רמב"ם 80
הקריה הרפואית לבריאות האדם
שמונים שנות
מצוינות, חדשנות
ואנושיות

Early diffuse scleroderma
סקלרודרמה
מחלת עור צעירה וסוערת

פרופ' בלביר-גורמן אלכסנדרה

מכון הראומטולוגי

רמב"ם

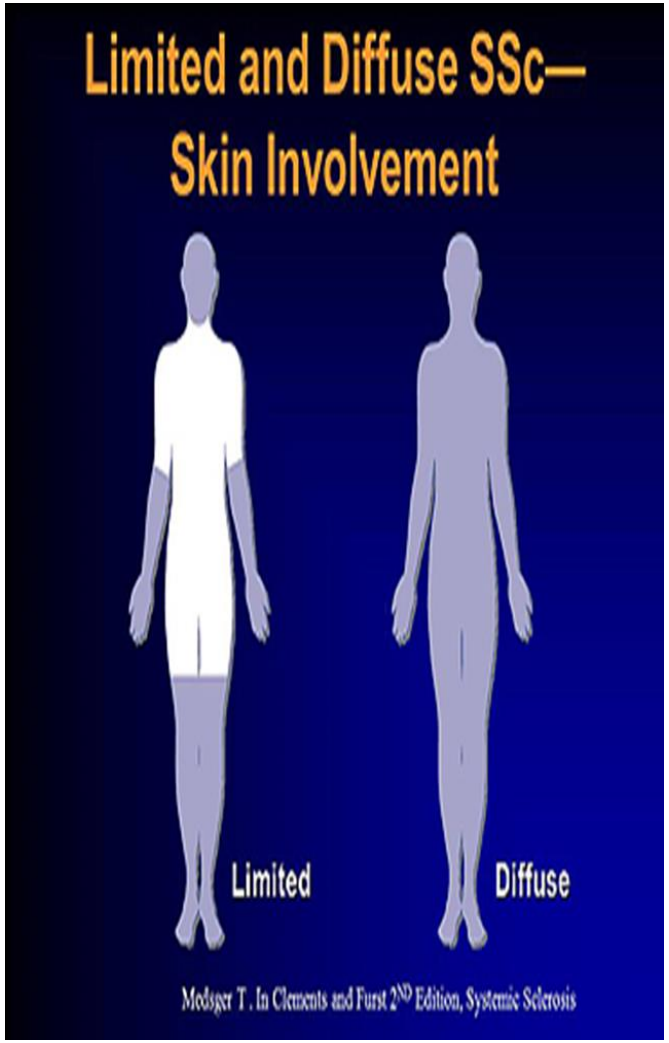
יום עיון לחולי סקלרודרמה 2018

מחלת עור מפושטת "צעירה,

- שכיחות של סקלרודרמה: 8-30 מקרים לכל תושבים100000 תושבים
- שכיחות שנתית של מחלת סקלרודרמה מפושטת חדשה: 1-3 מקרים לכל 100000 תושבים בשנה

הגדרה של מחלת עור "צעירה" ומפושטת

- 15-20% של כלל חולי סקלרודרמה יסבלו ממחלת עור מפושטת
- מחלה "צעירה": משך מחלה פחות מ-6 -3 שנים מאז תסמין ראשון חוץ מתסמונת רינו
  - חשיבות של מחלה "צעירה" - "חלון הזדמנויות"
    - טרם הופיעו שינוים בלתי הפיכים
- מחלה מפושטת – DIFFUSE SCLERODERMA
  - מעורבות אצבעות ידיים, כפות ידיים ואמות
  - מעורבות כפות רגליים ושוקיים
  - *מעורבות עור באזורים מרכזיים זרועות, חזה, בטן, ירכיים*

