtiniais ir nekeičia bendros ligos eigos prognozės (2).

2.1. Paplitimas

LS yra reta liga, kurios paplitimas įvairiuose šaltiniuose svyruoja. Dažnis nurodomas: nuo 0,3–3 atvejų 100 000 gyventojų per metus iki maždaug 27 atvejų 1 milijonui gyventojų (2–4). Vaikų

populiacijoje atliktas tyrimas Anglijoje ir Airijoje nustatė jaunatvinės lokalios sklerodermos (JLS) formos sergamumo rodiklį – 3,4 atvejo 1 milijonui vaikų per metus (3). Paplitimas yra panašus tiek vaikų, tiek suaugusiųjų grupėse, tačiau suaugusiesiems sergamumo pikas stebimas penktajame gyvenimo dešimtmetyje, o vaikams – net 90 proc. atvejų – diagnozuojama nuo 2 iki 14 metų amžiaus (2). Liga dažniau nustatoma moterims nei vyrams, nurodomas moterų ir vyrų santykis svyruoja nuo 2,6:1 iki 6:1, dažniau diagnozuojama baltaodžiams (2,3).

2.2. Etiologija, patogenezė ir epigenetika

Etiologija.

Šiuo metu LS įvardinama autoimunine liga, o šią hipotezę pagrindžia serologiniai bei klinikiniai įrodymai. Autoantikūnų buvimas, padidėję cirkuliuojantys citokinai, jų receptorių bei ląstelių adhezijos molekulės rodo aktyvų imunologinį atsaką (5). Dažniausiai nustatomi padidėję antinukleariniai antikūnai (ANA); dažnai nustatoma kitų autoimuninių ligų gretutinė diagnozė tiek patiems pacientams, tiek jų šeimos nariams (2,4). 10 – 30 proc. pediatriinių LS pacientų šeimos anamnezėje nurodo buvusias ar esamas autoimunines ligas (5). Aprašyta nemažai gretutinių autoimuninių būklių, pasireiškiančių kartu su LS, įskaitant atopinį dermatitą, genitalijų sklerozuojančią ir atrofinę kerpligę (lot. *lichen sclerosus et atrophicus*) bei plokščiąją kerpligę (lot. *lichen planus*), sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą ir sisteminę sklerozę, galimas ryšys su skersiniu mieliu, endokrininėmis ar metabolinėmis būklėmis – II tipo cukriniu diabetu, metaboliniu sindromu, osteoporoze (2,9). Genetinio polinkio reikšmė patvirtinama žmogaus leukocitų antigenų (HLA) asociacijomis – neseniai atliktas tyrimas parodė stipriausią sąsają su HLA II klasės DRB104:04 ir I klasės HLA-B37 aleliais (4). Cirkuliuojančių autoantikūnų buvimas dažnai siejamas su gilesnių audinių pažeidimu ir išplitusia jungiamojo audinio patologija (10). Stipri asociacija su I klasės HLA aleliais patvirtina CD8⁺ T limfocitų imuninės reakcijos svarbą ir leidžia manyti, jog liga išsivysto dėl imuninės tolerancijos praradimo (5).

Papildomai nurodoma, kad ligos atsiradimą gali išprovokuoti radiacija, taip pat vaistai, tarp jų navikų nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitoriai. Spindulinė terapija taip pat gali būti sklerodermą sukeliantis veiksnys. Manoma, kad radiacijos poveikis skatina T pagalbininkų ląstelių (Th) ląstelių 2 tipo citokinų – interleukino 4 (IL-4) ir interleukino 5 (IL-5), sekreciją, o šie aktyvuoja transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGF- β) sukeltą fibrogenezę, vedančią į kolageno kaupimąsi ir odos sukietėjimą. Nors kai kuriais atvejais pastebėtas TNF- α blokatorių vartojimo ryšys su sklerodermos išsivystymu, kiti tyrimai aprašė šių vaistų teigiamą poveikį gydant sunkią LS. TNF- α vaidmuo LS patogenezėje išlieka prieštaringas, nors padidėjusi TNF- α koncentracija sergančiųjų kraujyje aktyvios ligos metu gali reikšti jo reikšmę uždegiminiame procese. Be TNF- α inhibitorių,

literatūroje aptarta ir daugiau vaistų, susijusių su vaistų sukeltos sklerodermos išsivystymu. Ši forma yra itin reta, nutraukus vaisto vartojimą dažniausiai nepasiekama remisija, o kai kurie vaistai gali turėti tiesioginį poveikį jungiamojo audinio metabolizmui (4).

Traumos vaidmuo literatūroje vis dažniau akcentuojamas, kaip galimas LS ligos atsiradimo veiksnys. Maždaug 13–16 proc. pacientų sklerodermos išsivystymas yra susijęs su mechaniniu poveikiu. Epidemiologiniai ir klinikiniai duomenys rodo, kad LS pradžia gali lemti tokie veiksniai kaip ilgalaikis spaudimas, lėtinė trintis, injekcijos ar vakcinacijos. Kai kuriais atvejais, sklerodermos židiniai išsivysto tiesiogiai traumotoje vietoje, tačiau tai labiau būdinga vaikams, paaugliams. Stipriausia sąsaja stebima su progresuojančios veido hemiatrofijos (PVH) vystymusi (2,4). Naujausi duomenys patvirtina, kad tiek ūminė kompresinė trauma, tiek pasikartojantis mikrotrauminis poveikis, pavyzdžiui, trintis odos raukšlėse ar spaudimas aptemptais drabužiais, gali būti susiję su pažeidimų atsiradimu (9).

Taip pat aptartos *Borrelia burgdorferi* infekcijos sąsajos su liga, tačiau, dėl prieštaringų rezultatų skirtinguose regionuose, šis ryšys laikomas mažai tikėtinu (2,4). Kita svarbi teorija – įgimtas imuninis atsakas ir Toll tipo receptorių (TLR) vaidmuo, kuriuos galimai aktyvuoja endogeniniai ligandai, tokie kaip mitochondrijų DNR ar fibronektinas, – taip būtų paaiškinama TGF- β aktyvacija ir fibrozės vystymasis (4).

Analizuojant 65 vaikų su linijine skleroderma klinikinius duomenis, nustatyta LS pažeidimų išsidėstymo koreliacija su *Blaschko* linijomis. Kai kurių odos ligų, pasiskirstančių pagal *Blaschko* linijas, atveju manoma, kad tai yra genominio mozaikiškumo įrodymas: reiškinys, kai somatinė mutacija ankstyvoje embriogenezėje sukuria du genetiškai skirtingus ląstelių tipus. Ši teorija galėtų paaiškinti daugybinių frontoparietalinių pažeidimų atsiradimą. Tai taip pat gali paaiškinti LS išsidėstymą bei dažną centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimą, tačiau teorija šiuo metu molekulinio lygmeniu dar nėra patvirtinta (2,5).

Vaikų, sergančių LS, dažnesnės ekstrakutaninės manifestacijos (EKM) ir autoimuniniai požymiai gali būti susiję su amžiui būdingais imuninio atsako ypatumais, įskaitant reguliacinių T ląstelių sumažėjimą, padidėjusį Th1/Th2/Th17 aktyvumą (5).

Patogenezę.

Tikslūs LS patologinės mechanizmai nėra išaiškinti. Manoma, kad pagrindiniai patogenetiniai procesai yra pernelyg didelė ekstraląstelinės matricos (kolageno) gamyba, kaupimasis bei autoimuniniai sutrikimai. Šie mechanizmai taip pat laikomi esminiais SS patologinėje. Dėl klinikinių ir imunologinių panašumų tarp šių dviejų ligų kilo daugybė teorijų apie jų galimą tarpusavio ryšį. Atsižvelgiant į šią galimą sąsają, dauguma LS patologinės teorijų yra grindžiamos SS tyrimais (4).

Dažniausiai įvardijami pagrindiniai patogenezės mechanizmai yra endotelio disfunkcija, imuninės sistemos disreguliacija ir per didelę kolageno sintezę (2,4). Pastaraisiais metais moksliniai tyrimai, susiję su SS, padėjo geriau suprasti šiuos pagrindinius patogenetinius procesus bei jų tarpusavio sąsajas (4). Endotelinė disfunkcija, gerai žinoma SS kontekste, pasireiškia *Raynaud* fenomenu bei kapiliaroskopiniais pakitimais nago guolio srityje. LS atveju toks aiškus klinikinio ir patologinio ryšio patvirtinimas dar nenustatytas. Vis dėlto, aktyviuose sklerodermos pažeidimuose, stebima pericitų hiperplazija kapiliarų ir venulių sienelėse bei padidėjęs kapiliarų tankis, kas leidžia įtarti ir šios patologijos dalyvavimą ligos mechanizmuose (4). Imuninės sistemos disreguliacija laikoma vienu svarbiausių sklerodermos patogenezės elementų. Tai patvirtina autoantikūnų radimas dalies pacientų tyrimuose bei padidėjęs kitų autoimuninių ligų dažnis sergantiems bei pirmos eilės giminaičių tarpe. Didelės apimties genetiniai tyrimai parodė, kad sklerodermai būdingas tam tikrų HLA I ir II klasės alelių dažnis. Stipriausia sąsaja su skleroderma nustatyta HLA II klasės aleliui DRB104:04 ir I klasės aleliui HLA-B37. Lyginant sklerodermos grupės rizikos alelius su kitų autoimuninių ligų aleliais, tik vienas alelis sutapo su sisteminės sklerozės profiliu, tačiau dauguma kitų alelių buvo būdingi kitoms autoimuninėms ligoms, tokioms kaip reumatoidinis artritas (4,5).

Manoma, kad LS patogenezėje esminį vaidmenį atlieka T helper (Th) ląstelių – Th1, Th2 ir Th17 – subpopuliacijų disbalansas: ligos pradžioje vyrauja Th1 ir Th17 atsakas, susijęs su uždegiminiu procesu, o vėlyvoje stadijoje dominuoja Th2 ląstelės, skatinančios fibrozę (4,10). Pacientų, sergančių LS, periferiniame kraujyje nustatytas reikšmingas Th1 ir Th17 citokinių bei jų chemokinių (CXCL9, CXCL10, CXCL11) padidėjimas, o CXCL9 ir CXCL10 koncentracijos koreliavo su klinikiniais ligos aktyvumo rodikliais (5). Taip pat įrodyta, kad TNF- α , priklausantis tiek Th1, tiek Th17 atsako linijoms, koncentracija yra padidėjusi aktyvios ligos stadijos metu, palyginti su remisijos būseną (4).

Kai kurie autoriai išskiria papildomą patogenezės mechanizmą, susijusį su vienpusę rostralinio nervinio vamzdelio malformacija bei ipsilateraliniu galvos smegenų parenchimos pažeidimu, sukeliančiu neurokutaninį sindromą, kai pažeidimai dėstosi pagal *Blaschko* linijas ir yra lokalizuoti veido srityje (2).

Vienu svarbiausių fibrozės mediatoriumi laikomas transformuojantis augimo faktorius beta vienas (TGF- β 1), kuris skatina įvairių kolageno tipų sintezę, slopina kolageno irimą ir palaiko jungiamojo audinio perteklių. Sisteminės sklerodermos tyrimai leidžia manyti, kad TGF- β signalizaciją gali aktyvuoti TLR sistema, į kurią įsijungia tokie endogeniniai ligandai kaip mitochondrijų DNR, fibronektinas ar tenaskinas C. Tai rodo, jog įgimto imuniteto komponentai gali būti tiesiogiai susiję su fibrogenezės mechanizmais. Nors šių procesų reikšmė sklerodermos atveju nėra galutinai patvirtinta, tam tikri duomenys, pavyzdžiui, padidėjęs tenaskino C kiekis odos pažeidimų vietose, leidžia manyti, jog ir čia gali būti svarbus įgimtos imuninės sistemos indėlis (4).

Epigenetika.

Mažas autoimuninių ligų sutapimo dažnis tarp monozygotinių dvynių rodo, kad genetiniai veiksniai negali pilnai paaiškinti ligos išsivystymo, vis didesnę dėmesį įgauna epigenetiniai mechanizmai. Epigenetinių tyrimų pradžia sklerodermos kontekste siejama su 2013 m., kai pirmą kartą nustatyta let-7a miRNR raiškos sumažėjimas sklerodermos pažeistame audinyje ir cirkuliacijoje (4).

Dvynių tyrimuose LS sergamumo atitikimas siekia tik 4,7 proc., o pirmos eilės giminaičių tarpe – 1,6 proc. (2). Šiuo atžvilgiu reikšmę gali turėti epigenetiniai mechanizmai, ypač mikroRNR (miR) veikla: nustatyta, kad sklerodermos odos mėginiuose ir kraujyje sumažėjęs miR-let-7a kiekis. Be to, miR-155 padidėjimas siejamas su padidėjusiu fibroblastų aktyvumu, kolageno kaupimu ir odos sustorėjimu, o šių molekulių blokada eksperimentiniuose modeliuose sumažina fibrozę (4). Šie duomenys rodo, kad epigenetiniai veiksniai gali turėti reikšmingą įtaką LS patogenezei, tolimesni tyrimai šioje srityje padėtų geriau suprasti ligos mechanizmus, įvertinti epigenetikos svarbą patogenezėje bei atrasti naujus terapinius taikinius.

2.3. Klasifikacija

Literatūros šaltiniuose klasifikacija aprašoma skirtingai ir nėra vieninga – skirtingi šaltiniai remiasi skirtingais klinikiniais kriterijais (3,4). Įvairių klasifikacijų atsiradimą lėmė plati LS klinikinė raiška. Pirmiausia buvo naudojama Mayo klinikos Peterson ir kt. klasifikacija, kurioje LS skirstoma į penkias pagrindines formas:

- plokštelinė skleroderma (angl. *Plaque morphea*),
- pūslinė skleroderma (angl. *Bullous morphea*),
- gilioji skleroderma (angl. *Deep morphea*),
- generalizuota skleroderma (angl. *Generalized morphea*),
- linijinė skleroderma (angl. *Linear scleroderma*) (2,11).

2004 m. Europos vaikų reumatologų draugijos (angl. *Paediatric Rheumatology European Society*) darbo grupė pateikė naują JLS klasifikacijos siūlymą ir 2006 m. publikavo tyrimą, kuriame pabrėžta būtinybė oficialiai įtraukti mišrios sklerodermos sąvoką. Klasifikacija išskyrė šiuos tipus:

- plokštelinė (angl. *circumscribed*) skleroderma (priskirtos, pagal ankstesnę klasifikaciją buvusios atskiros, plokštelinė, gilioji ir linijinė sklerodermos formos),
- pansklerotinė skleroderma,
- generalizuota skleroderma,
- mišri skleroderma.

Šis klasifikavimo principas žinomas kaip Padua kriterijai (12).

2017 m. Europos dermatologų forumas pasiūlė atnaujintą klasifikaciją, kurioje pateiktas skirstymas:

- ribota skleroderma (dar vadinama plokštelinė klasikinė skleroderma, guttate skleroderma, paviršinė idiopatinė atrofoderma),
- generalizuota skleroderma (dar vadinama pansklerotinė skleroderma),
- linijinė skleroderma (galūnių skleroderma, "en coup de sabre" (ECDS) ir PVH),
- gilioji skleroderma,
- mišrioji skleroderma (apima kelių potipių derinį, dažniausiai linijinės ir ribotos formos arba linijinės ir generalizuotos formos kombinacija),
- eozinofilinis fascitas.

Ši klasifikacija leidžia struktūrizuotai įvertinti klinikines išraiškas ir taikyti individualų gydymą (13).

Smriti Prasad ir kt. atliktame didelės apimties retrospektyviame tyrime buvo lyginamos Peterson, Padua ir Europos dermatologų forumo LS klasifikacijos. Tyrime dalyvavo 944 respondentai, iš kurių net 95 proc. (900 pacientų) buvo sėkmingai priskirti LS potypiui, taikant Padua kriterijus. Atitinkamai: 56 proc. - pagal Peterson kriterijus ir 52 proc. - pagal Europos dermatologų forumo klasifikaciją. Pateikta išvada: norint užtikrinti vieningą klasifikavimo sistemą, būtinos konsensusu paremtos tarptautinės iniciatyvos (14).

Naujausios tarptautinės rekomendacijos (Wollina et al., 2023) siūlo taikyti labiau struktūrizuotą klasifikaciją, kurioje LS suskirstyta į keturis pagrindinius tipus pagal pažeidimo vietą, kurių kiekvienas turi atskirai išskiriamus potipius:

1. Ribotasis tipas:
 - 1.1. Plokštelinė skleroderma.
 - 1.2. Guttate skleroderma (dar vadinama lašine skleroderma).
 - 1.3. Atrophodermia (atrofinė dermopatija) Pierini–Pasini skleroderma.
 - 1.4. Gilioji skleroderma.
2. Generalizuotasis tipas:
 - 2.1. Bent trijų anatominių sričių skleroderma.
 - 2.2. Pansklerotinė skleroderma.
3. Linijinis tipas:
 - 3.1. Linijinė LS.
 - 3.2. ECDS (dar vadinama „kardo kirčio“).
 - 3.3. PVH (dar vadinama Parry–Romberg sindromu).
 - 3.4. Eozinofilinis fascitas (dar vadinama Šulmano sindromu).