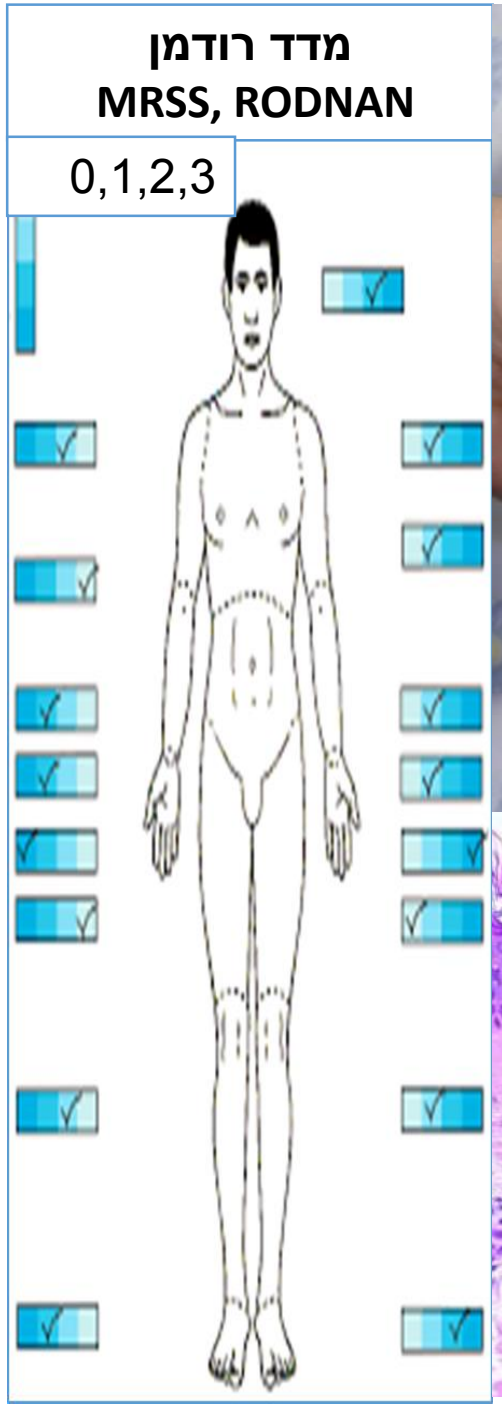


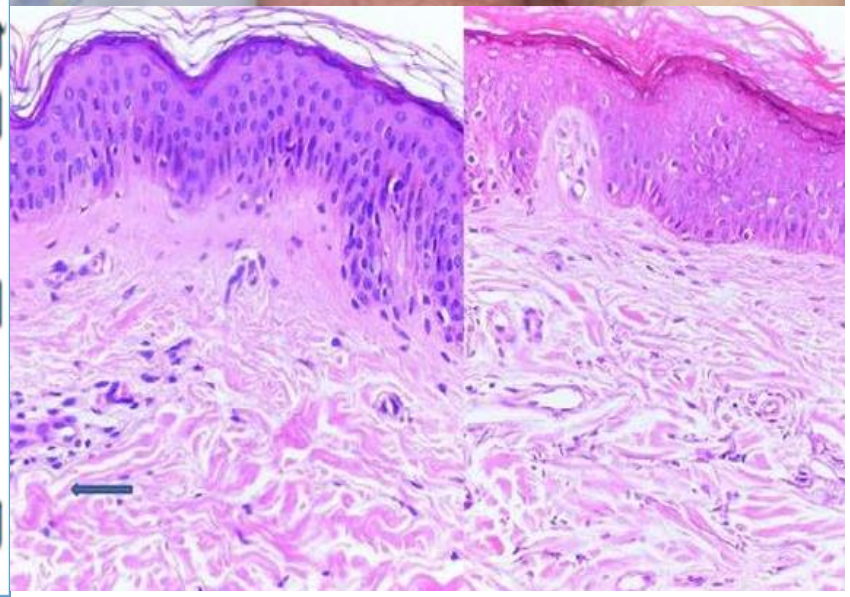
תלונות של חולים עם מעורבות עור מפושטת?

- עיבוי עור באצבעות וכפות ידיים (יותר נדיר ברגליים)
  - עור נוקשה
  - עור רגיש
  - עור עם סדקים
  - קושי בהפעלת האצבעות בכיפוף או יישור
  - הרגשת קור
  - נימול או שריפה באצבעות
- התפשטות מהירה של עיבוי עור לאזורים מרכזיים
  - אמות, זרועות, חזה, בטן, ירכיים, שוקיים
  - עור נוקשה ורגיש
  - גרד בעור
  - כאבים או הרגשת שריפה
  - קושי בהפעלת כתפיים, מרפקים, ירכיים, קרסוליים
  - שינוי צבע עור: יותר בהיר, יותר כהה
  - שינוי בשיעור
  - פצעים בעור באזורי מתיחה

אבחנה של עיבוי עור

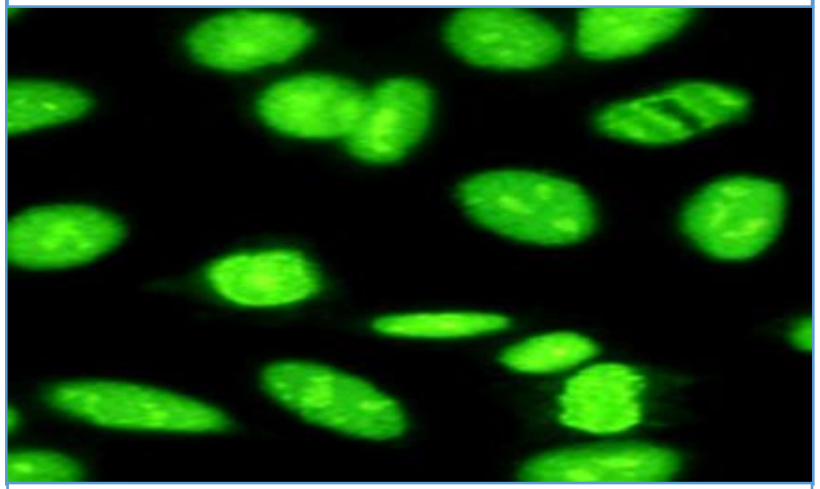
- בהתאם לתלונות
- **בדיקת רופא**
- הערכה בפסקי זמן כל 2-3 חודשים
- לפי **מדד רודמן**: 17 אזורים
  - סקלה מ0 – תקין עד 3 מאוד נוקשה
- ביופסיית עור במקרה שיש ספק



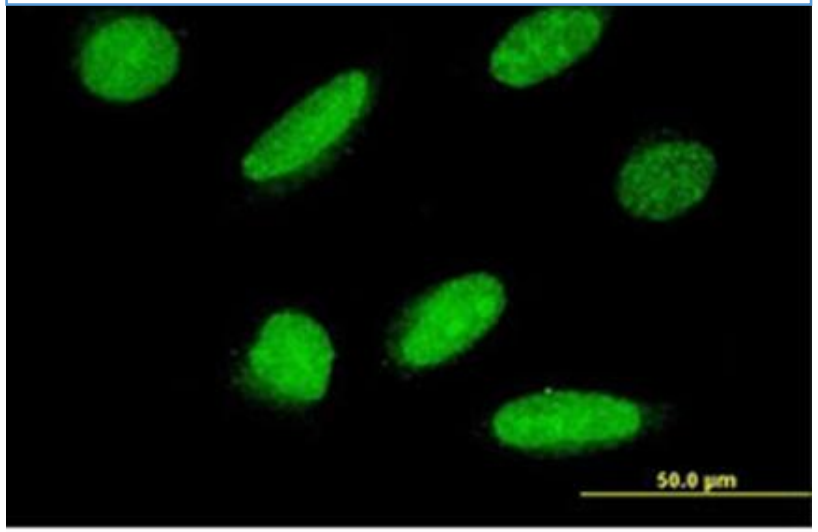


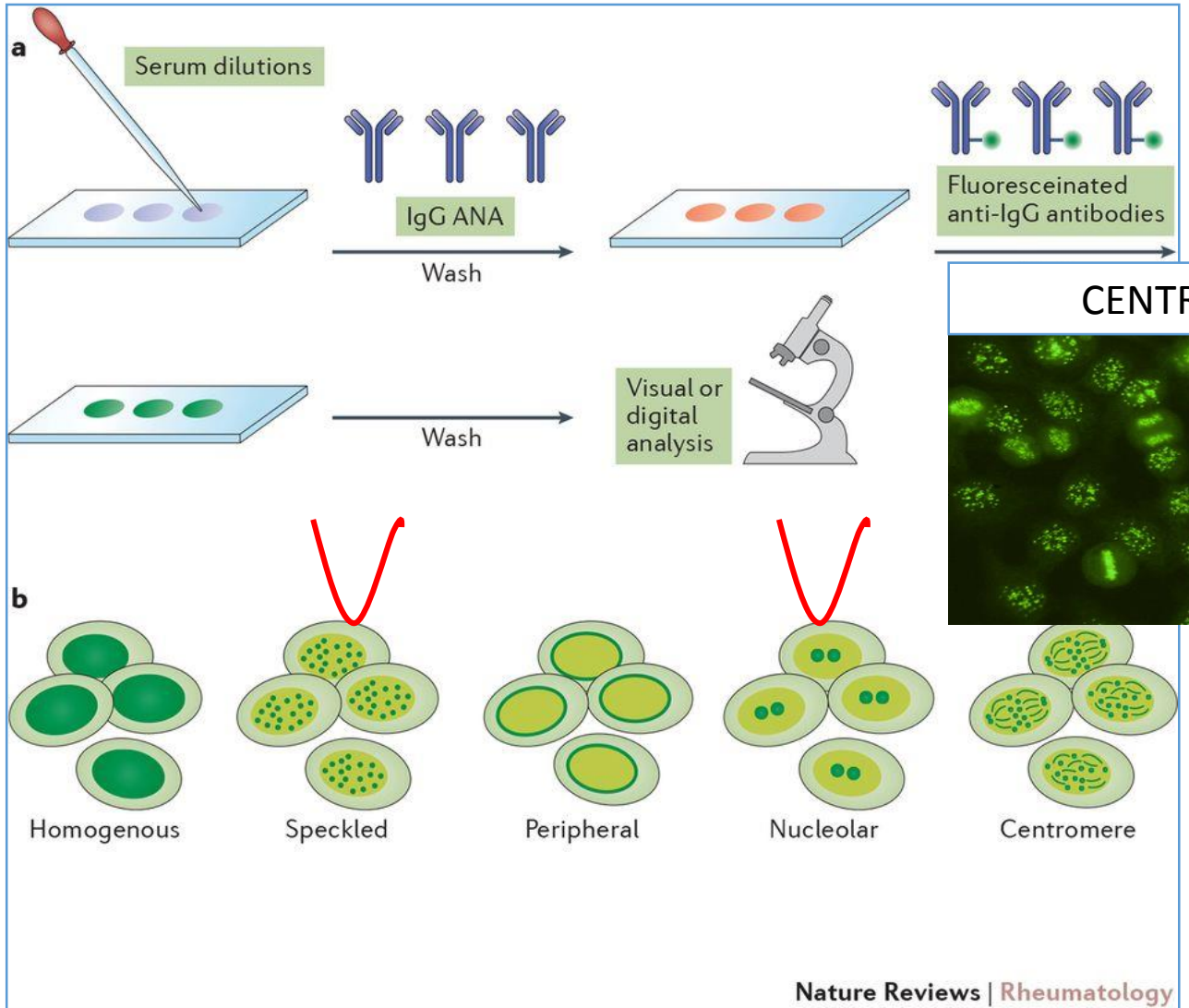
בדיקת נוגדנים: 95% מהחולים נושאים ANA חיובי (נוגדנים כנגד גרעין)