4. Mišrusis tipas. Vienu metu pasireiškiantys keli skirtingi potipiai (3).

Ši naujausia klasifikacija leidžia geriau įvertinti kliniką, pažeidimo gylį ir funkcines pasekmes, yra laikoma tinkamesne diagnostikos ir gydymo planavimo tikslais (3). Ji atspindi skirtingą kiekvieno potipio klinikinę eigą. Ribotojo varianto atveju, maždaug 50 proc. pacientų registruojama regresija po apytiksliai 2,5 metų. Priešingai, generalizuotasis ir linijinis potipiai pasižymi ilgesne vidutine trukme – apie 5,5 metų. Tačiau tai nėra pagrindinis kriterijus, kadangi antriniai pakitimai, tokie kaip hiperpigmentacija, depigmentacija, kontraktūros ir atrofiniai pokyčiai, dažniausiai regresuoja menkai ir/ar labai lėtai. Skirtingų potipių pasireiškimo dažnumo modeliai priklauso nuo amžiaus – vaikystėje žymiai dažniau nustatomas linijinis potipis. Būtent vaikams dažnai stebimas kelių potipių derinys, pavyzdžiui, linijinio kartu su ribotojo tipo skleroderma (3).

2.4. Lokalios sklerodermos tipai

Ribotasis LS tipas.

Plokštelinė skleroderma – dažniausia LS forma, ypač suaugusiųjų populiacijoje (2,3). Būdingi pažeidimų lokalizacijos taškai: liemuo, ypač pokrūtininė sritis, bei pereinamoji zona tarp klubų ir kirkšnių (3,4), gali apimti vieną ar kelias anatomines sritis (2). Būdinga: aiškiai apribotas, dažniausiai tik dermą pažeidžiantis odos sukietėjimas. Dažnai ribotos, apvalios arba ovalios formos pažeidimai (2,3) ankstyvose ligos stadijose gali būti eriteminiai, vėliau - centrinėje dalyje progresyviai kietėti, įgyti balkšvą ar dramblio kaulo spalvą. Aktyviems pažeidimams būdingas aplink fibrotinį centrą esantis alyvinės spalvos žiedinis kraštas. Ligai progresuojant, sklerotiniai pažeidimai dažnai suminkštėja, kartais tampa atrofiniai ir gali įgyti hipo- arba hiperpigmentaciją. Priklausomai nuo fibrozės lokalizacijos, liga gali lemti plaukų ir odos priedų netekimą pažeistoje srityje (3).

Lašinė skleroderma pasižymi daugiausiai liemens srityje išplitusiais gelsvai balkšvos spalvos, blizgiu paviršiumi, mažais (<1 cm) sklerotiniais pažeidimais. Klinikinis aktyvumas apibrėžiamas „alyvinės spalvos žiedo formos bėrimu“. Pradžioje pažeidimai gali pasireikšti tik kaip eriteminės dėmės.

Atrophoderma Pierini–Pasini skleroderma gali būti laikoma ankstyva ar nepilnai išsivysčiusia lašinės sklerodermos forma. Klinikinis šio potipio vaizdas, dažnai pasireiškiantis vaikystėje, pasižymi: simetriškais pažeidimais liemens srityje, kurių skersmuo mažesnis nei 1 cm, kartais eriteminiais, sukeliant odos įdubimą dėl jungiamojo audinio nykimo. Histologiškai šis potipis atitinka vėlyvąjį atrofinį LS etapą (3).

Gilioji skleroderma – rečiausia ribotojo tipo variacija tiek suaugusiųjų, tiek pediatrijoje populiacijose (4), sudaranti mažiau nei 1 proc. visų atvejų. Šio potipio fibrocinis procesas vystosi gilesniuose jungiamojo audinio sluoksniuose – poodiniame riebaliniame audinyje, fascijose ar po

jomis esančiuose raumenyse (3). Pažeistos srities oda gali būti normali, atrofiška arba sukiėtėjusi, tačiau beveik visada įdubusi arba tvirtai prisitvirtinusi prie gilesnių audinių (2). Pažeidimai dažniausiai vienpusiai arba išsidėstę simetriškai, vyrauja galūnių bei viršutinėje liemens srityje, netoli stuburo. Gali pasireikšti ir vaikystėje, kai kuriais atvejais gali atsirasti be ankstesnės uždegiminės reakcijos, odos spalvos pokyčių ar sklerozės, skirtingai nuo kitų sklerodermos formų (2,3). Paprastai ši forma besimptomė ir nėra susijusi su vidaus organų pažeidimu. Kai kurie autoriai teigia, kad PVH gali būti laikoma giliosios sklerodermos variantu. Aprašyti pavieniai atvejai ar panašūs odos pažeidimai, atsiradę po vakcinacijos arba po vitamino K intramuskulinės injekcijos (2).

Generalizuotasis LS tipas.

Mayo klinikos klasifikacijoje, generalizuota skleroderma apibrėžiama kaip daugiau nei keturių pažeidimų, kurių kiekvieno skersmuo didesnis nei 3 cm, buvimas bent dviejose iš septynių kūno sričių: galvos ir kaklo, dešinėsios viršutinės galūnės, kairiosios viršutinės galūnės, dešinėsios apatinės galūnės, kairiosios apatinės galūnės, priekinės liemens dalies ar užpakalinės liemens dalies (2). Naujesnėse klasifikacijose generalizuotas tipas apibrėžiamas kaip pažeidimas bent trijose anatinėse kūno srityse, nenurodant konkretaus plokštelių skaičiaus ar dydžio. Klinikinėje praktikoje ši forma dažniausiai apima liemenį, šlaunis bei juosmens–kryžkaulio sritį. Pažeidimai dažnai pasireiškia simetriškai, gali susilieti į didesnius židinius ir būti skirtingose ligos stadijose – nuo aktyvių iki regresuojančių (3). Dažnesnis suaugusiųjų populiacijoje (4) ir moterims, o fizinis aktyvumas kartais įvardijamas kaip galimas provokuojantis veiksnys. Pažeistos vietos gali būti tiek uždegiminės, pigmentuotos, neaiškių ribų, sustorėjusios, kartais prisitvirtinusios prie gilesnių audinių, įskaitant fasciją ir raumenis. Sklerozės progresavimas yra laipsniškas, bet gana greitas – per kelis mėnesius. Ūminio uždegimo požymiai, tokie kaip edema ar eritema, gali būti neryškūs arba visai nepasireikšti (2).

Pansklerotinė skleroderma - ypatingas ir itin retas generalizuotos LS potipis. Tai sunki ligos forma, kuriai būdingi linijinio tipo, išplitę LS odos pažeidimai ir itin menka fibrozės regresijos tendencija. Būtinasis požymis – eksrakutaninis pažeidimas, gretimų struktūrų įtraukimas, pvz., fascijų, raumenų ar kaulų pažeidimas. Liga dažnai sukelia sunkias sąnarių kontraktūras, žaizdų gijimo komplikacijas ir kartais net išplitusias opas (3). Būdingas beveik viso kūno odos įsitraukimas, dažniausiai nepažeidžiant rankų ir kojų pirštų. Progresuoja lėtai, neretai diagnozuojama pavėluotai (15).

Literatūroje generalizuota ir gilioji morfėja kartais vartojamos kaip sinonimai, nes abiem atvejais sklerotiniai pokyčiai apima ne tik giliają dermą ir poodinį riebalinį audinį, bet ir fasciją bei paviršinius raumenis. Sąvoka „generalizuota skleroderma“ labiau apibūdina pažeidimų išplitimą, tuo

tarpu „gilioji skleroderma“ pabrėžia histopatologinius radinius – fascijos, paviršinių raumenų, poodžio ir giliosios dermos įtraukimą į procesą (2).

Generalizuota skleroderma skiriasi nuo sisteminės sklerozės. Nors gali būti pažeidžiami pirštai, dažniausiai ant jų nebūna opų, falangų rezorbcijos, nagų volelio kapiliarinių pokyčių ar Reino fenomeno, būdingų sisteminėi sklerozei. Veido oda paprastai lieka nepažeista. Tačiau dažnos lenkiamosios sąnarių kontraktūros bei raumenų ir sąnarių pažeidimo simptomai. Kartais gali pasireikšti plaučių, stemplės, inkstų ar širdies funkcijos sutrikimai (2).

Linijinis LS tipas.

Linijinė LS - viena dažniausių formų vaikystėje ir paauglystėje, diagnozuojama net 40–70 proc. vaikų, sergančių šia liga, o apie 67 proc. atvejų nustatoma iki 18 metų amžiaus. Nors vaikai serga dažniau nei suaugusieji, liga pasitaiko abiejų lyčių asmenims vienodai dažnai (2,4). Būdinga viena ar kelios linijinės, juostinės ar sistemingai išsidėsčiusios odos induracijos juostos, dažniausiai vienpusiai galūnių, veido ar skalpo srityje. Šios juostos neretai seka *Blaschko* linijas, progresuojant gali apimti gilesnius audinius (poodinį riebalinį audinį, raumenis ir kaulus), sukeldamos augimo sutrikimus, kontraktūras ar ankilozę (2,3). Daugumai pacientų ligos eina būna vienpusė (4). Pradžioje lengvesnės formos pažeidimai gali būti nedideli, su minimalia pigmentacija, gali sugyti palikdami hiperpigmentacijos žymes, tačiau uždegiminėje fazėje susidaro kieti, sklerozuojantys ruožai, kurie, kirsdami sąnarius, gali lemti reikšmingą judėjimo apribojimą (3). Dažnu atveju stebima ir raumenų bei kaulų atrofija pažeistose vietose (2,3). Maždaug pusė pacientų, sergančių linijine skleroderma, taip pat turi plokštelinės sklerodermos pažeidimų, o mišrios formos (pavyzdžiui, veido lokali skleroderma kartu su linijine ar plokšteline forma kitose kūno vietose) dažnesnės vaikams nei suaugusiesiems. Vaikystėje prasidėjusi liga dažniausiai trunka dvigubai ilgiau, dažniau kartojasi paūmėjimai ir stebima lėtinė aktyvi eiga (3,4).

ECDS – retas, kliniškai išskirtinis potipis, pirmą kartą aprašytas Addisono 1854 m. Būdinga: lėtai progresuojanti eiga, dažniausiai pažeidžianti vieną veido pusę, tačiau retais atvejais gali būti dvišalė. Dažniausiai pažeidimas išsidėsto frontoparietaliai, paramedialiai nuo antakio iki plaukuotosios galvos dalies, sudarydamas įdubusią, randinę vagą, kurios lokalizacija ir forma primena kardo kirtį. Vaga dažnai plinta į galvos odą, sukeldama linijinę alopeciją, o kai kuriais atvejais tęsiasi iki nosies srities, viršutinės lūpos ir net dantenų (2,3,16). Pažeidimas dažniausiai prasideda vietiniu sustingimu ir audinių retrakcija, gali būti stebima ir ipsilateralinė liežuvio atrofija, dėl kurios atsiranda dantų tarpai, pakitusi jų kryptis, o įsitraukus apatiniam žandikauliui ir kaukolės kaulams – formuojasi netinkamas sąkandis, dantų šaknų atrofija ir uždelstas dantų išdygimas (2). Šis potipis dažniau pasireiškia vaikams ir moterims (16); moterų ir vyrų sergamumo santykis siekia 2:1-3:1 (17). Dažnesnis ligos pasireiškimas stebimas menarchės laikotarpiu, o vidutinis ligos pradžios

amžius – apie 13 metų. Odos pažeidimų aktyvioji fazė paprastai trunka 2–5 metus, tačiau, kai kuriais atvejais, gali pereiti į lėtinę eigą su atkryčiais (2). Ši forma neretai susijusi su centrinės nervų sistemos pažeidimu ir gali lemti pasikartojančius galvos skausmus, traukulius, veido parestezę (3,16). Vaikams dažniau stebimi ekstrakutaniniai pažeidimai, ypač ortopediniai, neurologiniai ar oftalmologiniai, būtinas tarpdisciplininis pacientų vertinimas ir stebėjimas (2,4).

PVH – reta, pirmą kartą aprašyta Parry 1825 m. ir Rombergo 1846 m., lėtai progresuojanti liga, kuriai būdinga vienpusė poodinio audinio, raumenų ir po jais esančių kaulinių struktūrų atrofija. Dažniausiai pažeidžiami vienas ar keli trišakio nervo dermatomai, ypač skruosto, periorbitalinėje ar žandikaulio srityse (2). Dažniausiai prasideda vaikystėje ar paauglystėje – tarp pirmojo ir antrojo gyvenimo dešimtmečio – ir progresuoja palaipsniui keletą metų (vidutiniškai nuo 2 iki 20 metų), o vėliau dažniausiai stabilizuojasi (2,3,16). Moterų ir vyrų sergamumo santykis siekia 3:1 (17). Klinikinei eigai būdingas poodinio riebalinio audinio, raumenų ir po jais esančių kaulinių struktūrų atrofijos vystymasis, tačiau daugeliu atveju nėra pastebima ryški odos uždegiminė reakcija, odos sukietėjimas ar fibrozės požymiai, kas skiria šią būklę nuo kitų LS potipių (2,3,17). Kai kuriais atvejais ligos pradžioje gali pasireikšti lengva dermos induracija ar odos spalvos pokyčiais – depigmentacija, hiperpigmentacija (2,17). Dažniausiai pažeidžiama sritis po akimi, tačiau procesas gali apimti ir liežuvį ar apatinius žandikaulio kaulus, sukeldamas dantų šaknų atrofiją, sąkandžio pakitimus, netaisyklingą dantų išdygimą bei pastebimą veido asimetriją (2,3).

PVH glaudžiai susijusi su ECDS. Šios dvi būklės dažnai pasireiškia kartu – apie 20–40 proc. atvejų – ir jų diferencinė diagnostika gali būti sudėtinga dėl klinikinio panašumo, tačiau PVH, bet kuriame jos eigos etape, dažniausiai nepasižymi odos skleroze (2,3,16). Nors PVH dažniausiai nepasireiškia dermos ar hipodermos skleroze, kai kurie autoriai yra aprašę atvejus, kai ECDS transformavosi į PVH. Manoma, kad paciento amžius diagnozės metu gali būti reikšmingas diferencijuojant šias dvi būkles (2). Dalis autorių PVH ir ECDS priskiria to paties ligų spektro tipui. Pavyzdžiui, Wartenberg teigė, kad ECDS yra PVH forma, o Wolf ir Ehrenclou PVH laikė ne atskira liga, o sindromu, galinčiu išsivystyti dėl linijinės sklerodermos (2). PVH atvejais histologiškai stebimas reikšmingas poodinio riebalinio audinio nykimas, sumažėjęs odos priedų skaičius, o ECDS labiau būdingas ryškus kolageno kaupimasis, dermos ir hipodermos sklerozė, odos priedų atrofija bei mononuklearinių ląstelių infiltracija (16), tačiau histopatologiniai kriterijai, leidžiantys aiškiai atskirti PVH nuo linijinės sklerodermos, šiuo metu nėra nustatyti (2).

PVH, kaip ir linijinė skleroderma, gali prasidėti kaip paviršinis procesas, vėliau apimantis gilesnius audinius, arba nuo pat pradžių pasireikšti poodinio audinio ir gilesnių struktūrų įsitraukimu. PVH sunkesni atvejai dažniau būna susiję su centrinės nervų sistemos pažeidimu, ypač kai liga prasideda ankstyvame amžiuje arba jei prieš pažeidimo atsiradimą buvo patirta lokali trauma (2,3). Iki 40 proc. pacientų, sergančių PVH, taip pat turi LS būdingų pokyčių už veido ribų (2).

Eozinofilinio fascito klinikinei išraiškai būdinga ligos pradžia dažniausiai pasireiškianti ūmiu arba poūmiu edemos ir eritemos atsiradimu. Ligai progresuojant, pradinė edema palaipsniui pereina į vadinamąjį „apelsino žievelės“ (*peau d'orange*) odos vaizdą, atspindi prasidėjusią gilesnių audinių sklerozę (4). Vystosi progresuojanti galūnių (proksimalinių ir/ar distalinių) fascijų ir poodinių pertvarų fibrozė, lydima odos retrakcijos, neigiamo veninio ženklo (angl. *groove sign*) ir „čiužinio“ fenomeno. Šios apraiškos atsiranda dėl giliojo fibrozės proceso fascijose ir poodinėse pertvarose. Liga neretai išsivysto po traumos, o ankstyvosiose stadijose nustatoma eozinofilija kraujyje ir audiniuose (3). Paprastai pažeidžiamos galūnės, pažeidimas yra simetriškas, tačiau dažniausiai neapima plaštakų ir pėdų. Esant išplitusiai ligai, aprašomas ir kaklo bei liemens audinių įsitraukimas. Odos pažeidimą dažnai lydi ir sisteminiai simptomai, tokie kaip svorio kritimas, mialgija bei astenija (4).

Mišrus tipas.

Nedidelei daliai pacientų išsivysto LS odos pažeidimai, kuriuos galima priskirti keliems skirtingiems šios ligos potipiems. Ši klinikinė įvairovė ypač būdinga vaikystėje prasidėjusiai ligos formai, kai dažniausiai pastebima linijinės sklerodermos kombinacija su plokšteline skleroderma arba linijinės formos derinys su generalizuota forma. Tokie mišrios eigos atvejai parodo LS fenotipinį spektrą ir pagrindžia būtinybę atidžiai vertinti kiekvieną atvejį individualiai – ne tik pagal klinikinį vaizdą, bet ir atsižvelgiant į gretutinius pažeidimus bei ligos eigą (3).