TOPOISOMERASE ,ANTI SCL-70

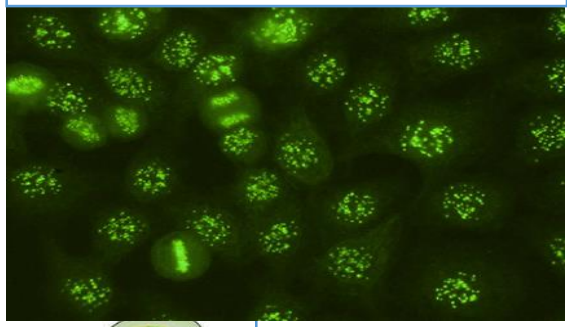


RNA POLYMERASE 3

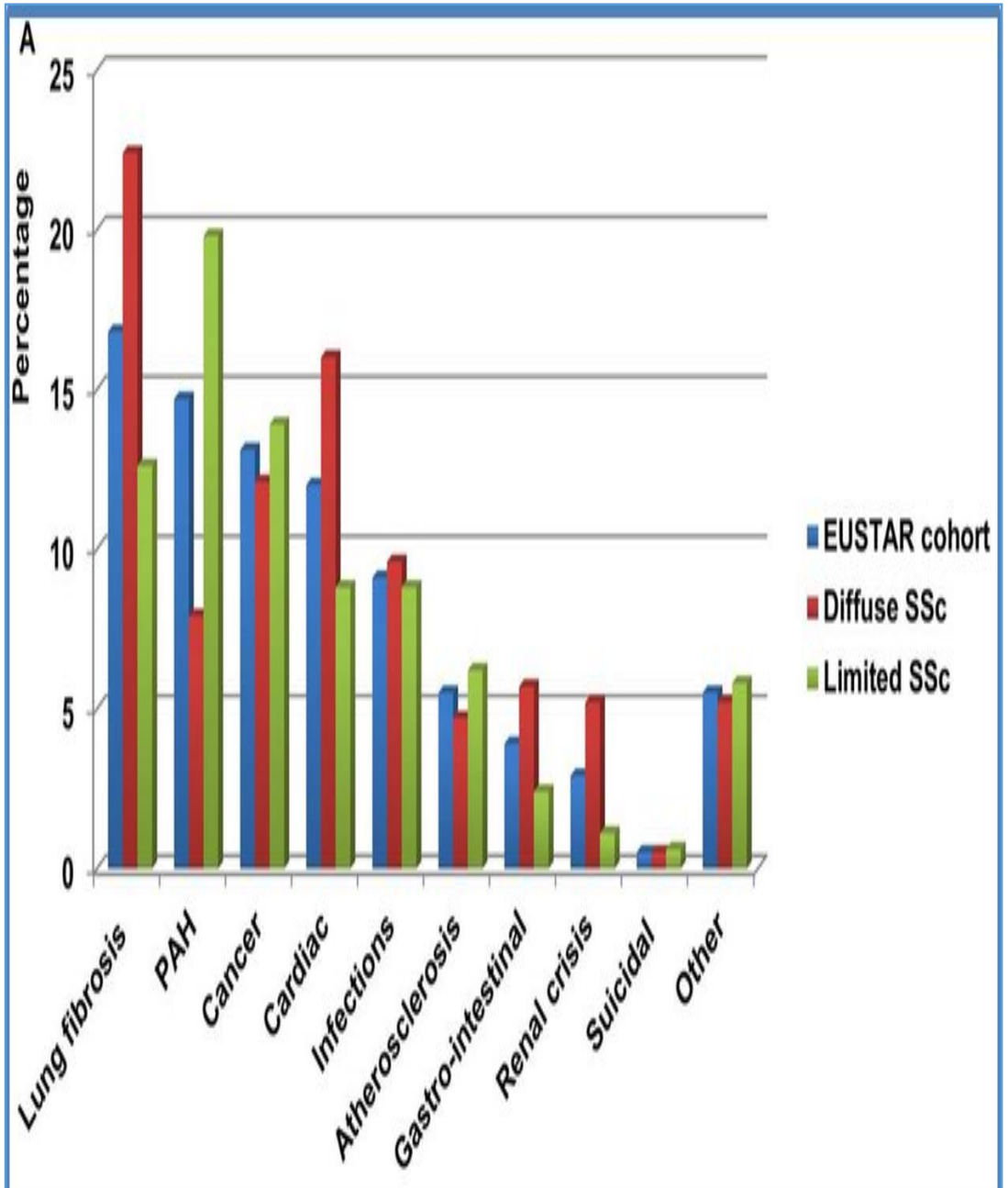