2.5. Ekstrakutaninės manifestacijos ir simptomai

Ekstrakutaniniai pažeidimai, sergant LS, ilgą laiką buvo laikomi retu reiškiniu, tačiau yra duomenų, kad ekstrakutaninis įsitraukimas nustatomas iki 22 proc. JLS sergančių pacientų, o kelių sistemų pažeidimas pasitaiko iki 4 proc. atvejų (18). Dažniausiai sisteminės apraiškos atsiranda per kelis mėnesius nuo odos pažeidimo pradžios, nors ne visada koreliuoja su ligos aktyvumu ar eiga (2). Aprašomi šie ekstrakutaniniai pažeidimai: artritas ir kiti sąnarių judrumo apribojimai; kontraktūros lemiančios eisenos sutrikimus; miozitas; akių pažeidimai; neurologiniai sutrikimai; lokalizuotas plaukų slinkimas pažeistoje vietoje; Reino fenomenas; fascijų ar raumenų pažeidimas; gastroezofaginio reflukso liga; ezofagitas (diagnozuotas atliekant viršutinės virškinamojo trakto endoskopiją); nenormalus plaučių funkcijos tyrimo rezultatas; restriktinė plaučių liga; kosulys ar dusulys; specifiniai kompiuterinės tomografijos (KT) ar rentgenologiniai plaučių pakitimai; vaskulitas; aritmijos; gilus krūtų audinio pažeidimas ir kiti pokyčiai. Dantų pažeidimas gali pasireikšti iki 50proc. sergančiųjų ir pokyčiai dažnai pasireiškia sergant linijine skleroderma ir PVH, o tai gali

lemti netinkamą sąkandį, liežuvio ir dantų šaknų atrofiją, malokliuziją (2,10). 20 – 70 proc. pacientų vystosi artritas, traukuliai, uveitas ir kt. (2,10).

Tyrimų duomenimis, dažniausiai ekstrakutaniniai pažeidimai apima sąnarių ir neurologinius sutrikimus, akių ir neurologinius sutrikimus bei Reino fenomeno ir sąnarių patologijos sąveiką (2).

LS taip pat gali būti susijusi su kitomis dermatologinėmis ligomis, tokiomis kaip kerpligė, baltmė ir židininė alopecija (2).

Didesnis nei vieno ekstrakutaninio pažeidimo nustatymas neatrodo esąs reikšmingas sisteminės sklerozės vystymosi rizikos veiksnys. Linijinės sklerodermos progresavimo į SS dažnis siekia apie 0,9–1,3 proc. Vis dėlto pacientams, kuriems nustatytas ekstrakutaninis pažeidimas, liga dažniausiai būna agresyvesnė, pasižymi sisteminiu uždegimu ir dažniau reikalauja gydymo imunosupresiniais vaistais. Šiai pacientų grupei kitų organų įtraukimas ir pažeidimas yra lengvesnis nei sisteminės sklerozės atveju ir nekelia tiesioginio pavojaus gyvybei (2).

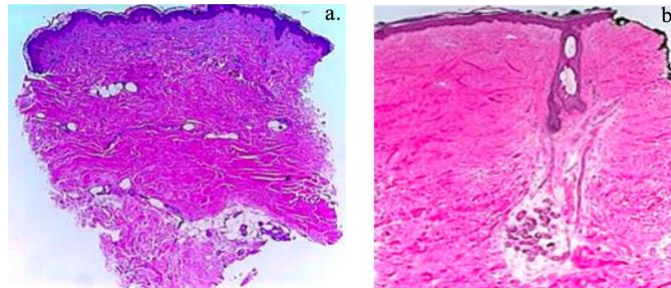
Vertinant bendrai, kuo didesnis skleroderminio proceso išplitimas ir gylis, tuo didesnė tikimybė, kad bus nustatytos susijusios vidaus organų anomalijos. Tokie pažeidimai ypač būdingi linijinei sklerodermai, generalizuotai sklerodermai ir giliai sklerodermai (2). Ekstrakutaniniai pažeidimai, įskaitant giliųjų audinių pažeidimus (raumenų, fascijų, sąnarių kontraktūras), nors ir laikomi ligos sunkumo žymenimis, nėra susiję su padidėjusia atkryčio rizika, o atvirkščiai – gali būti susiję su mažesne atkryčio tikimybe po remisijos pasiekimo. Tai gali būti paaiškinama intensyvesne šių pacientų gydymo taktika (19).

2.6. Histopatologiniai pakitimai

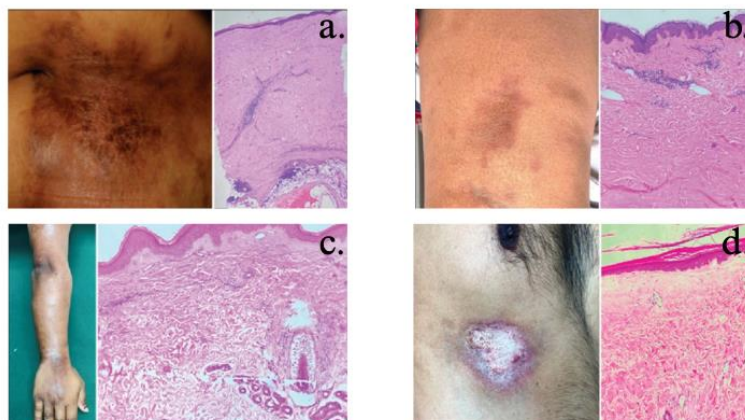
Histopatologiniai pokyčiai, sergant LS, ir jų klinikiniai atitikmenys yra nepakankamai aprašyti mokslinėje literatūroje. Vis dėlto, odos biopsijos duomenys gali būti lengvai prieinamas ir naudingas įrankis diagnozei nustatyti, pacientų būklės vertinimui, ligos aktyvumui bei gyliui įvertinti, ypač kai klinikinis vertinimas nėra aiškus. Biopsija gali suteikti papildomos informacijos apie uždegimo buvimą ar pažeidimo gylį (1). Rekomenduojama atlikti diagnostinę odos biopsiją ir tais atvejais, kai sklerodermos klinikinis vaizdas nėra aiškus, o vaizdiniai tyrimai, tokie kaip ultragarsinis tyrimas (UG) ar MRT neprieinami. Siekiant užtikrinti optimalų klinikinį ir pataloginį koreliavimą, patologui turėtų būti aiškiai nurodyta biopsijos vietos klinikinė charakteristika – ar mėginys paimtas iš uždegiminio pažeidimo krašto, ar iš sklerozės centro (1,3,4).

Histopatologiniai pokyčiai priklauso nuo ligos stadijos bei audinių pažeidimo gylio. Daugeliu atvejų morfologiniai pakitimai ryškiausi dermos ir poodinio audinio sandūroje, norint atlikti diagnostikai tinkamą odos biopsiją, mėginys privalo apimti ir poodinį riebalinį audinį (2).

Histopatologiniame tyrime, kurį atliko *V. D. Walker* su bendraautorais analizuodami LS nustatė sklerozės pobūdį ir pažeidimų išsidėstymą biopsijose (5 pav.), daugumoje biopsijos mėginių buvo nustatytas lengvas (47 proc.) arba vidutinio sunkumo (34 proc.) uždegimas, kuris buvo tolygiai pasiskirstęs tarp visų potipių. Kai buvo aptinkamas uždegimas, limfocitai sudarė vyraujančią ląstelių populiaciją (91 proc.), o plazmocitai buvo antras pagal dažnumą tipas (75 proc.). 21 proc. mėginių buvo nustatyta eozinofilų. Uždegiminės ląstelės buvo randamos paviršinėje ir giluminėje perivaskulinėje dermoje (atitinkamai 97 proc. ir 90 proc.), dermos ir poodžio sandūroje (64 proc.) bei periadneksinėse srityse (65 proc.) (1). Naujame H. Pathave ir kt. tyrime nustatyta, kad dažniausiai pasitaikė pilną odos storį apimanti (angl. „*full-thickness*“), rečiau – gilioji (angl. „*bottom-heavy*“) ir paviršinė (angl. „*top-heavy*“) LS bei aprašyti biopsijose stebimi pokyčiai (6 pav.). Uždegiminis infiltratas buvo stebimas visuose atvejuose: lengvas – 50 proc., vidutinis – 22,2 proc., sunkus – 27,8 proc. Dominuojančios ląstelės buvo limfocitai (100 proc.), plazmocitai (72,2 proc.) ir eozinofilai (44,4 proc.) (20).



5 pav. (a) Paviršinė (angl. „*top-heavy*“) LS. Vidutinė – sunki sklerozė ryški papilinėje ir paviršinėje retikulinėje dermoje, tuo tarpu vidurinė ir gilioji dermos dalys išlieka santykinai nepažeistos. (b) Gilioji (angl. „*bottom-heavy*“) LS. Vidutinė – sunki sklerozė ryški vidurinėje ir giluminėje dermoje, o paviršinė bei papilinė dermos dalys išlieka santykinai nepažeistos (adaptuota pagal *V. D. Walker* ir kt. (1)).



6 pav. (a) sustorėję, homogeniški, kompaktiškai išsidėstę kolageno pluoštai viršutinėje ir giluminėje dermoje, apimantys dalį poodinio riebalinio audinio; atrofiškas plokščiasis epidermis su

ženkliai sumažėjusiu odos priedų skaičiumi; (b) sustorėję kolageno pluoštai giluminėje dermoje su perivaskuliniu uždeiminiu infiltratu viršutinėje dermoje; (c) sustorėję, homogeniški kolageno pluoštai su perivaskuliniu uždeiminiu infiltratu viršutinėje dermoje ir ženkliai sumažėjusiu odos priedų skaičiumi; papilinė derma nepakitusi; (d) edemiška, mažai ląstelių turinti papilinė derma, suplokštėjęs epidermis, hiperkeratozė ir sustorėję, kompaktiški kolageno pluoštai vidurinėje ir giluminėje dermoje, sumažėjęs odos priedų kiekis (adaptuota pagal H. Pathave ir kt. (20).

Ankstyvoje, uždegiminėje stadijoje, kuri dažnai kliniškai pasireiškia eritema, histologiniai požymiai nėra specifiniai, galutinę diagnozę nustatyti sudėtinga. Šiame etape gali būti stebimas tankesnis, homogenizuotas, šiek tiek labiau eozinofilinis kolagenas, ypač aplink kraujagysles ir odos priedus. Limfohistiocitinis infiltratas su fibroblastais dažniausiai išsidėsto perivaskuliariai ir aplink odos priedus, tuo pat metu stebima riebalinio sluoksnio redukcija ar išnykimas. Naujos kolageno skaidulos gali skverbtis į poodinį riebalinį audinį, jas dažnai lydi uždegiminis infiltratas (2). Kraujagyslės tiek dermoje, tiek poodyje gali rodyti endotelio paburkimą ir susiaurėjusį spindį (2,4). Atitinkamai, aktyvių pažeidimų metu stebima padidėjusi angiogenezė, dėl kurios išsivysto eritema bei padidėja kraujotaka, palyginti su aplinkine sveika oda, o neaktyvūs pažeidimai paprastai pasižymi mažesne perfuzija (21). Toks uždegiminis infiltratas, lokalizuotas perivaskuliariai ir aplink nervus esančiuose odos regionuose su neurovaskulinių pluoštų ir limfocitų sąveika literatūroje apibūdinamas kaip limfocitinis neurovaskulitas (5).

Kai buvo stebima apatinės dermos arba viso storio sklerozė, uždegiminės ląstelės dažnai buvo randamos būtent dermos – poodžio sandūroje (67,2 proc.). Uždegimas ir sklerozė buvo nustatyti 46,2 proc. atvejų (1). Taip pat stebėtas ir poodinio audinio įsitraukimas, dažniausiai pasireiškiantis panikulitu (20).

Ligai progresuojant, dominuoja sklerotiniai pakitimai, o uždegimas mažėja. Dermoje stebima ryški fibrozė, kuri palaipsniui pakeičia poodinį riebalų sluoksnį, tuomet galima tikslesnė histologinė diagnostika. Kolagenas tampa tankus, homogenizuotas, eozinofilinis ir sklerotinis, uždegiminių ląstelių infiltracija šioje stadijoje beveik nestebima. Progresuojant ligai, odos priedai atrofuojasi ir ilgainiui gali būti visiškai pakeisti fibroziniu audiniu. Hipodermos kraujagyslių sienelės sustorėja, o spindis reikšmingai sumažėja. Riebalinio audinio pakeitimą sklerotiniu kolagenu geriausia įvertinti lyginant su priešingos pusės sveikos odos fragmentu. Kliniškai stebimas odos įdubimas dėl poodinio riebalinio sluoksnio praradimo (2).

V. D. Walker ir bendraautorių atliktame tyrime nustatyta, kad tam tikri histologiniai požymiai koreliuoja su sklerodermos potipiu bei pacientų įvardijamais simptomais. Pacientų įvardijami simptomai, tokie kaip skausmas ir tempimas, dažniau pasireiškė esant giliajai (angl. „bottom-heavy“) sklerozei – atitinkamai 62 proc. ir 56 proc. Tuo tarpu pacientai, kurių mėginiuose buvo paviršinė

(angl. „*top-heavy*“) sklerozė, rečiau skundėsi skausmu (25 proc.) ar įtempimu (17 proc.). Tai leidžia manyti, kad sklerozės gylis, labiau nei klinikinis potipis, gali prognozuoti ligos sunkumą, pažeidimų patogenezėje gali būti reikšmingas lėtinis mechaninis dirginimas. Gili sklerozė, ypač esanti perineuraliai, kai kuriais atvejais gali būti skausmo ir funkcinių sutrikimų priežastis (1). Naujausi duomenys taip pat parodė, kad niežulys ir įtempimo pojūtis dažniausiai pasireiškė esant intensyviai uždegimui, kuriame dominuoja eozinofilų ir plazmocitų infiltracija (20).

Jeigu kliniškai įtariama gilioji, generalizuota ir (arba) linijinė sklerodermos forma, dėl gilesnių audinių pažeidimo rekomenduojama atlikti ekscizinę biopsiją, apimančią poodinį riebalinį audinį (3). Gili ekscizinė biopsija, apimanti fasciją ir raumenį, laikoma diagnostiniu aukso standartu nustatant eozinofilinę fascitą (3,4). Histologiniame preparate dažniausiai stebima sustorėjusi fascija, infiltruota limfocitais, kartu su eozinofilais, plazmocitais ir makrofagais. Eozinofilų buvimas yra laikinas reiškinys ir jų gali nebūti, jei pacientas serga jau ilgą laiką ar gauna sisteminį gydymą gliukokortikoidais arba imunosupresiniais vaistais. Gana dažnai stebima ir gretutinė miozito raiška. Sustorėjusios dermos kolageno skaidulos gali rodyti kartu esančią paviršinę sklerodermą (4).

Remiantis *V. D. Walker* ir bendraautorių atliktu histopatologiniu tyrimu, plazmocitų buvimas kartu su limfocitais (aptinkami atitinkamai 91,2 proc. ir 74,7 proc. atvejų) atitinka dabartinės fibrozės patogenezės teorijas, kurios nurodo Th2 imuninės reakcijos dominavimą. Ši iškreipta adaptacinės imuninės sistemos aktyvacija, pasižyminti Th2 dominuojančiu citokinų profiliu, laikoma svarbia fibrozės mediacija ir siejama su plazminių ląstelių gaminamais antikūnais. Tai rodo, kad kai kuriems pacientams vyksta ilgalaikis uždegimas, palaikantis užsitęsusią sklerozę (1).

Sergant LS su CNS pažeidimu, smegenų biopsijose taip pat randamas lėtinis perivaskulinis limfocitinis infiltratas, intimos sustorėjimas ir kraujagyslių hialinizacija (5).

Apibendrinus, sklerozės pobūdis – o ne vien klinikinis potipis – gali būti svarbus prognozinis klinikinio sklerodermos sunkumo rodiklis. Tai taip pat galėtų paaiškinti klinikinį sklerodermos heterogeniškumą – nuo nežymaus kosmetinio defekto iki itin stipraus skausmo bei neįgalumo, net ir esant tam pačiam potypiui. Tokie rezultatai pagrindžia histologinio sklerozės pasiskirstymo modelio audiniuose ir pažeidimo vertinimo – greta klinikinio potipio ir pažeidimo lokalizacijos bei išplitimo – svarbą vertinant ligą klinikinėje praktikoje (1).

2.7. Diferencinė diagnostika

LS gali būti susijusi su kitomis autoimuninėmis ar sisteminėmis ligomis, būtina išsamiai surinkta anamnezė, klinikinis ištyrimas, siekiant nustatyti galimas gretutines ar į diferencinę diagnostiką įtrauktinas būkles. Diferencinę diagnostiką galima atlikti atsižvelgiant į klinikinius požymius bei stebimą sklerodermos potipį. Jei anamnezėje ar apžiūros metu įtariamai kiti susirgimai,

turi būti atliekamas tikslingas išplėstinis diagnostinis ištyrimas (3). Įvertinant odos pažeidimus, svarbu nepamiršti sklerodermą imituojančių būklių (angl. *scleroderma-like disorders*), kurios pasižymi skleroziniais dermos ar poodžio pakitimais, kartais apimančiais gilesnius audinius – raumenis ar kaulus. Siekiant tiksliau apibrėžti šių būklių kliniškes ir histopatologines ypatybes, jos klasifikuojamos pagal vyraujančius patogenetinius mechanizmus: uždegimines, mucinozes, genetines, vaistų sukeltas, toksines, metaboline ir paraneoplastines formas. Diferencinė diagnostika turi būti grindžiama klinikiniais, laboratoriniais ir histologiniais kriterijais, siekiant tiksliai identifikuoti patologiją (22).

Pagal stebimą klinikinį tipą/potipį:

- ankstyva uždegiminė lokalios plokštelinės sklerodermos stadija diferencijuojama nuo: *lichen sclerosus*, *erythema chronicum migrans*, odos mastocitozės, *granuloma annulare*, radiacinio dermatito, *mycosis fungoides*, vaistų sukeltos reakcijos.
- Vėlyva lokalios plokštelinės sklerodermos stadija su vyraujančia hiperpigmentacija diferencijuojama nuo: uždegiminės hiperpigmentacijos, *lichen planus actinicus*, „Café au lait“ dėmių, *erythema dyschromicum perstans*.
- Vėlyva stadija su vyraujančia atrofija diferencijuojama nuo: *acrodermatitis chronica atrophicans*, lipodistrofijos, *lichen sclerosus*, rando.
- Vėlyva stadija su vyraujančia skleroze diferencijuojama nuo: *necrobiosis lipoidica*, pretibialinės miksedemos.
- Generalizuota LS diferencijuojama nuo: sisteminės sklerozės, pseudosklerodermos, *Buschke skleroderma adultorum*, skleromiksedemos, transplantato prieš šeimininką ligos, mišrios jungiamojo audinio ligos, nefrogeninės sisteminės fibrozės.
- Linijinė LS (ECDS potipis) diferencijuojama nuo: panikulitų, progresuojančios dalinės lipodistrofijos, židininės dermalinės hipoplazijos, steroidų sukeltos atrofijos, *lupus erythematosus profundus* (3).