CENTROMERE



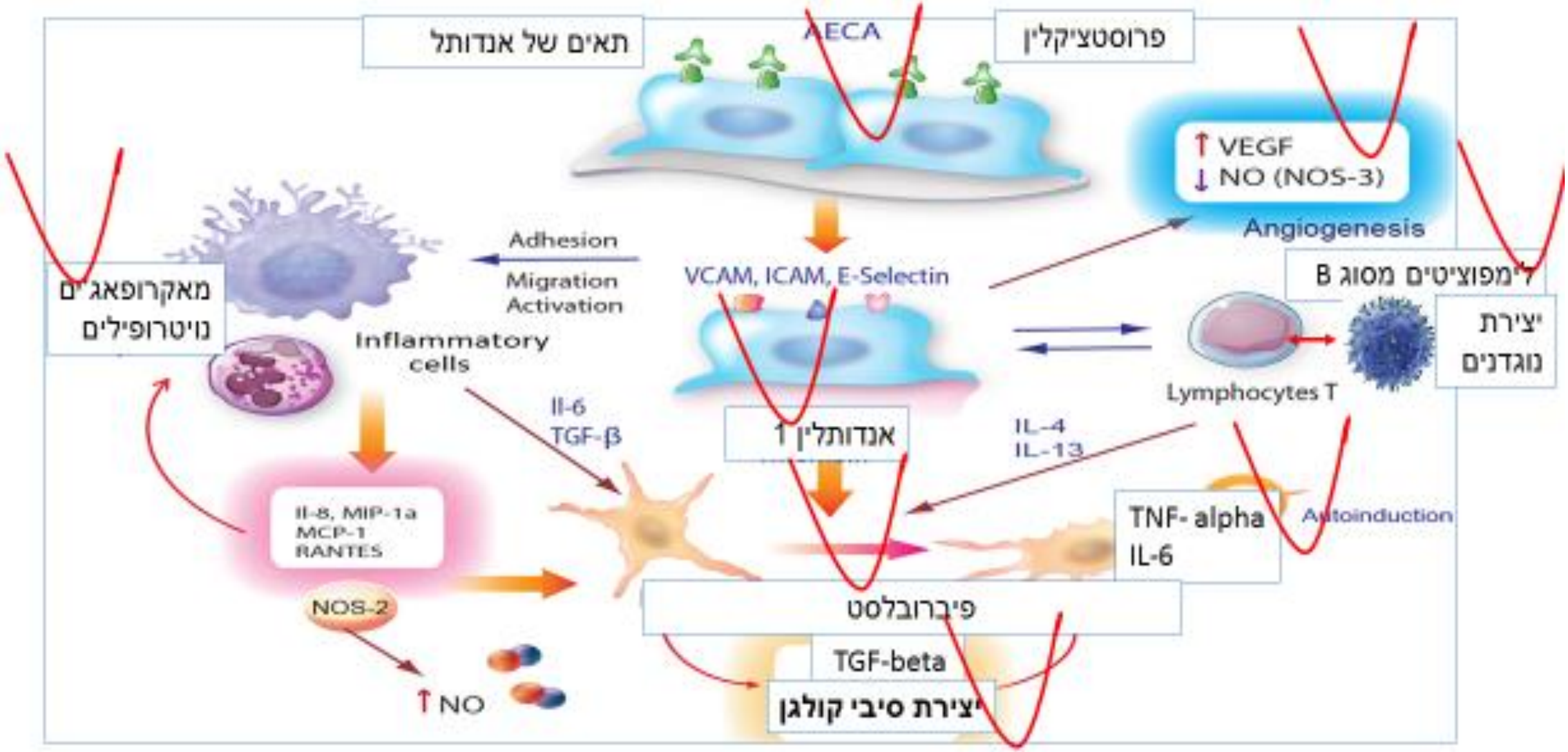
Elhai M, et al; EUSTAR group. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017 Nov



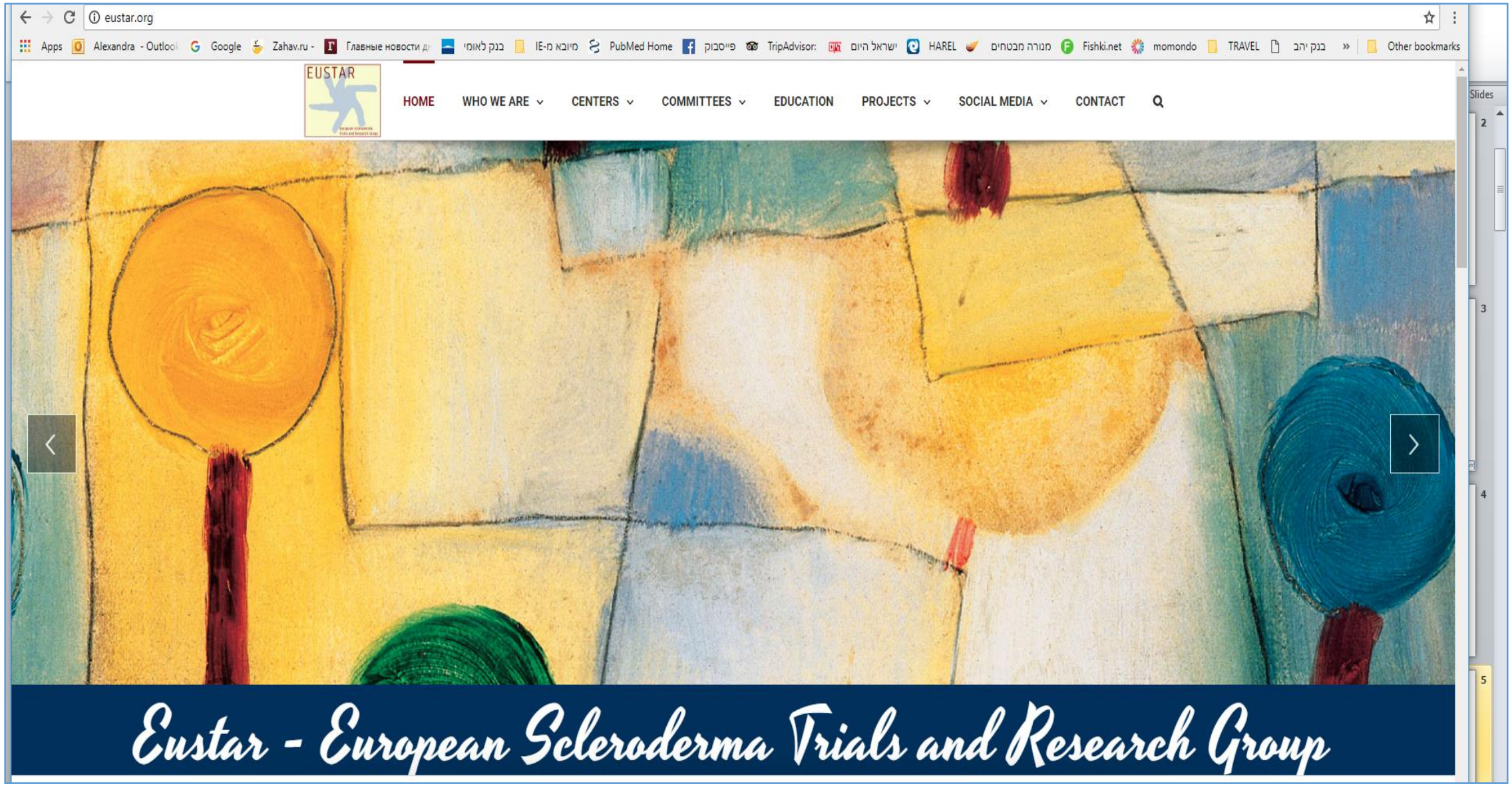
גורמים פרוגנוסטיים

- **התפשטות מהירה של עיבוי עור**
- **סימנים של מעורבות אברים**
  - שיעול או קשי נשימה – ריאות
  - כאבים בחזה, דפיקות לב – לב
  - כאבי ראש, בצקות, עליה בלחץ דם – כליות
  - כיבים רבים באצבעות - איסכמיה
  - צרבת, קשי בליעה, ירידה במשקל – מערכת העיכול
  - חולשה, עייפות, קשי תפקוד – מעורבות שרירים