Pagal vyraujančius patogenetinius mechanizmus:

- uždegiminės kilmės: transplantato prieš šeimininką liga.
- Sklerodermiforminės mucinozės: skleromiksedema, *Buschke sklerodema*, nefrogeninė sisteminė fibrozė, odos amiloidozė.
- Genetinės ligos: Vernerio sindromas, Huriez sindromas, sustingusios odos sindromas (angl. *stiff-skin syndrome*), meloreostozė.
- Vaistų sukeltos: pentazocinas, bleomicinas, vitaminas K, interferonas $\beta 1a$, peplomicinas, kokainas, D-penicilaminas, vitaminas B12, uracil–tegafuras, metisergidas, gempitabinas, paklitakselis.

- Toksiškos kilmės: toksinio aliejaus sindromas, eozinofilija – mialgijos sindromas, vinilchlorido sindromas.
- Metabolinės būklės: *porfirija cutanea tarda*, cukrinis diabetas, fenilketonurija.
- Paraneoplastinės būklės: POEMS sindromas, mieloma su skleroderminiais odos pakitimais, karcinoido sindromas, sklerodermą primenantys reiškiniai esant mieloproliferacinėms eozinofilijoms (22).

Daugeliu atvejų diferenciacija tarp LS ir SS turėtų būti grindžiama vien klinikiniais požymiais: papildomi tyrimai nėra būtini, jei nėra įtarimo dėl sisteminės sklerozės. Būtina atidžiai surinkti anamnezę dėl galimų sisteminės sklerozės pradžių būdingų simptomų, tokių kaip Reino fenomenas ar virškinamojo trakto veiklos sutrikimai. Klinikinio ištirimo metu svarbu atmesti tokius SS būdingus požymius kaip: sklerodaktilija, opos, kalcinozė odoje, teleangiektazijos ir difuzinė veido sklerozė – šie požymiai LS atvejais pasitaiko itin retai (4). Taip pat rekomenduojamas klinikinis anogenitalinės srities ištirimas, ypač pacientams, sergantiems plokštelinės ar generalizuotos LS potipiu, siekiant atmesti arba patvirtinti genitalijų srities sklerozuojančią ir atrofinę kerpligę (3).

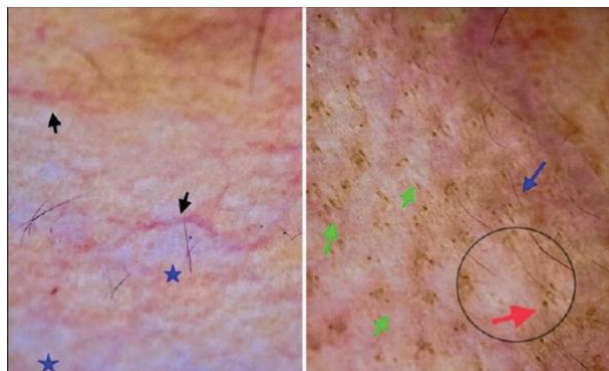
2.8. Diagnostika

Rekomenduojama, kad LS diagnostika ir gydymas būtų vykdomi bendradarbiaujant su šių sričių specialistais – dermatovenerologais, vaikų dermatovenerologais, vaikų reumatologais ir (ar) reumatologais. Pacientams, sergantiems linijine LS, ypač jos potipiais ECDS ir PVH, rekomenduojama atlikti plačią tarpdisciplininę diagnostiką (3).

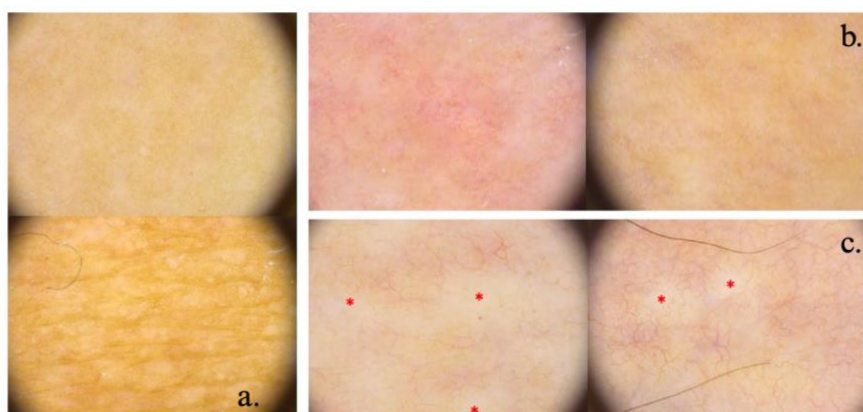
Dermatoskopija.

Neinvazinis, greitas ir lengvai prieinamas metodas, taikomas diagnostikoje bei stebėsenoje. Tipiniai sklerodermos dermatoskopiniai požymiai apima: balkšvos spalvos tinklelį (Wickham'o tinklelis), pigmentines struktūras be aiškos architektūros arba tinklo struktūros bei linijines šakotas kraujagysles. Šie požymiai koreliuoja su histopatologiniais pakitimais. Be to, gali padėti atskirti LS nuo kitų uždegiminių odos ligų (23). Pažeistose vietose be tipinių požymių stebimas odos priedų (liaukų, plaukų folikulų) netekimas, pažeidimus geriausia vizualizuoti poliarizuotu režimu (7 pav.) (24). Dermatoskopija taip pat gali padėti diferencijuoti aktyvias ir neaktyvias ligos stadijas. Tipiniai sklerodermos dermatoskopiniai požymiai, tokie kaip balkšvos spalvos tinklelis (Wickham'o tinklelis), baltos „debesų“ struktūros (maži, neryškiai apriboti, balkšvi plotai, histologiškai atitinkantys dermos sklerozę ir sustorėjusių kolageno skaidulų sankaupas), laikomi potencialiu ligos aktyvumo žymeniu (8 pav.). Pigmentinės struktūros neturinčios aiškos architektūros, dažnesnės neaktyviuose pažeidimuose ir koreliuoja su lokalios odos sklerodermos pažeidimo indeksu (LoSDI),

ypač esant rudoms beformėms struktūroms. Linijinės šakotos kraujagyslės, kurios siejamos su dermos vazodilatacija ar neovaskulizacija, dažniau stebimos spaudimo srityse, koreliuoja su modifikuotu lokalios sklerodermos aktyvumo indeksu (mLoSSI) (23,25).



7 pav. LS dermatoskopiniai požymiai: baltos fibrotinės linijos (mėlynos žvaigždutės), linijinės išsišakojančios kraujagyslės (juodos rodyklės), plaukų folikulų netekimas pažeistoje srityje (žalios rodyklės) lyginant su nepažeista sritimi (mėlyna rodyklė); pavieniai pigmentiniai taškai (raudona rodyklė) (adaptuota pagal *Y. J. Bhat* ir kt. (24)).



8 pav. a. neaktyvaus pažeidimo vaizdas, tinklinė ruda pigmentacija b. aktyvaus pažeidimo vaizdas, taškinės kraujagyslės, plačiai išsidėsčiusios baltos „debesų“ struktūros c. aktyvaus pažeidimo vaizdas, baltos „debesų“ struktūros (raudonos žvaigždutės), pavienės linijinės šakotos kraujagyslės (adaptuota pagal *P. Szczepanik-Kulak* ir kt. (25)).

Laboratoriniai tyrimai.

Rekomenduojama atlikti kraujo tyrimus visų LS potipių atvejais, įvertinant bazinius laboratorinius rodiklius (bendrą kraujo tyrimą ir biocheminius parametrus) bei ANA buvimą (3).

Bazinis laboratorinis tyrimas turėtų apimti:

- bendrą kraujo tyrimą (ypač svarbu linijinės formos ir eozinofilinio fascito atvejais, kai gali būti nustatoma eozinofilija).
- Biocheminius parametrus: kepenų transaminazes (AST, ALT), cholestazės rodiklius (γ -GT ir šarminę fosfatazę), laktatdehidrogenazę (LDH), keatininą, kreatinkinazę (ypač įtariant gretutinį miozitą), eritrocitų nusėdimo greitį (ENG) ir/arba C-reaktyvų baltymą (CRB) (3).
- ANA tyrimas, atliekamas netiesioginės imunofluorescencijos metodu ant HEp-2 ląstelių (3,10).

Lyginant tik odos pažeidimą turinčius pacientus su tais, kuriems nustatytos ekstrakutaninės manifestacijos (EKM) eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), C reaktyvusis baltymas (CRB), imunoglobulinas G (IgG) buvo reikšmingai labiau padidėję pacientams, kurių liga apėmė ir gilesnes, ekstrakutanines struktūras (10). Maždaug 30 proc. pacientų buvo užfiksuotas raumenų fermentų – kreatinkinazės ir aldolazės – padidėjimas, stebima asociacija su vykstančia raumenų atrofija (5,19). Pacientams, sergantiems ankstyva eozinofilinio fascito stadija gali būti nustatoma periferinė eozinofilija bei padidėję uždegimo rodikliai, tokie kaip CRB ar eritrocitų nusėdimo greitis, tačiau šie pokyčiai yra laikini – jie dažnai išnyksta ligai progresuojant arba pacientams pradėjus gydymą. Rekomenduojama pradinių ligos fazių metu bei įtariant ligos reaktyvaciją reguliariai tirti absoliutų eozinofilų kiekį kraujyje bei uždegiminius rodiklius (4).

LS atvejais autoantikūnų reikšmė klinikinėje praktikoje išlieka ribota, kintanti, o ryšys su pagrindine liga nėra aiškus (1 lentelė). Dėl šios priežasties, platus autoantikūnų tyrimas bei vertinimas nėra rekomenduojamas nei diagnostikai, nei ligos aktyvumo ar sunkumo vertinimui (2,4).

1 lentelė. Autoantikūnų ištyrimo rekomendacijos

Autoantikūnai	Dažnis ir rekomendacijos	Klinikinės sąsajos
ANA	Nustatomas 5,9–68 proc. (4,5,10). Rekomenduojamas ištyrimas visoms LS formoms (4).	Imuninės sistemos hiperaktyvumo žymuo (19); randami sunkesnėse LS formose, ryšys su gilesniu įsitraukimu, EKM (10); 55 proc. atkryčio atvejų ANA teigiami (19).
AHA (antihistininiai)	Nustatomas linijinės formos atvejais 18–47 proc. (4,10). Nerekomenduojamas ištyrimas visiems sergantiems LS (2,4).	Koreliuoja su pažeidimų skaičiumi, išplitimu, raumenų įsitraukimu; nepatikimas atkryčio žymuo (10).
ssDNA (viengrandės DNR)	Nustatomas 8–51 proc. Nerekomenduojamas ištyrimas	Siejamas su sąnarių kontraktūromis, aktyvia ilgalaikė liga, gilesnių raumenų

1 lentelė. Autoantikūnų ištyrimo rekomendacijos (tęsinys)

	visiems sergantiems LS, vertinimas prieštaringas (2,4,10).	bei fascijų pažeidimu, vaikystėje prasidėjusia liga (10).
Dvigubas ANA, AHA, ssDNA pozityvumas	Gali būti naudingas gydymo poreikio bei trukmės vertinime (10).	Siejamas su didesniu ir sunkiu odos pažeidimu (10).
Kiti autoantikūnai (kardiolipino, fosfolipidų, U1/U3 RNP, MMP-1, antinukleosominiai)	Nerekomenduojamas ištyrimas visiems sergantiems LS. Duomenys riboti (4).	Nėra specifiniai LS, nereikšmingai koreliuoja su ligos aktyvumu (4).
ENA (anti-dsDNA, SSA/B, Sm/RNP, anti-Scl-70, anticentromeriniai)	Nustatomas 1-15 proc. Rekomenduojamas ištyrimas tik įtarus kitą autoimuninę ligą (3,10).	Ribota diagnostinė ir prognostinė reikšmė LS (10).
Reumatoidinis faktorius (RF) ir ciklinio citrulininio peptido (CCP) antikūnai	RF nustatomas 3-29 proc. (2,5,10). Rekomenduojamas ištyrimas esant artrito simptomams ar EKM (3).	RF laikomas rizikos veiksniu sąnarių pažeidimui, nustatomas pacientams su EKM (2,5,10).
Gama-globulinai, komplementas, antifosfolipidiniai AK, III tipo prokolagenas	Nerekomenduojamas ištyrimas visiems sergantiems LS. Siūlomi kaip galimi sunkumo žymenys (2).	Reikšmė neįrodyta (2).
CREST sindromo žymenys (anti-centromeriniai, Ro/La, Scl-70 ir kt.)	Nerekomenduojamas ištyrimas visiems sergantiems LS. Siūlomi stebėjimui dėl sisteminės ligos išsivystymo, esant EKM (2).	Gali atsirasti prieš sisteminę ligą (2).
Borrelia (Laimo liga)	Nerekomenduojamas ištyrimas be klinikinių požymių (3).	Nerekomenduojama diagnostika be simptomų (3).

1 lentelė. Autoantikūnų ištyrimo rekomendacijos (tęsinys)

IgG, IgA, IgM	Nerekomenduojamas ištyrimas visiems sergantiems LS (5).	Didesnės vertės esant linijinei, giliai ar pansklerotinei sklerodermai (5).
---------------	---	---

2.9. Ligos simptomai ir aktyvumo vertinimas

Klinikiniams pažeidimo požymiams priskiriama:

1. Dermos atrofija.
2. Poodinio audinio atrofija.
3. Pažeidimo vietos hiper- ar hipopigmentacija.
4. Infiltruota oda pažeidimo centre.

Gydymo pasirinkimą lemia ligos aktyvumo buvimas. Ligos aktyvumo kriterijai apima:

1. Naujų pažeidimų atsiradimą per paskutinius 3 mėnesius – dokumentuota gydytojo.
2. Esamų pažeidimų plitimą per paskutinius 3 mėnesius – dokumentuota gydytojo.
3. Vidutinio ar sunkaus laipsnio eritemą ar odos pažeidimus su eriteminiu kraštu.
4. Violetinę pažeidimo ar jo krašto spalvą.
5. Gydytojo dokumentuotą ligos progresavimą į giliuosius audinius (nustatoma pagal paciento nuotraukas, MRT ar ultragarsą).
6. Didėjantį odos pažeidimo ir pažeidimo krašto sukietėjimą/induraciją.
7. Didėjantį plaukų slinkimą galvos, antakių ar blakstienų srityse – dokumentuota gydytojo.
8. Izoliuotą kreatininkinazės koncentracijos padidėjimą be kitų naujų pakitimų.
9. Aktyvų uždegimą patvirtinančią biopsiją (2).

2.9.1. Klinikiniai vertinimo metodai

LS vertinti siūlomos kelios klinikinės metodikos ir vertinimo skalės, tarp jų: depigmentacijos, induracijos, eritemos ir teleangiektazijų skalė (DIET), modifikuotas Rodnano odos pažeidimo balas (mRSS) ir LS odos sunkumo indeksas (LoSSI) (2,4). Visos šios metodikos vienu metu vertina tiek ligos aktyvumą, tiek pažeidimo požymius, tačiau remiasi ribotu klinikinių parametrų kiekiu, todėl jų jautrumas ligos dinamikos vertinimui yra ribotas (2). Tai geriausiai iliustruoja DIET skalė, kuri, kaip nustatyta, nepakankamai aiškiai atskiria ligos aktyvumą nuo pažeidimo – tą patį įvertinimą gali lemti tiek aktyvios, tiek regresuojančios ligos formos (4).

2008 – 2014 m. Arkachaisri ir kt. klinikiniam vertinimui sukūrė sudėtinį LS odos vertinimo įrankį LoSCAT vaikams, sergantiems LS, parodydami patikimumą ir tinkamumą vertinti ligos

aktyvumą ir pažeidimus. Vėliau skalė buvo pritaikyta suaugusiems – pirminio validavimo tyrime patvirtintas patikimumas ir validumas (26). Šiuo metu manoma, kad tai tinkamiausias klinikinis įrankis paviršinės LS vertinimui (3,4), nes LoSCAT jungia du komponentus: mLoSSI ir LoSDI. mLoSSI vertina ligos aktyvumą, atsižvelgiant į pažeidimo plitimą, eritemą ir odos induraciją; skalės balų skaičius 0–162; vertinamos 18 anatominių sričių, kiekvienai sričiai skiriant 0–9 balų, o LoSDI – ligos padarytą žalą, įskaitant odos bei poodinio audinio atrofiją ir pigmentacijos pokyčius; skalės balų skaičius 0–162 (4,27). Naujausi duomenys patvirtina, kad LoSCAT indeksas yra jautresnis nei mRSS, Tognetti ir kt. atliktame prospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 16 pacientų, sergančių lokalia skleroderma, LoSCAT indeksas gerai koreliuoja tiek su klinikiniu atsaku, tiek su dermos storio pokyčiais, vertintais aukštos raiškos ultragarsu. Priešingai, mRSS pasirodė mažiau jautrus stebint ligos eigą, ypač ankstyvose stadijose (9). LoSCAT patikimumą patvirtino ir kitas 47 pacientų imties prospektyvinis tyrimas, atliktas Agazzi ir kt. mLoSSI rezultatas mažai priklauso nuo gydytojo klinikinės patirties, yra patikimas net sudėtingesnėse lokalizacijose, pavyzdžiui, kakle. LoSDI pasižymi didesne rezultatų variacija tarp skirtingų tyrėjų, tikėtina dėl subjektyvesnio kriterijų. Vertinant visą LoSCAT įrankį, jis pasižymi dideliu patikimumu, vertinant odos pažeidimus, tačiau yra ribotas, vertinant giluminius pakitimus ir ekstrakutaninę ligos eigą, rekomenduojama papildomai taikyti instrumentinius metodus, siekiant tiksliau įvertinti audinių pažeidimą (28).

Papildomai vertinimui gali būti taikomos ir bendrojo vertinimo skalės PhysGA-A (Gydytojo bendras ligos aktyvumo įvertinimas, angl. *physician global assessment of disease activity*) ir PhysGA-D (Gydytojo bendras ligos žalos įvertinimas, angl. *physician global assessment of disease damage*), kurios leidžia integruoti klinikinę patirtį su objektyviais vertinimo duomenimis (4). Nors PhysGA-D vertina tik odos būklę, kartais gali padėti vertinti ir ekstrakutanines manifestacijas, taip papildant LoSCAT vertinimą. Skrzypek-Salamon ir kt. pradinis LoSCAT skalės validavimo tyrimas rodo, kad PhysGA-A ir PhysGA-D reikšmės koreliuoja su LoSCAT komponentais, nors koreliacija buvo silpna ar vidutinė: tarp mLoSSI ir PhysGA-A – vidutinė teigiama koreliacija, o tarp LoSDI ir PhysGA-D – silpna teigiama koreliacija (26). Lis-Święty ir kt. tyrime papildomai patvirtintas šių skalų patikimumas, vertinant tam pačiam ar skirtingiems gydytojams – tiek PhysGA-A, tiek PhysGA-D parodė reikšmingą patikimumą (29).

Literatūroje aprašyti keli vienmačiai ir dvimačiai vertinimo metodai, tokie kaip kompiuterizuotas odos balas (CSS), tačiau jų pagrindinis trūkumas – vertinama tik odos sklerozė, todėl jie nepakankamai atspindi visą ligos aktyvumo ar žalos spektrą (4). Naujausias sukurtas vertinimo įrankis, kuriam šiuo metu atliktas pradinis validavimas, - Sklerodermos aktyvumo vertinimo skalė (angl. *Morphea Activity Measure*), skirta pediatriinės sklerodermos aktyvumui įvertinti vienkartinio vizito metu. Sukurtas ekspertų konsensuso būdu, apima 10 klinikinių požymių, iš kurių 4 sutampa su LoSCAT, o kiti 6 yra unikalūs. Pradinio pilotinio García-Romero ir kt. tyrimo

rezultatai parodė, kad sklerodermos aktyvumo vertinimo skalė yra patikimas, validus ir tinkamas instrumentas pediatriinės sklerodermos aktyvumui vertinti, tačiau reikalingi papildomi tyrimai, siekiant įvertinti jo jautrumą bei plataus pritaikymo galimybes (30).

Gyvenimo kokybės vertinimas sergant LS buvo vertinamas tik Dermatologiniu gyvenimo kokybės indekso (DLQI) klausimynu. Ilgą laiką buvo paskelbta vos 15 publikacijų šia tema, dažniausiai su nedidelėmis tiriamųjų imtimis. Tačiau Szczęch ir kt. atliktas tyrimas pabrėžė, kad, vertinant su DLQI, gyvenimo kokybė reikšmingai koreliuoja tik su ligos aktyvumu, o ne ligos žala pacientui (31). Todėl pastaraisiais metais išryškėjo būtinybė įtraukti paciento perspektyvą į LS klinikinį vertinimą, ypač vaikų populiacijoje. Nors ligos aktyvumą ir žalą galima vertinti įvairiais objektyviais klinikiniais įrankiais, tokiais kaip LoSCAT ar PhysGA skalės, vis dar trūksta ligai specifinių validuotų paciento savarankiškai pildomais klausimynais pagrįstų metodų. Zigler ir kt. atliktame kokybiniame tyrime autoriai sukūrė naują ligai specifinį LS gyvenimo kokybės vertinimo klausimyną (angl. *Localized Scleroderma Quality of Life Instrument*) (LoSQI). Klausimynas pasižymi aukštu turinio validumu (7). Tolesnėje to paties autoriaus komandos publikacijoje buvo atlikta kiekybinė LoSQI skalės validacija, įtraukiant 110 vaikų ir paauglių. Rezultatai dar kartą patvirtino LoSQI validumą klinikinėje aplinkoje ir parodė, kad ši skalė reikšminga priemonė pacientų gyvenimo kokybei vertinimui tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek kasdienėje praktikoje (32). Naujausioje mokslinėje literatūroje LoSCAT, kartu su bendrais vertinimais (PhysGA-A ir PhysGA-D), rekomenduojami kaip pagrindiniai klinikiniai rezultatų vertinimo metodai paviršinių LS formų stebėsenai (4).

2.9.2. Instrumentiniai vertinimo metodai

Plačiai taikomas ir aprašomas, kaip vienas pagrindinių metodų LS aktyvumui vertinti - UG (4,6). Šis neinvazinis metodas, leidžia stebėti odos dermos storio ir echogeniškumo pokyčius įvairiose ligos fazėse (aktyvūs pažeidimai gali būti storesni ir sukietėję, tuo tarpu atrofiniai – suplonėję (27), aprašytas retrospektyviniame Taraneh Yazdanparast ir kt. tyrime, kuriame tirtos histologiškai patvirtintos LS pažeistos odos sritys, nustatant struktūrinius skirtumus uždegiminėje stadijoje. Autoriai nurodo, jog aukštos raiškos ultragarsas išlieka vienu jautriausių metodų ligos aktyvumui vertinti (6). Panašias išvadas pateikia ir Murray ir kt., kurie savo tyrime nurodo, kad aukštos raiškos ultragarsas leidžia tiksliai įvertinti epidermio ir dermos storio skirtumus tarp pažeistos ir sveikos odos, ypač aktyvios ligos fazės metu, epidermio storis aktyviose plokštelėse reikšmingai mažesnis, o dermos echogeniškumas – sumažėjęs, patvirtinant aukštos raiškos ultragarso jautrumą uždegiminio aktyvumo vertinimui (21). Vertinimo tikslumą patvirtina atliktas prospektyvinis Pain CE ir kt. tyrimas, kuriame dalyvavo 25 pacientai, sergantys JLS: nustatyta teigiama koreliacija tarp LoSCAT

aktyvumo indekso ir dermos storio, vertinto aukštos raiškos ultragarsu, patvirtinant šio metodo patikimumą vaikų populiacijoje (27). Vis dėlto, ultragarsinio vertinimo rezultatų palyginamumą tarp skirtingų tyrimų riboja naudotos įrangos ir metodikos įvairovė. Siekiant standartizuoti duomenų rinkimą, LS klinikinių ir UG grupė (LOCUS) pasiūlė vieningą ultragarsinio vaizdinimo protokolą, kuris padėtų užtikrinti tyrimų duomenų harmonizaciją (33), tačiau protokolo naudojimas tyrimų metu išlieka ribotas.

Dėl neurologinių simptomų, tokių kaip migrena, hemiparezė ar epilepsija, kurie gali pasireikšti LS atveju, ypač būdinga ECDS potypiui ar su juo glaudžiai susijusiai PVH, rekomenduojama pacientams atlikti neurologinį ištyrimą bei atlikti galvos smegenų MRT, siekiant atmesti CNS pažeidimą (3). Maloney ir kt. retrospektyvinėje studijoje, dažniausios indikacijos buvo galvos skausmai ir traukuliai. Reikšminga dalis pacientų turėjo progresuojančius pakitimus, tačiau pokyčiai ne visada koreliavo su klinikine simptomatika (34). Panašius rezultatus pateikia ir Knights ir kt., kurie retrospektyviniame tyrime parodė, kad net 50 proc. vaikų, sergančių ECDS ar PVH, nustatyti MRT pakitimai statistiškai reikšmingai susiję su traukulių pasireiškimu. Autoriai taip pat pažymi, kad MRT gali neatskleisti pokyčių, nepaisant esamų neurologinių simptomų (35).

Kadangi vaikai dažnai negali tiksliai apibūdinti neurologinių, sąnarių ar akių simptomų, sprendimas dėl radiologinio ištyrimo poreikio ir jo stebėsenos turėtų būti priimtas bendradarbiaujant su gydančiais gydytojais bei tėvais (3).

MRT yra naudingas tyrimas patvirtinti raumenų ir skeleto sistemos pažeidimus visiems pacientams, kai yra klinikinės indikacijos, ypač ECDS potypiui - ne tik siekiant atmesti CNS pažeidimą, bet ir planuojant chirurgines intervencijas (3,4). Retrospektyvinis Eutsler ir kt. tyrimas, kuriame įvertinti MRT pacientų, sergančių JLS. Giliųjų audinių pažeidimas nustatytas 65 proc. atvejų, o fascijų sustorėjimas – 50 proc. (36). Panašius rezultatus pateikė Abbas ir kt., MRT pagalba taip pat buvo nustatyta, kad pažeidimo išplitimas yra platesnis nei vertinta klinikinio ištyrimo metu, todėl MRT radiniai gali keisti gydymo taktiką: tęsti arba intensyvinti gydymą. Taip pat pastebėta, kad indukcija, įtraukta į mLoSSI vertinimo skalę, geriausiai atspindi giliųjų audinių aktyvumą MRT tyrimuose (37). Vis dėlto, rutininis MRT atlikimas visiems pacientams nėra rekomenduojamas (4).

Optinė koherentinė tomografija (OKT) yra papildomas metodas odos struktūriniam pokyčiams vertinti. Pasižymi didele raiška, nors įsiskverbimo į odos sluoksnius gylis ribotas. Murray ir kt. prospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 32 pacientai, OKT jautriau nei UG fiksavo reikšmingą epidermio sustorėjimo sumažėjimą plokštelės centre. Tai leidžia manyti, kad OKT gali būti naudingas įrankis ankstyvam struktūrinių pakitimų identifikavimui (21).

Vis dažniau taikoma metodika – infraraudonųjų spindulių termografija (IRT), netiesiogiai vertinanti odos bei po ja esančių raumenų perfuziją (27). Keliuose tyrimuose nustatyta, kad pažeidimo vietos temperatūros pokyčiai koreliuoja su klinikiniu ligos aktyvumu (3,4). Yra duomenų

patvirtinančių IRT derinimą su lazerine Doplerio vaizdine analize (LDI), kuri vertina mikrovaskulinę perfuziją (27) ir jos jautrumą. Murray ir kt. prospektyviniame tyrime, giluminė kraujotaka buvo reikšmingai padidėjusi plokštelių centre, tiek aktyvios, tiek neaktyvios sklerodermos atvejais (21). Pain CE ir kt. prospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 25 pacientai, sergantys JLS, nustatyta neigiama koreliacija tarp LoSCAT aktyvumo indekso ir kraujotakos intensyvumo, matuotu LDI metodu. IRT kol kas nėra dažnas klinikinis tyrimas, nes linkęs pateikti „klaidingai teigiamus“ rezultatus (27).

Durometrija gali būti pritaikyta sklerodermos suketėjusios odos įvertinimui (3). Tyrime, kuriame dalyvavo 23 pediatriniai pacientai, gauti rezultatai parodė, kad tai patikimas matavimo įrankis, nepriklausomai nuo tyrėjo klinikinės patirties bei gebėjimo skirti pažeistą odą, koreliuodamas su validuotais klinikiniais LS odos pažeidimo vertinimo rodikliais, jautrus ligos aktyvumo pokyčiams. Negalima naudoti vertinant pažeidimus virš kaulinių paviršių (4,38). Nauji duomenys rodo, kad durometrija yra patikima klinikiniam naudojimui, tačiau silpnai koreliuoja su klinikinėmis odos vertinimo skalėmis (39).

Viename atliktų tyrimų pabrėžta papildoma elektromiografijos (EMG) vertė, diagnozuojant raumenų funkcijos sutrikimus pacientams, sergantiems linijine skleroderma. Raumenų pažeidimų stebėjimui, tokiu atveju, vis tiek taikomas UG (4). Papildomai išskiriamas odos elastingumo vertinimas, pasitelkiant kutometrą, tačiau naudojimas išlieka ribotas (3). Taip pat pritaikytas naujas indentometrinis metodas, leidžia objektyviai įvertinti odos induracijos laipsnį. Nustatyta, kad indentometriniai rodmenys reikšmingai neigiamai koreliuoja su klinikiniais odos induracijos balais (39).

2.10. Lokalios sklerodermos gydymas

LS gydymas iki šiol išlieka nepakankamai efektyvus. Atsitiktinių imčių kontroliuojamų terapinių tyrimų atlikta labai nedaug. Nors siūlomi įvairūs gydymo būdai – vietinis, imunomoduliacinis, sisteminis imunosupresinis, fototerapija bei fizinės medicinos – visuotinio sutarimo dėl ligos gydymo nėra. Dauguma publikacijų yra klininių atvejų aprašymai arba stebėjimo tyrimai; palyginamųjų ar placebo kontroliuojamų tyrimų beveik nėra. Praktikoje taikomi gydymo metodai priklauso nuo specialisto: vaikų reumatologai dažniausiai naudoja metotreksatą (MTX) arba sisteminius kortikosteroidus, dermatologai dažniau skiria vietinį gydymą ar fototerapiją (2,4,8). Šiuo metu nėra ir patogenetinio gydymo metodo, galinčio visiškai išgydyti LS. Vis dėlto, ypač aktyvioje ligos fazėje, egzistuoja efektyvių gydymo strategijų, kurios leidžia suvaldyti simptomus ir sustabdyti ligos progresavimą (3).

Gydymą būtina pradėti kuo anksčiau, siekiant išvengti komplikacijų ir sumažinti ilgalaikį sergamumą, ypač funkcinį sutrikimą, sąnarių kontraktūrų bei deformacijų (2,4). Pasirenkant gydymą svarbu atsižvelgti į klinikinį ligos potipį, aktyvumą, pažeidimų gylį, išplitimą ir įtaką paciento gyvenimo kokybei (3,4). Toks individualizuotas požiūris į gydymą yra itin svarbus, kadangi kai kurios riboto tipo formos dažnai nesukelia objektyvių nusiskundimų ir laikomos tik estetinė problema. Priešingai, tam tikros linijinės formos gali sukelti itin stiprių bei ilgalaikių fizinių ir psichologinių pasekmių, todėl šiais atvejais būtinas sisteminis gydymas, pradedamas ankstyvojoje ligos fazėje (3).

Kai uždegiminė fazė suvaldoma, sisteminis gydymas turi būti tęsiamas dar bent 12 mėnesių, siekiant stabilizuoti rezultatą ir sumažinti atkryčio riziką. Klinikinio pagerėjimo atveju galima svarstyti palaipsnių vaistų dozės mažinimą. Tačiau, vertinant terapijos efektyvumą, svarbu atsižvelgti į tai, kad sklerozės sumažėjimas dažniausiai pasireiškia tik po 8–12 savaičių nuo gydymo pradžios (3).

Vietinis gydymas.

Gliukokortikosteroidai yra dažniausiai taikomas pirmos eilės vietinis gydymo metodas sergant LS (3). Vietinis gydymas rekomenduojamas paviršinėms ir riboto išplitimo formoms, ypač plokštelinei sklerodermai (2,4). Ankstyvose uždegiminėse stadijose, esant lokalizuotam ir riboto išplitimo pažeidimui, rekomenduojami vidutinio ar didelio stiprumo vietiniai kortikosteroidai. Aiškių klinikiniais tyrimais patvirtintų jų veiksmingumo įrodymų nėra, bet klinikinėje praktikoje stebimas gydymo veiksmingumas (2–4). Ekspertai rekomenduoja stiprius vietinius kortikosteroidus naudoti vieną kartą per dieną iki 4 sav., vidutinio stiprumo – iki 12 sav., siekiant sustiprinto poveikio ir pagerinti veikliųjų medžiagų prasiskverbimą į odą, svarstyti taikymą su okliuzija, vėliau pereinant prie intervalinio režimo (3,4).

Ilgalaikė vietinių gliukokortikosteroidų terapija turėtų būti atliekama intervaliniu režimu, kad būtų sumažinta nepageidaujamų reiškinių rizika, odos atrofija ir išlaikytas gydymo efektyvumas (3).

Vietinio gydymo alternatyvos:

- Takrolimuzo 0,1 proc. tepalas. Nedidelio masto tyrimai rodo teigiamą poveikį plokštelinei sklerodermai, odos sukietėjimo mažėjimą ir eritemą. Rekomenduojamas vartojimas 2 k./d. su arba be okliuzijos (2–4). Šiam gydymo metodui taikyta dvigubai akla, atsitiktinių imčių, kontroliuojama studija, kurioje dalyvavo 10 pacientų, sergančių LS. Taip pat atliktas atviras tyrimas, kuriame 7 pacientai buvo gydomi takrolimuzo 0,1 proc. tepalu su okliuzija bei tyrimas, kuriame dalyvavo 13 pacientų, takrolimuzo 0,1 proc. tepalas buvo taikomas su arba be okliuzijos, o stebėjimo laikotarpis truko net 4 metus. 9 pacientams iš 13 buvo nustatytas reikšmingas klinikinis atsakas į gydymą. Ypač tinkama, kai vietiniai gliukokortikosteroidai

sukelia nepageidaujamų reakcijų arba kai ilgalaikis jų vartojimas yra ribotas dėl anatominių vietų (pvz., veidas) (3).