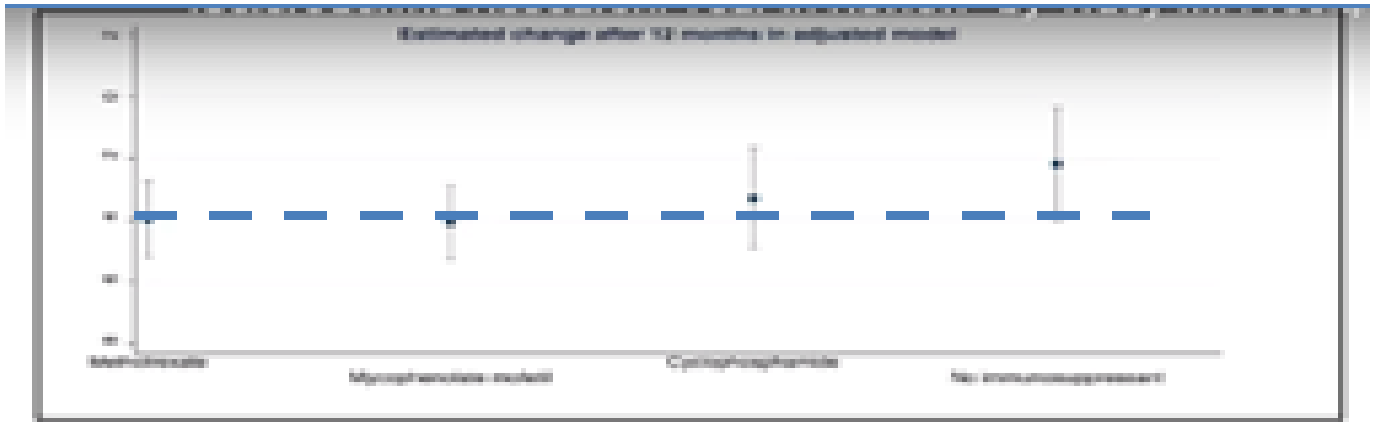
מנגנון של סקלרודרמה

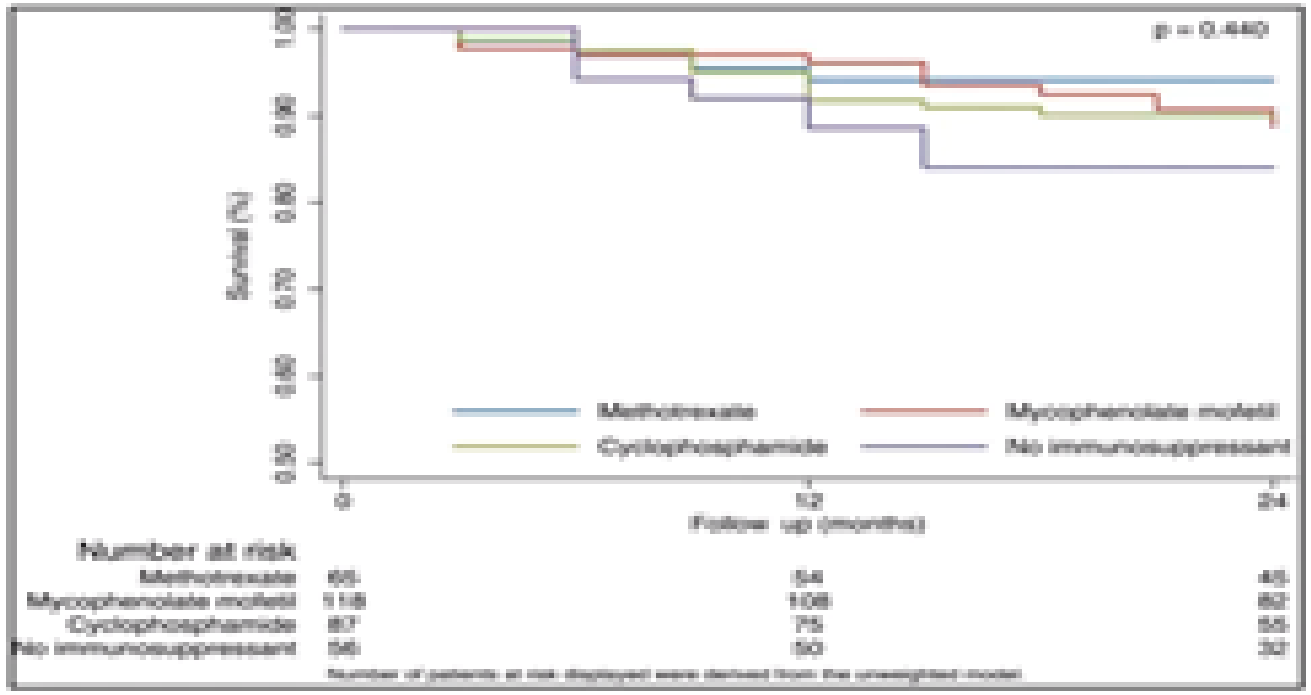


Kowal-Bielecka O, et al; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017 Aug