- Vietinio pimekrolimuzo 1 proc. taikymo LS atvejais klinikinių tyrimų atlikta nėra. Šiuo metu literatūroje pateikiami tik pavienių atvejų aprašymai (3).
- Kalcipotriolio 0,005 proc. tepalas, naudotas vienas ar kartu su betametazonu, pasižymėjo teigiamu klinikiu efektu (2–4). Literatūroje pateikiami du terapiniai tyrimai, kuriuose viso dalyvavo 31 pacientas ir kurių rezultatai patvirtino vietinio kalcipotriolio 0,005 proc. tepalo veiksmingumą gydant LS (3). Pastebėta, kad vaikų sklerodermą galima sėkmingai gydyti vietiniu kalcipotrioliu kartu su mažų dozių UVA fototerapija (2,3). Ypač tinkama, kai vietiniai gliukokortikosteroidai sukelia nepageidaujamų reakcijų arba kai ilgalaikis jų vartojimas yra ribotas dėl anatominių vietų (pvz., veidas), tačiau gali būti derinamas su vietiniais gliukokortikosteroidais, sustiprinant poveikį (3).
- Imikvimodo 5 proc. kremas reikšmingai sumažina eritemą ir induraciją, tačiau jo naudojimas, kai kuriuose centruose, nerekomenduojamas dėl patirties trūkumo. Dėl prieštaringų klinikinių rezultatų šis gydymo būdas nėra įtrauktas į standartines gydymo rekomendacijas (2,4).
- Nauji preparatai, pavyzdžiui, 8 proc. pirfenidono gelis, parodė perspektyvius rezultatus (4).

Lokalias gliukokortikosteroidų injekcijos į pažeidimo vietas rekomenduojamos tik išskirtiniais atvejais, sergant reta LS forma ECDS, aktyviame pažeidimo krašte. Dažniausiai naudojama triamcinolono acetonido injekcija 10–40 mg dozėmis, vartojama gryna forma arba praskiedus lidokainu santykiu 1:2–1:4. Nepaisant šio metodo dažnumo klinikinėje praktikoje, šiuo metu tarptautinėje literatūroje nėra publikuotų klinikinių tyrimų, pagrindžiančių jo veiksmingumą (3).

Fototerapija.

Fototerapija yra vienas efektyviausių gydymo metodų, sergant sklerozinėmis odos ligomis, įskaitant LS, įvardinama pirmo pasirinkimo metodu suaugusių pacientų išplitusios paviršinės sklerodermos gydymui, tačiau gali būti taikoma ir pediatrinei populiacijai (2,4). Dažniausiai rekomenduojama: paviršiniams pažeidimams, ypač plokštelinės ar riboto išplitimo sklerodermos atvejais. Ji gali būti taikoma ir kaip priedas prie sisteminio gydymo, kai liga apima tiek paviršinius, tiek giluosius audinius (2,4). Ši terapija pasižymi tiek priešuždegiminiu, tiek antifibroziniu poveikiu. Pagrindinis veikimo mechanizmas grindžiamas tarpląstelinės matricos metaloproteinazių (ypač MMP-1) indukcija, kurios slopina kolageno sintezę ir sumažina kryžminius kolageno ryšius – šie ryšiai yra itin išreikšti LS atvejais. Be to, UV spinduliuotė skatina dermos T limfocitų apoptozę, Langerhanso ląstelių sumažėjimą ir reguliuoja daugelį uždegiminių citokinų (3).

UVA1 (340–400 nm) fototerapija – dažniausiai naudojama fototerapijos forma LS gydyme, rekomenduojama suaugusiesiems ir vis dažniau – vaikams. Yra išskiriamos trys dozės: maža dozė:

$>10\text{--}20\text{ J/cm}^2$, vidutinė dozė: $>30\text{--}80\text{ J/cm}^2$, didelė dozė: $>80\text{--}130\text{ J/cm}^2$ (3). Tyrimai rodo, kad vidutinės ir didelės dozės UVA1 efektyviausios gydant, ypač plokštelinės ar generalizuotos formos atveju, taikant vidutines bei dideles dozes (2,4). Tipiškai taikoma vidutinė dozė 3–5 kartus per savaitę, iki 30 procedūrų (3). Tognetti ir kt. atlikto prospektyvinio klinikinio tyrimo metu, pacientams, sergantiems LS, taikant vidutinės dozės UVA-1 fototerapiją (36 seansai po 60 J/cm^2 , 3–4 kartus per savaitę) po 9 mėnesių remisija pasiekta 95 proc. atvejų, o dermos storis sumažėjo vidutiniškai 60 proc. Be to tyrime nustatyta reikšminga TGF- β 1, TGF- β receptoriaus II, Grb2 ir Smad2/3 ekspresijos slopinimo tendencija, patvirtinanti UVA-1 terapijos antifibrozinį poveikį (9).

UVA1 spinduliuotė nėra tinkama giliųjų audinių pažeidimams, kai įtraukiamas poodinis riebalinis audinys, fascijos, raumenys ar kaulai (3). Reikia atkreipti dėmesį į aukštą atkryčių dažnį – iki 45 proc. pacientų, per 2–3 metus po gydymo, gali pasireikšti ligos atsinaujinimas. Tokiems pacientams fototerapijos procedūros turėtų būti skiriamos ir tęsiamos pakartotinai (3,4).

PUVA terapija.

PUVA terapija (psoralenas + UVA) taikoma su psoraleno vonelėmis arba tabletėmis. Poveikis siejamas su antifibrozinio veikimu, dažniausiai naudojama ankstyvoje uždegiminėje stadijoje, kai užtikrinama geresnė ligos regresija (2,4). Retrospektyviniai tyrimai rodo, kad: 39 proc. pacientų pasiekė visišką remisiją, 50 proc. – klinikinį pagerėjimą, tik 10 proc. – jokie atsako. Kontroliuotų tyrimų trūksta, tačiau PUVA efektyvumas vertinamas kaip panašus į UVA1. Tipiškai rekomenduojama apie 30 procedūrų, 2–4 kartus per savaitę (3).

Plačiabangė UVA.

Plačiabangė UVA (320–400 nm) buvo vertinta trijuose prospektyviniuose tyrimuose, iš kurių didžiausiame dalyvavo 63 pacientai. Ši terapija laikoma mažiau efektyvia nei PUVA ar UVA1. Ji gali būti taikoma tik tuo atveju, jei pirmo pasirinkimo metodai yra neprieinami (3).

Siaurabangė UVB (NB-UVB).

Siaurabangė UVB (311 nm), plačiai naudojama psoriazės gydymui, gali būti taikoma LS atvejais, ypač jei UVA1 terapija neprieinama. Viename atsitiktinių imčių tyrime, lyginant siauro spektro UVB, mažos ir vidutinės dozės UVA1, terapija UVB spinduliais buvo efektyvi, tačiau siauro spektro UVB pasirodė mažiau veiksminga nei vidutinės dozės UVA1. Dėl prieinamumo, siaurabangė UVB gali būti svarstomas kaip alternatyva (3).

Sisteminis gydymas.

Sisteminis gydymas rekomenduojamas, kai yra išplitę, greitai progresuojantys arba giliai ligos pažeidimai. Dažniausiai taikomas:

1. Metotreksatas (MTX). Sisteminis gydymas MTX, su ar be intraveninių arba geriamųjų kortikosteroidų, laikomas efektyviausiu pirmo pasirinkimo sisteminiu vaistu, esant sunkioms LS formoms, giliai, greitai progresuojančiai ligai ir/arba skeleto – raumenų sistemos įtraukimui (2–4,40). Skeleto – raumenų sistemos įtraukimas apima artritą, miozitą, osteitą bei ligos sąlygotą skeleto – raumenų skausmą (3). Tai dažniausiai naudojamas sisteminis vaistas. Suaugusiems rekomenduojama MTX dozė yra 12.5-25 mg/sav. po oda (iki 25 mg/sav.), vaikams 15 mg vienam kūno paviršiaus ploto kvadratiniam metrui per savaitę (iki 25 mg/sav.), visiems pacientams papildomai skiriant folio rūgštį (0,4–1 mg per dieną arba 5-10 mg/sav.) (2–4). Tyrimų duomenimis, MTX efektyvumas siekia apie 80–94 proc., tačiau nutraukus gydymą 28–44 proc. atvejų stebimi atkryčiai per 16–20 mėnesių laikotarpį, ypač esant trumpesnei gydymo trukmei (3,41,42). Suaugusiems pacientams, kuriems liga prasidėjo vaikystėje, šis dažnis siekia apie 59 proc. Nuolat aktyvi liga fiksuota 30 proc. suaugusiųjų, kuriems skleroderma prasidėjo vaikystėje, ir 20 proc. pacientų, kuriems liga prasidėjo po 20 metų amžiaus (2). MTX rekomenduojama skirti bent 12 mėnesių po remisijos pasiekimo, o, pasiekus terapinį tikslą, galima svarstyti palaipsniui dozės mažinimą (3,43).
2. Sisteminiai kortikosteroidai. Dažniausiai naudojami kartu su MTX aktyvioje ligos fazėje, ypač sunkiais, greitai progresuojančiais ar kontraktūras sukeliančiais atvejais (2–4). Nors veiksmingumas ūmioje ligos fazėje įrodytas tiek mono, tiek kombinuotoje terapijoje, rekomenduojami tik kaip papildomas gydymas su MTX (3,42). Gydant tik sistemineis kortikosteroidais, stebimas didelis atkryčių dažnis ir nepalankus ilgalaikis šalutinių poveikių profilis, ribojantis naudojimą. Todėl naudojimas ilgalaikiai terapijai nerekomenduojamas (2–4). Sisteminiai kortikosteroidai turėtų būti taikomi tik trumpai, ūmioje sunkių potipių fazėje, pavyzdžiui, progresuojančios generalizuotos ar linijinės formos (3,43). Suaugusiems anksčiau rekomenduojama pradinė geriamųjų sisteminių kortikosteroidų dozė buvo 0,5–1 mg/kg prednizolono per parą (maksimali dozė – 60 mg per parą); gydymo trukmė – ne ilgiau kaip 3 mėnesiai, po to palaipsniui mažinant dozę. Vaikams 1–2 mg/kg per parą (maksimali dozė – 60 mg per parą), taip pat po to palaipsniui mažinant (4). Naujausiose gairėse šis gydymo režimas ir dozuotės buvo pakeistos: suaugusiems rekomenduojama skirti 0,5–2 mg/kg prednizolono per parą; gydymo trukmė – ne ilgiau kaip 2-4 savaites, po to palaipsniui mažinant dozę. Vaikams – 0.5–2 mg/kg per parą (maksimali dozė – 60 mg per parą), išdalinant pilną dozę dalimis ir vartojant 2–3 kartus per parą lygiomis dalimis, ne ilgiau kaip

2-4 savaites, po to palaipsniui mažinant (3). Intraveninio metilprednizolono dozavimas suaugusiems yra 250-1000 mg per parą, skiriant 3 dienas iš eilės kartą per mėnesį, nuo 3 iki 6 mėnesių. Vaikams dozė yra 30 mg/kg per parą (maksimali dozė – 1000 mg), skiriant 3 dienas iš eilės kartą per mėnesį, iš viso 3 mėnesius, po kurių taip pat galimas geriamųjų kortikosteroidų vartojimas (3,4).

3. Mikofenolato mofetilis (MMF). Veikia slopindamas limfocitų proliferaciją bei fibroblastų aktyvumą (3,44). Alternatyvus vaistas pacientams, netoleruojantiems ar neatsakantiems į MTX gydymą (2,4). Tyrimais pagrįstas reikšmingas klinikinis pagerėjimas, leidžiantis sumažinti ar net nutraukti gliukokortikoidų ir MTX vartojimą. Geras atsakas ir toleravimas, sergantiems sunkiai gydoma LS, turintiems ekstrakutaninių manifestacijų, leidžiantis išlaikyti ilgalaikę ligos kontrolę, ilgesnį laiką iki atkryčio po gydymo pradžios ir mažą šalutinių poveikių dažnį (44,45). Suaugusiems rekomenduojama dozė – 1000 mg du kartus per parą. Vaikams – 600–1200 mg/m² per parą, išdalijant į dvi dalis (4).

Abataceptas.

Biologinis vaistas, rekombinantinis baltymas, T limfocitų aktyvacijos inhibitorius, naudojamas reumatoidiniam artritui ir kitoms autoimuninėms ligoms gydyti, derinyje su MTX. Gali būti skiriamas stebint išliekantį ligos aktyvumą arba paūmėjimą, po gydymo MTX ir MMF (3,46). Esami atvejų analizėmis pagrįsti duomenys rodo, kad abataceptas yra veiksmingas ir saugus gydant LS tiek suaugusiesiems, tiek vaikams, nors gydymo dozė nėra standartizuota ir skiriama nuo 500 mg pacientams < 60 kg ir 750 mg > 60 kg, skiriant 1, 15, 30 dienomis, vėliau kas 4–6 savaites arba 125 mg/sav. po oda (47). Efektas stebimas 83 proc. pacientų po 12 mėn., o 61 proc. po 18 mėn., 44 proc. po 24 mėn. Daugumai pacientų, kuriems yra raumenų ir skeleto sistemos pažeidimas, aktyvūs simptomai žymiai sumažėja. Gali būti naudojamas monoterapijoje arba kartu su MTX, MMF, steroidais (3,46).

Janus kinazės inhibitoriai (JAK inhibitoriai).

Tofacitinibas, ruksolitinibas ir baricitinibas sėkmingai naudoti pavieniauose LS atvejų aprašymuose. Veikimo mechanizmas apima TGF-beta signalų slopinimą per JAK/STAT kelią, mažinant fibrozę. Janus kinazė dalyvauja TGF-β signaliniame kelyje, o aktyvavus JAK/STAT kaskadą, indukuojama fibrozė. Be to, JAK stimuliuoja STAT baltymų fosforilinimą, o tai skatina profibrozinę ir prouždegiminių genų transkripciją. Dėl šių mechanizmų JAK inhibitoriai tampa patrauklia alternatyva gydant sklerozuojančių odos ligų atvejus, tokius kaip LS. Neseniai publikuotoje apžvalginėje analizėje buvo apibendrinti visi iki tol aprašyti JAK inhibitorių taikymo atvejai. Nustatyta, kad gydant tokiais JAK inhibitoriais kaip tofacitinibas, ruksolitinibas ar

baricitinibas, kai kuriais atvejais, buvo pasiektas geresnis atsakas nei taikant tradicinius gydymo metodus, tiek eritemos, tiek sklerozės komponentuose. Nors perspektyvių ir kontroliuojamų tyrimų vis dar trūksta, JAK inhibitoriai gali būti svarstomi kaip gydymo pasirinkimas atskirais atvejais, įvertinus visas galimas rizikas, jei LS yra atspari gydymui MTX, MMF ar abataceptu (3).

Tocilizumabas. Anti-IL-6 monokloninis antikūnas.

Įrodytas veiksmingumas sisteminės sklerozės odos pažeidimams. Aprašyti atvejai rodo veiksmingumą LS gydyme, ypač esant kartu ekstrakutaninėms apraiškoms (pavyzdžiui, artritui), kai kiti gydymo metodai buvo neveiksmingi ar kontraindikuoti (3,48).

Literatūroje pateikti atskiri atvejai ir nedidelės studijos apie vietinio arba geriamojo vitamino D, D-penicilamino, fenitoino, ciklosporino ir interferono naudojimą lokalizuotos sklerodermos gydymui. Vis dėlto šių preparatų efektyvumo ir saugumo įrodymai yra riboti. Todėl jie rekomenduojami tik tais atvejais, kai visas kitas gydymas neefektyvus arba netoleruojamas (2).

Hidroksichlorokvinas.

Hidroksichlorokvinas anksčiau buvo naudojamas LS gydymui, tačiau naujų tyrimų apie vaisto veiksmingumą nepakanka. Remiantis ankstesnių tyrimų duomenimis, dalinis pagerėjimas stebimas didžiąjai daliai pacientų, sergančių įvairiomis LS formomis, iš kurių geriausias atsakas – plokštelinės LS formos atvejais (49). Tačiau, dėl didelės atkryčio rizikos, ribotų duomenų apie efektyvumą ir prieinamų efektyvesnių gydymo metodų, hidroksichlorokvinas nėra įtrauktas į naujausias gydymo rekomendacijas ir gali būti skiriamas tik individualiais atvejais, kai kiti gydymo būdai negalimi ar neveiksmingi.

Fizinė terapija.

Fizinė terapija yra esminė kompleksinio LS gydymo dalis ir dažnai taikoma klinikinėje praktikoje. Fizinė terapija ir manualinė terapija turėtų būti taikomos visų LS potipių atvejais, kai pasireiškia judesių apribojimas, pavyzdžiui, sąnarių kontraktūros, raumenų disbalansas (atrofija ar hipotrofija), taip pat siekiant užkirsti kelią sąnarių kontraktūroms, kai skleroziniai odos pažeidimai tęsiasi per sąnarius (2,3). Ypač rekomenduojamas fiziotherapinis gydymas linijinės, generalizuotos, gilios ir mišrios formos atvejais. Šios priemonės turėtų būti taikomos kaip papildomas gydymo metodas kartu su vietiniu arba sisteminiu gydymu (3). Jungiamojo audinio masažas bei manualinis limfodrenažas turėtų būti taikomi lygiagrečiai su sisteminiu gydymu arba po jos sklerozės stadijoje. Fizioterapijos reikėtų vengti ūminės uždegiminės fazės metu (3). Rekomenduojamas terapijos dažnis – viena ar dvi procedūros per savaitę, bent 3 mėnesius iš eilės (3).

Chirurginės intervencijos.

Funkciškai būtinos chirurginės intervencijos, sergant linijinės formos LS, turėtų būti atliekamos tik neaktyvioje stadijoje (3). Plastinės chirurginės intervencijos, estetinės veido deformacijų korekcijos, gali būti naudingos ir svarstomos neaktyvioje LS stadijoje, esant ryškiai veido deformacijai, tačiau tik sergantiems linijiniu ECDS potipiu, PVH, ir taikomos kaip paliatyvus rekonstrukcinis gydymas (2,3). Ortopedinės – chirurginės intervencijos, tokios kaip Achilo sausgyslės pailginimo operacija, yra indikuotinos tik esant linijinei LS. Itin svarbu šias intervencijas atlikti tik ligos remisijos laikotarpiu, geriausia kelerius metus po aktyvios ligos eigos pabaigos, siekiant sumažinti atkryčio riziką. Jei įtariamas ligos aktyvumas, rekomenduojama apsvarstyti perioperacinę imunosupresinę sisteminę terapiją. Epifiziodezės sveikojoje kojoje, siekiant sulyginti galūnės ilgio skirtumą, turi atlikti ir stebėti vaikų ortopedijos specialistas vaiko augimo periodo metu (3). Kai stebimos kaulinio audinio asimetrijos, efektyvi įvairių burnos ir žandikaulių chirurgijos procedūrų kombinacija. Patvirtinus klinikinę kaulinės asimetrijos diagnozę, atliekama vizualizacija (KT 1 mm pjūviais), kuri leidžia tiksliai nustatyti kaulinio deficito apimtį. Pagal šiuos duomenis sukuriamas 3D planas, simetriškai atvaizduojant sveikąją pusę į pažeistąją. Pagal šį planą gaminamas individualus paciento implantas iš biologiškai suderinamų medžiagų (pvz., Bioverit II, polietereeterketonas/PEEK). Tokie implantai jau daug metų sėkmingai naudojami neurochirurgijoje bei burnos ir žandikaulių chirurgijoje trauminio ar įgimto kaukolės kaulų deficito korekcijai. Po sėkmingos implantacijos, prireikus, galima atlikti ir minkštųjų audinių kontūravimo procedūrą, ypač kai pirminio kaulinio deficito nenustatoma. Suplonėjusios atrofines odos sritys gali būti sulyginamos injekciniu būdu, perkeltant audinius iš aplinkinių dermos sričių (3).

Autologinė riebalų transplantacija.

Taikymą rekomenduojama svarstyti minkštųjų audinių defektų korekcijai galvos srityje, esant linijinės LS formai. Procedūra gali būti atliekama tiek aktyvioje, tiek neaktyvioje ligos fazėje, taip pat gydant pacientą sistetine terapija. Ypač tinkama atvejais, kai pažeidimas pasireiškia galvos ir veido srityje. Be estetinės korekcijos, ši procedūra taip pat pasižymi imunomoduliaciniu ir angiogeniniu poveikiu. Įrodyti antifibroziniai efektai, susiję su tarpląstelinės matricos baltymų ekspresijos slopinimu ir padidėjusia kolagenazės aktyvacija. Nors, norint pasiekti norimą rezultatą, ypač esant ryškesniems minkštųjų audinių pažeidimams, dažnai reikia kelių (paprastai 2–3) procedūrų, šis metodas turi didelių pranašumų. Palyginti su minkštųjų audinių augmentacija hialurono rūgšties pagrindu, kuri paprastai visiškai rezorbuojasi per 3–6 mėnesius, riebalų transplantacija užtikrina ilgalaikį rezultatų išlikimą bei teigiamą poveikį odos kokybei. Nors būtų tikslinga atlikti daugiau tyrimų dėl optimalios dozės ir taikymo laiko, transplantacija gali būti laikomas papildomu gydymo metodu pacientams, sergantiems linijine forma galvos srityje (3,50).

Lazerinis gydymas.

Esant lokalizuotoms odos pažeidimo formoms, kai standartinės fototerapijos ar vietinio gydymo metodai yra kontraindikuotini arba neefektyvūs, LS atvejais gali būti svarstomas impulsinio dažų lazerio (PDL, angl. *Pulsed Dye Laser*) ar frakcinio CO₂ lazerio taikymas. Toks gydymas turėtų būti taikomas tik neaktyvioje ligos fazėje (3,51). Mokslinėje literatūroje aprašytas ir įvairių kitų tipų lazerių taikymas, įskaitant eksimerinį lazerį, frakcinius lazerius ir erbio:YAG (Er:YAG), taip pat aleksandrito ir neodimio-YAG lazerius (3).

Impulsinio dažų lazerio (PDL) (585 nm, 5 J/cm², 2 kartus per mėnesį) naudojimo sėkmė pirmą kartą aprašyta daugiau nei prieš 20 metų. Pradžioje, remiantis patirtimi gydant hipertrofinius randus. Iki šiol yra paskelbti aštuoni pranešimai apie PDL taikymą. Be klinikinės naudos, histologiškai nustatytas sumažėjęs kolageno skaidulų storis – šis efektas buvo interpretuojamas kaip lazerio sukeltas kolageno pluoštų susitraukimas. Taip pat, po PDL terapijos, reikšmingai padidėjo dermoje esančių CD34+ dendritinių ląstelių skaičius. Vis dėlto būtina kritiškai pažymėti, kad, kai kuriais atvejais, veido srities LS pažeidimai iš pradžių buvo klaidingai interpretuoti kaip kraujagysliniai dariniai ir gydyti PDL – nors eritema sumažėjo, sklerozės progresijos išvengti nepavyko (3).

Frakciniai CO₂ lazeriai veikia vandens absorbcijos principu, sukuria mikroterminio pažeidimo zonas (angl. *microthermal treatment zones*), kurios inicijuoja dermos remodeliaciją: sumažina TGF-β1, suaktyvina metaloproteinazes (MMP-1, -3, -9, -13), skatina kolageno tipų pokytį (III → I) ir HSP baltymų (HSP-72, HSP-47) raišką. Tokiu būdu pašalinamas fibrozinis audinys, mažinamas odos įtempimas, didinama elastingumas ir mažinamas dermos storis. Toks gydymas gali būti derinamas su injekcijomis, siekiant koreguoti deformacijas. Literatūroje aprašyti sėkmingi gydymo atvejai, pacientams sumažėja LoSDI balas (51). Vienne iš tyrimų, kuriame dalyvavo 17 pacientų, buvo lyginami CO₂ lazerio ir mažų dozių UVA1 terapijos rezultatai – gauti geresni rezultatai CO₂ lazerio grupėje (52). Be to, gydymas CO₂ lazeriu pasižymėjo didesniu pacientų pasitenkinimu ir mažesne potrauminės hiperpigmentacijos rizika, nors pirmąją parą po procedūros skausmo intensyvumas buvo didesnis nei UVA1 grupėje (3).

Frakciniai Erbium-YAG lazeriai, kurie veikia dar paviršutiniškiau nei CO₂ lazeriai, literatūroje aprašyti tik keli pavieniai atvejai, kai pacientams buvo pasiekta ilgalaikė remisija arba kliniškai reikšmingas pagerėjimas. Aprašyti du atvejai su pažeidimais kojose ir vienas Parry–Rombergo sindromo atvejis (3).

3. APTARIMAS

Klinikinis atvejis, pristatytas darbe, atskleidžia JLS pasireišimo, diagnozavimo ir gydymo ypatumus vaikų populiacijoje.

Norint, pagal naujausią klasifikaciją, klasifikuoti pacientei diagnozuotą LS formą, kyla ligos klinikinio kompleksiskumo ir LS pažeidimų priskyrimo tipui ribų neapibrėžtumo konfrontacija. Pagal ligos dinamiką, šis klinikinis atvejis, pirmiausia, galėtų būti priskiriamas ribotajam LS tipui: ankstyvose stadijose stebėti eriteminiai pažeidimai, vėliau įgiję balkšvą atspalvį, o progresuojant ligai – hiperpigmentaciją. Remiantis naujausia literatūra, riboto tipo LS gali pažeisti kelias anatomines sritis, taip apsunkinant aiškų priskyrimą. Tačiau, įvertinus tai, jog, pacientės atveju, pažeistos keturios anatominės sritys, atvejis labiau atitinka generalizuotos LS formą (stebimas 4 sričių pažeidimas). Klinikinė eiga taip pat atitinka šį tipą – pažeidimai buvo skirtingose aktyvumo stadijose: vieni – aktyvūs, eriteminiai, kiti – regresuojantys, su hiperpigmentacija. Nors ligos progresavimas buvo laipsniškas, jis vyko greitai – nauji pažeidimai atsirado per kelis mėnesius nuo pradinio odos pažeidimo. Lokalizuotame pažeidime užausio srityje nebuvo stebėta tipiško aktyvios fazės požymių, tokių kaip eritema, kas taip pat gali būti būdinga generalizuotai formai. Kadangi abiems, ribotajam ir generalizuotam, tipams yra būdinga pažeidimų lokalizacija liemens srityje, aiški riba tarp šių tipų ne visuomet gali būti lengvai apibrėžiama ir dažnai priklauso nuo vertinančio specialisto klinikinės patirties. Atsižvelgiant į daugybinius odos pažeidimus, jų stadijų įvairovę bei anatominių sričių skaičių, šis atvejis labiausiai atitinka generalizuotą LS tipą, nepažeidžiantį gilesnių struktūrų, nors klasifikacija išlieka aktualiu iššūkiu.

Diagnozė pacientei nustatyta remiantis klinikiniais duomenimis; vadovaujantis naujausiomis pradinio paciento ištyrimo rekomendacijomis, atlikti laboratoriniai bendro kraujo ir biocheminių rodiklių tyrimai (alaninaminotransferazė, aspartataminotransferazė, kreatininas, CRB); atliktas autoantikūnų ANA tyrimas, kuris, nepriklausomai nuo LS tipo, šiuo metu rekomenduojamas visiems pacientams. Literatūros duomenimis, ANA turėtų būti randama sergant generalizuotu tipu, dažniau – mergaitėms. Taigi, moksliniuose šaltiniuose įvardijamas pacientas atitinka aprašyto klinikinio atvejo pacientą: gydoma 7 metų mergaitė, kurios LS gali būti klasifikuojama kaip generalizuotas ligos tipas. Įdomu tai, kad pacientės ANA tyrimo rezultatai svyravo. Pirmus 3 ligos metus ANA buvo neigiami, o teigiamas rezultatas stebimas tik pusmetį, po skirto sisteminio gydymo metilprednizolono pulsterapija bei metotreksato. Literatūros duomenimis, po gydymo padidėję ANA rodikliai indikuoja galimą ligos atkrytį 55% atvejų, tačiau, stebint pacientę remisijoje sekančius 2 metus, klinikinis atkrytis nefiksuojamas. Taigi, patvirtinamas autoantikūnų titrų prognostinės reikšmės ribotumas ir tai, kad, sergant LS, galimi laikini autoimuniniai pakitimai, kurie nebūtinai progresuoja į sisteminę ligą. Atliekant diferencinę diagnostiką ir vertinant sisteminės jungiamojo audinio ligos tikimybę, pacientei

buvo papildomai ištirti ir kiti autoantikūnai (ENA, dsDNR), kurie, literatūros duomenimis, turi labai ribotą reikšmę ir, klinikinėje praktikoje, visiems pacientams rutiniškai nerekomenduojami. ENA rekomenduojama tirti tik įtarus kitą autoimuninę ligą. Aptariamame klinikiniam atvejuje, pacientė neturėjo indikacijos plačiam autoantikūnų ištyrimui, o hospitalizacijos metu rasta ribinė dsDNR reikšmė, vėliau randant neigiamus titrus, pabrėžia ribotą diagnostinę reikšmę. Nustačius ribinį dsDNR, buvo pradėtas sisteminis gydymas, kuris galėjo lemti titro mažėjimą ir normalizavimąsi. Pacientei reguliariai buvo atliekami komplemento C3c ir C4 tyrimai, nors, literatūros duomenimis, turėtų būti užsakomi tik išplitusios ar giliąsias struktūras, pavyzdžiui, fascijas, apimančios sklerodermos atveju. Trūksta įrodymų, kad komplemento ištyrimas ir gauti rezultatai, neatitinkantys normos, duoda klinikinės ir diagnostinės reikšmės ar lemia gydymo pasirinkimą. Pacientės komplemento tyrimai visus 6 metus liko normos ribose, pagrindžiant duomenis, kad ligos atveju, kai pažeidimas apsiriboja oda ir neįtraukia gilesnių struktūrų, komplemento pokyčiai gali būti rutiniškai nesekami. Gydymo pradžioje atlikta Laimo ligos serologija remiasi senesnėmis diagnostikos rekomendacijomis. Šiuo metu sergant LS, jei nėra klinikinį *Borrelia* infekcijos požymių, Laimo ligos diagnostika nerekomenduojama.

Šio klinikinio atvejo diagnostika buvo grindžiama klinikiniais požymiais ir laboratoriniais tyrimais, tačiau literatūroje vis dažniau akcentuojama instrumentinių metodų svarba LS aktyvumo ir pažeidimų išplitimo vertinimui. Metodai, tokie kaip UG, OKT ar MRT, laikomi vertingais papildomais tyrimais. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas UG, kuris yra lengvai prieinamas, greitas ir neinvazinis. Jis patrauklus taikyti vaikų populiacijoje ir leidžiantis tiksliai įvertinti pažeistos – sveikos odos epidermio bei dermos storio skirtumus, pažeidimų uždegiminės stadijos struktūrinius pokyčius. Šiuo atveju instrumentiniai tyrimai nebuvo taikyti dėl aiškios klinikos. Kitais atvejais, nepasirinkus papildomų tyrimo metodų, LS vertinimo specialistų, galimi pacientų ištyrimo ribojimai, lieka nežinomas ar neįvertintas plokštelių gylis, struktūriniai pokyčiai, dinamika. Klinikinėje praktikoje, ypač stebint pacientus gydymo metu, vertinant progresuojančius atvejus, kurie gali apimti gilesnes struktūras, ar pokyčius laboratoriniuose rodikliuose, rekomenduotina svarstyti instrumentinio ištyrimo integravimą į klinikinę praktiką.

Pacientės gydymui taikyta kombinuota terapija: pradėtas sisteminis gydymas metotreksatu ir pulsterapija metilprednizolonu, derinant su vietiniais gliukokortikosteroidais, imunomodulatoriais ir fototerapija. Toks gydymo planas atitinka literatūroje pateikiamus duomenis, jog praktikoje taikomi gydymo metodai dažnai priklauso nuo gydančio specialisto – vaikų reumatologai dažniau renkasi sisteminį gydymą, o dermatologai – vietinį gydymą ir fototerapiją. Šis principas aiškiai atsispindi pacientės gydymo eigoje. Tačiau pradžioje, gydytojo dermatovenerologo skirtas, vietinis gydymas pimekrolimuzu neatitinka naujausių rekomendacijų. Šio vaisto veiksmingumas, sergant LS, nėra pagrįstas klinikiniais tyrimais, tačiau tokį pasirinkimą galimai lėmė tai, kad pirmo vizito metu dar

nebuvo nustatyta tiksli diagnozė, įtariant baltmę, použdegimę hipopigmentaciją. Vėliau gydymo schema buvo koreguota, įtraukiant pirmo pasirinkimo vietinius preparatus – vietinius gliukokortikosteroidus – bei pradėjus sisteminį gydymą. Fototerapijos pasirinkimas rodo efektyviausio gydymo prieinamumo problematiką: literatūroje UVA1 rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo fototerapija, tačiau šis gydymo būdas pacientams Lietuvoje neprieinamas. Todėl taikyta siaurabangė UVB (311 nm) terapija, kuri taip pat laikoma veiksminga, tačiau turi būti pasirenkama tik tuo atveju, kai UVA1 negali būti atliekama. Tai pabrėžia būtinybę taikyti individualizuotą gydymą ir gydymo rekomendacijų pritaikymo ribotumą šalies kontekste. Sisteminis gydymas pacientei buvo pradėtas metotreksatu – pirmo pasirinkimo vaistu esant aktyviai, greitai progresuojančiai ligai per pirmus 4 mėnesius – kartu su folio rūgštimi, pagal literatūroje pateikiamas rekomendacijas. Gydymas papildytas trijų mėnesių intraveninio metilprednizolono pulsterapija, pagal vaikų gydymo rekomendacijas. Pasiekus remisiją, siekiant stabilizuoti rezultatą ir sumažinti atkryčio riziką, gydymas metotreksatu tęsėsi dar 12 mėnesių. Ankstyvas sisteminio gydymo taikymas, tikėtina, lėmė greitą ligos kontrolę, minimalias likutines odos pažaidas ir gali būti įvardinamas šio atvejo stiprybe. Nors literatūroje nurodoma, kad, nutraukus sisteminį gydymą, 28 – 44 % pacientų patiria atkrytį per 16 – 20 mėnesių laikotarpį, šiuo atveju atkrytis nestebėtas net praėjus 4 metams nuo sisteminio gydymo pabaigos. Tai rodo, kad yra atvejų, kai remisiją galima išlaikyti tęsiant tik vietinį gydymą, tačiau taip pat akcentuoja nuolatinės stebėsenos ir individualaus gydymo reikšmingumą.

Šiame atvejyje svarbu paminėti tai, kad ligos eiga buvo palanki: nuo gydymo pradžios, po 1,5 metų pasiekta stabili eiga, neliko aktyvių pažeidimų, buvusių pažaidų vietos gyjančios, stebėta hiperpigmentacija, o pilna remisija - po 4 metų. Literatūros duomenimis, vaikams prasidėjusi LS dažnai būna lėtinė, o remisija gali užtrukti iki 5 metų ar ilgiau. Atvejyje, pasiekus remisiją, aktyvus 2 metų stebėjimas nurodo trumpesnę klinikinę eigą, tikėtina, dėl anksti pradėto kompleksinio gydymo, galinčio lemti geresnę ligos išeitį ir prognozę.