מחקר ESOS

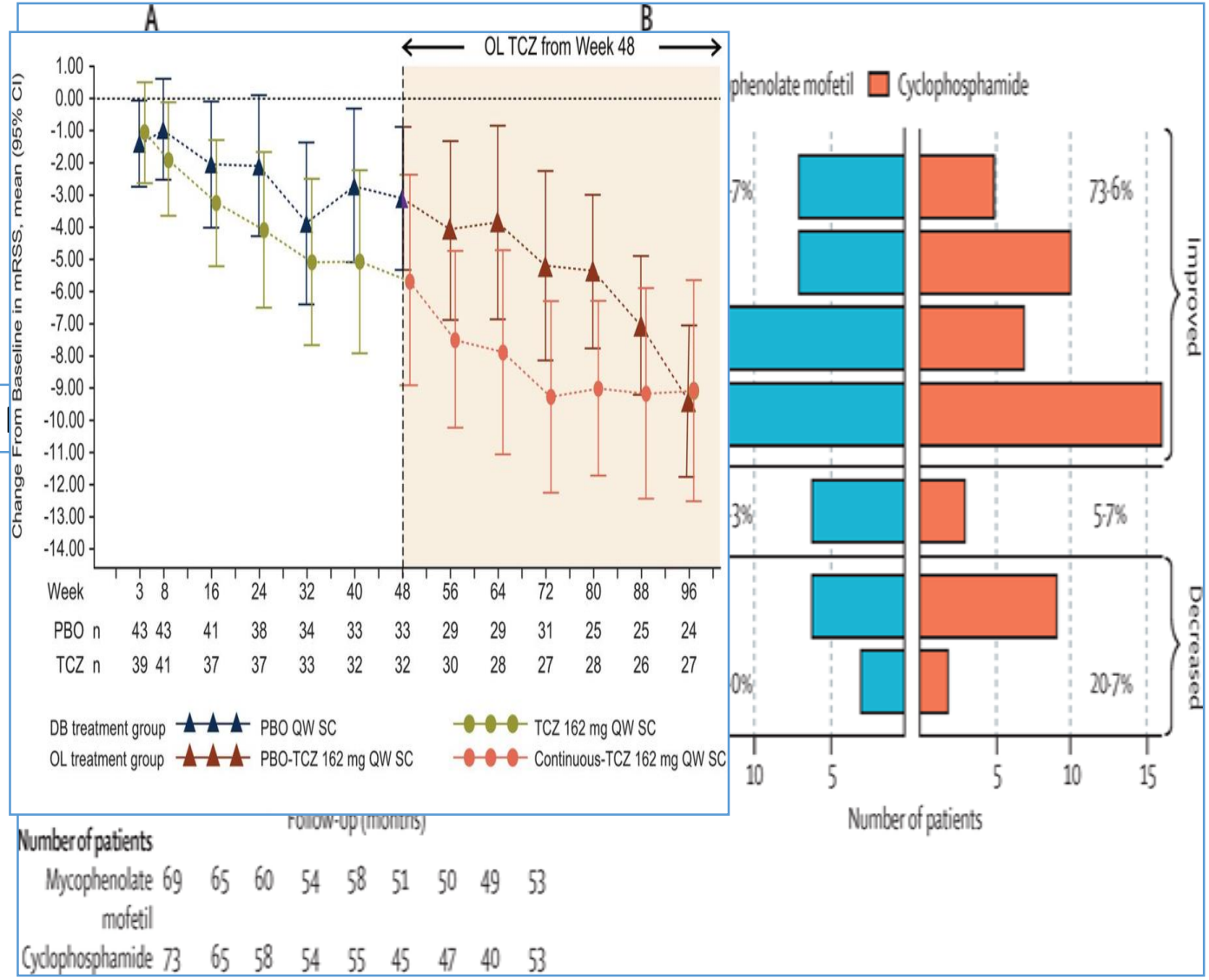




- מחקר בין לאומי, רב מרכזי
- מחקר פרוספקטיבי תצפיתי
- השוואה של גישות טיפול שונות (מתוטרקסאט ציקפופוספאמיד, סלספט