Apibendrinant, pristatytas klinikinis atvejis iliustruoja, kad vaikams, kurie serga LS, taikant ankstyvą, kombinuotą gydymą, užtikrinant ilgalaikę stebėseną, galima pasiekti ligos remisiją ir išvengti ilgalaikių komplikacijų. Ligos diagnostikoje svarbus kuo tikslesnis pažeidimų vertinimas, pasitelkiant papildomus instrumentinius metodus. Galimos vėlyvos autoimuninės ir/ar ekstrakutaninės manifestacijos reikalauja tęstinio budrumo ir stebėsenos.

IŠVADOS

1. Lokali skleroderma – reta, lėtinė autoimuninė uždegiminė liga, kurios patogenezė nėra iki galo išaiškinta. Naujausi tyrimai pabrėžia genetinių, epigenetinių ir imuninių veiksnių sąveiką, tačiau trūksta vieningos etiologinės ir patogenetinės koncepcijos.
2. Lokali skleroderma pasižymi didele klinicine įvairove, nevienodu pažeidimų gyliu ir išplitimo pobūdžiu, todėl jos klasifikacija sudėtinga, tipai praktikoje dažnai persidengia, o aiškių ribų tarp jų trūksta.
3. Lokalios sklerodermos diagnostika dažniausiai remiasi klinikiniu įvertinimu, nes laboratoriniai ir imunologiniai tyrimai dažnai nespecifiniai, turi ribotą reikšmę prognozei. Instrumentiniai vertinimo metodai - vertingi, tačiau nėra plačiai taikomi praktikoje.
4. Lokalios sklerodermos gydymas labai priklauso nuo gydytojo specializacijos, patirties ir gydymo prieinamumo galimybių. Rekomenduojama tarpdisciplininė diagnostika ir įvairių sričių specialistų bendradarbiavimas.
5. Dažniausiai taikomas pirmos eilės vietinis gydymo metodas – vietiniai gliukokortikosteroidai. Vienas efektyviausių gydymo metodų – fototerapija. Esant išplitusiai, greitai progresuojančiai ligai rekomenduojamas sisteminis gydymas: pirmo pasirinkimo vaistas – metotreksatas, dažnai derinamas su sisteminiais gliukokortikosteroidais. Alternatyviai, kai metotreksatas netoleruojamas ar neveiksmingas, gali būti skiriamas mikofenolato mofetilis, o sudėtingais atvejais – kiti imunosupresantai ar biologinė terapija.
6. Būtina siekti lokalios sklerodermos diagnostikos ir gydymo gairių standartizavimo, didesnio tarpdisciplininio bendradarbiavimo. Tai ypač svarbu vaikų populiacijoje, kurioje ankstyvą diagnostiką, laiku pradėtą gydymą – reikšmingi remisijos ir visiško pasveikimo faktoriai.
7. Pristatytas klinikinis atvejis atitinka naujausias lokalios sklerodermos diagnostikos ir gydymo rekomendacijas: taikytas ankstyvas kompleksinis gydymas, pasiektas ilgalaikis atsakas ir remisija.

LITERATŪRA:

1. Walker D, Susa JS, Currimbhoy S, Jacobe H. Histopathological changes in morphea and their clinical correlates: Results from the Morphea in Adults and Children Cohort V. *J Am Acad Dermatol*. 2017 m. birželio;76(6):1124–30. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.020
2. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2015 m. sausio-vasario;90(1):62–73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890
3. Kreuter A, Moinzadeh P, Kinberger M, Horneff G, Worm M, Werner RN, ir kt. S2k guideline: Diagnosis and therapy of localized scleroderma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2024 m. balandžio;22(4):605–20. doi: 10.1111/ddg.15328
4. Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2017 m. rugpjūčio;18(4):491–512. doi: 10.1007/s40257-017-0269-x
5. Torok KS, Li SC, Jacobe HM, Taber SF, Stevens AM, Zulian F, ir kt. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front Immunol*. 2019 m. balandžio 30 d.;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908
6. Yazdanparast T, Mohseni A, Dehghan KS, Delavar S, Firooz A. High-frequency ultrasound evaluation of morphea: Retrospective analytical study. *Skin Res Technol*. 2024 m. liepos;30(7):e13818. doi: 10.1111/srt.13818
7. Zigler CK, Ardalan K, Lane S, Schollaert KL, Torok KS. A novel patient-reported outcome for paediatric localized scleroderma: a qualitative assessment of content validity. *Br J Dermatol*. 2020 kovo;182(3):625–635. doi: 10.1111/bjd.18512
8. Strickland N, Patel G, Strickland A, Jacobe H. Attitudes and trends in the treatment of morphea: a national survey. *J Am Acad Dermatol*. 2015 balandžio;72(4):727–8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.11.019
9. Tognetti L, Marrocco C, Carraro A, Guerrini G, Mariotti Gi, Cinotti E, ir kt. Clinical and laboratory characterization of patients with localized scleroderma and response to UVA-1 phototherapy: In vivo and in vitro skin models. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022 m. lapkričio;38(6):531–40. doi: 10.1111/phpp.12786
10. Khatri S, Torok KS, Mirizio E, Liu C, Astakhova K. Autoantibodies in Morphea: An Update. *Front Immunol*. 2019 liepos 9 d.;10:1487. doi: 10.3389/fimmu.2019.01487
11. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of Morphea (Localized Scleroderma). *Mayo Clinic Proceedings*. 1995 m. lapkričio;70(11):1068–76. doi: 10.4065/70.11.1068
12. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*. 2006 m. lapkričio;18(6):606–13. doi: 10.1097/01.bor.0000245727.40630.c3
13. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, ir kt. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 m. rugsėjo;31(9):1401–1424. doi: 10.1111/jdv.14458

14. Prasad S, Zhu JL, Schollaert-Fitch K, Torok KS, Jacobe HT. An Evaluation of the Performance of Current Morphea Subtype Classifications. *JAMA Dermatol*. 2021 m. balandžio 1 d.;157(4):1–8. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5809
15. Ventéjou S, Schwieger-Briel A, Nicolai R, Christen-Zaech S, Schnider C, Hofer M, ir kt. Case Report: Pansclerotic Morphea-Clinical Features, Differential Diagnoses and Modern Treatment Concepts. *Front Immunol*. 2021 m. kovo 9 d.;12:656407. doi: 10.3389/fimmu.2021.656407
16. Khamaganova I. Progressive Hemifacial Atrophy and Linear Scleroderma En Coup de Sabre: A Spectrum of the Same Disease? *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jan 31;4:258. doi: 10.3389/fmed.2017.00258
17. Arif T, Fatima R, Sami M. Parry-Romberg syndrome: a mini review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2020 m. gruodžio;29(4):193–199.
18. Valões CCM, Novak GV, Brunelli JB, Kozu KT, Toma RK, Silva CA. Esophageal abnormalities in juvenile localized scleroderma: is it associated with other extracutaneous manifestations? *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 m.;57(6):521–525. doi: 10.1016/j.rbre.2016.09.011
19. Kurzinski KL, Zigler CK, Torok KS. Prediction of disease relapse in a cohort of paediatric patients with localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2019 gegužės;180(5):1183–1189. doi: 10.1111/bjd.17312
20. Pathave H, Poojary S. A case series of dermatopathological features in different types of morphea and their clinical correlates. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2025 m.;68(1):147–150. doi: 10.4103/ijpm.ijpm_667_24
21. Murray AK, Moore TL, Manning JB, Dinsdale G, Wilkinson J, Bhushan M, ir kt. Non-invasive Imaging of Localised Scleroderma for Assessment of Skin Blood Flow and Structure. *Acta Derm Venereol*. 2016 m. birželio 15 d.;96(5):641–4. doi: 10.2340/00015555-2328
22. Foti R, De Pasquale R, Dal Bosco Y, Visalli E, Amato G, Gangemi P, Foti R, Ramondetta A. Clinical and Histopathological Features of Scleroderma-like Disorders: An Update. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 20;57(11):1275. doi: 10.3390/medicina57111275
23. Papara C, De Luca DA, Bieber K, Vorobyev A, Ludwig RJ. Morphea: The 2023 update. *Front Med (Lausanne)*. 2023 vasario 13;10:1108623. doi: 10.3389/fmed.2023.1108623
24. Bhat YJ, Akhtar S, Hassan I. Dermoscopy of Morphea. *Indian Dermatol Online J*. 2019 sausio-vasario;10(1):92–93. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_350_17
25. Szczepanik-Kuśak P, Michalak-Stoma A, Krasowska D. Usefulness of Dermoscopy in Localized Scleroderma (LoS, Morphea) Diagnosis and Assessment-Monocentric Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 m. sausio 30 d.;11(3):764. doi: 10.3390/jcm11030764
26. Skrzypek-Salamon A, Lis-Święty A, Ranosz-Janicka I, Brzezińska-Wcisło L. Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) adapted for use in adult patients: report from an initial validation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 m. rugsėjo 14 d.;16(1):185. doi: 10.1186/s12955-018-1010-z
27. Pain CE, Murray A, Dinsdale G, Marsden A, Manning J, Riley P, ir kt. Non-invasive imaging and clinical skin scores in juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 m. gegužės 2 d.;63(5):1332–1340. doi: 10.1093/rheumatology/kead380

28. Agazzi A, Fadanelli G, Vittadello F, Zulian F, Martini G. Reliability of LoSCAT score for activity and tissue damage assessment in a large cohort of patients with Juvenile Localized Scleroderma. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 birželio 18;16(1):37. doi: 10.1186/s12969-018-0254-9
29. Lis-Święty A, Skrzypek-Salamon A, Ranosz-Janicka I, Brzezińska-Wcisło L. Associations between Disease Activity/Severity and Damage and Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Localized Scleroderma—A Comparison of LoSCAT and Visual Analogue Scales. *J Clin Med*. 2020 m. kovo 11 d.;9(3):756. doi: 10.3390/jcm9030756
30. García-Romero MT, Tollefson M, Pope E, Brandling-Bennett HA, Paller AS, Keimig E, ir kt. Development and Validation of the Morphea Activity Measure in Patients With Pediatric Morphea. *JAMA Dermatol*. 2023 m. kovo 1 d.;159(3):299–307. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6365
31. Szczęch J, Samotij D, Jaworecka K, Tobiasz A, Reich A. Quality of Life in Patients with Morphea: A Cross-Sectional Study and a Review of the Current Literature. *Biomed Res Int*. 2020 kovo 13 d.;2020:9186274. doi: 10.1155/2020/9186274
32. Zigler CK, Lin L, Ardalan K, Jacobe H, Lane S, Li SC, ir kt. Cross-sectional quantitative validation of the paediatric Localized Scleroderma Quality of Life Instrument (LoSQI): A disease-specific patient-reported outcome measure. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 m. liepos;37(7):1406–1414. doi: 10.1111/jdv.19059
33. Li SC, Liebling MS, Ramji FG, Opitz S, Mohanta A, Kornyat T, ir kt. Sonographic evaluation of pediatric localized scleroderma: preliminary disease assessment measures. *Pediatr Rheumatol*. 2010 m. balandžio 27 d.;8(1):14. doi: 10.1186/1546-0096-8-14
34. Maloney E, Menashe SJ, Iyer RS, Ringold S, Chakraborty AK, Ishak GE. The central nervous system manifestations of localized craniofacial scleroderma: a study of 10 cases and literature review. *Pediatr Radiol*. 2018 m. spalio;48(11):1642–1654. doi: 10.1007/s00247-018-4177-x
35. Knights H, Minas E, Khan F, Shaw L, Al Obaidi M, Mankad K, ir kt. Magnetic resonance imaging findings in children with Parry-Romberg syndrome and en coup de sabre. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 m. kovo 23 d.;19(1):42. doi: 10.1186/s12969-021-00512-6
36. Eutsler EP, Horton DB, Epelman M, Finkel T, Averill LW. Musculoskeletal MRI findings of juvenile localized scleroderma. *Pediatr Radiol*. 2017 m. balandžio;47(4):442–449. doi: 10.1007/s00247-016-3765-x
37. Abbas LF, O'Brien JC, Goldman S, Pezeshk P, Chalian M, Chhabra A, ir kt. A Cross-sectional Comparison of Magnetic Resonance Imaging Findings and Clinical Assessment in Patients With Morphea. *JAMA Dermatol*. 2020 m. gegužės 1 d.;156(5):590–592. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0036
38. Poff S, Li SC, Kelsey CE, Foeldvari I, Torok KS. Durometry as an outcome measure in juvenile localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2016 m. sausio;174(1):228–30. doi: 10.1111/bjd.14103
39. Ivanova Z, Aleksiev T, Dobrev H, Atanasov N. Use of a novel Indentometer to evaluate skin induration in localized scleroderma and psoriasis vulgaris. *Skin Res Technol*. 2022 m. kovo;28(2):317–321. doi: 10.1111/srt.13134
40. Rattanakaemakorn P, Jorizzo JL. The efficacy of methotrexate in the treatment of en coup de sabre (linear morphea subtype). *J Dermatolog Treat*. 2018 m. kovo;29(2):197–199. doi: 10.1080/09546634.2017.1341615

41. Mertens JS, van den Reek JM, Kievit W, van de Kerkhof PC, Thurlings RM, Radstake TR, Seyger MM, de Jong EM. Drug Survival and Predictors of Drug Survival for Methotrexate Treatment in a Retrospective Cohort of Adult Patients with Localized Scleroderma. *Acta Derm Venereol*. 2016 lapkričio 2;96(7):943-947. doi: 10.2340/00015555-2411
42. Zhang F, Li J, Zhao Q, Liu H, Zhang F. Study about evaluation of efficacy of methotrexate in localized scleroderma using ultrasonography. *Skin Res Technol*. 2023 m. kovo;29(3):e13300. doi: 10.1111/srt.13300
43. Zulian F, Culp R, Sperotto F, Anton J, Avcin T, Baildam EM, ir kt. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019 m. rugpjūčio;78(8):1019–1024. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697
44. Martini G, Saggioro L, Culp R, Vittadello F, Meneghel A, Zulian F. Mycophenolate mofetil for methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 kovo 2 d.;60(3):1387-1391. doi: 10.1093/rheumatology/keaa392
45. Arthur M, Fett NM, Latour E, Jacobe H, Kunzler E, Florez-Pollack S, ir kt. Evaluation of the Effectiveness and Tolerability of Mycophenolate Mofetil and Mycophenolic Acid for the Treatment of Morphea. *JAMA Dermatol*. 2020 m. gegužės 1 d.;156(5):521–528. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0035
46. Li SC, Torok KS, Ishaq SS, Buckley M, Edelheit B, Ede KC, ir kt. Preliminary evidence on abatacept safety and efficacy in refractory juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 m. rugpjūčio 2 d.;60(8):3817–3825. doi: 10.1093/rheumatology/keaa873
47. Kalampokis I, Yi BY, Smidt AC. Abatacept in the treatment of localized scleroderma: A pediatric case series and systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 rugpjūčio;50(4):645-656. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.020/
48. Osminina M, Geppe N, Afonina E. Scleroderma „en coup de sabre“ With Epilepsy and Uveitis Successfully Treated With Tocilizumab. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 m.;16(5 Pt 1):356–358. doi: 10.1016/j.reuma.2018.05.001
49. Kumar AB, Blixt EK, Drage LA, El-Azhary RA, Wetter DA. Treatment of morphea with hydroxychloroquine: A retrospective review of 84 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *J Am Acad Dermatol*. 2019 m. birželio;80(6):1658–1663. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.040
50. Wang J, Cai J, Zhang Q, Wen J, Liao Y, Lu F. Fat transplantation induces dermal adipose regeneration and reverses skin fibrosis through dedifferentiation and redifferentiation of adipocytes. *Stem Cell Res Ther*. 2022 m. spalio 9 d.;13(1):499. doi: 10.1186/s13287-022-03127-0
51. Klimek P, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Fractional Ablative Carbon Dioxide Lasers for the Treatment of Morphea: A Case Series and Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 m. liepos 2 d.;19(13):8133. doi: 10.3390/ijerph19138133
52. Shalaby SM, Bosseila M, Fawzy MM, Abdel Halim DM, Sayed SS, Allam RSHM. Fractional carbon dioxide laser versus low-dose UVA-1 phototherapy for treatment of localized scleroderma: a clinical and immunohistochemical randomized controlled study. *Lasers Med Sci*. 2016 m. lapkričio;31(8):1707–1715. doi: 10.1007/s10103-016-2041-5

PADĖKA

Man nepaprastai pasisekė, kad studijų metu galėjau ne tik studijuoti, bet ir vykdyti mokslinę veiklą, lydimą dr. Ingos Kisielienės. Esu nuoširdžiai dėkinga savo baigiamojo darbo vadovei, už pagalbą, geranorišką, šiltą ir nuoširdų bendravimą, išvalgas rašant darbą. Esu giliai sujaudinta ir jaučiu begalinį dėkingumą už tai, kad Ji rodė kelią, atsakė į nesuskaičiuojamus elektroninius laiškus. Žvelgdama atgal suprantu, koks svarbus tais metais buvęs nenutrūkstamas Jos palaikymas.

Dėkoju Vilniaus universiteto Medicinos fakultetui, kad galėjau mokytis, tirti tai, kas man įdomu, kad galėjau augti kaip asmenybė.

Dėkoju Vilniaus universiteto Santaros klinikų Dermatovenerologijos centrui už suteiktas praktines žinias, atsakymus į klausimus.

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-05-05 Nr. SR-2819
[2025-04-30 Nr. GR-4177

julija.pargaliauskaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentė **Julija Pargaliauskaitė** rengdama mokslinį darbą „Lokali skleroderma (morfėja): klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė I. Kisielienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt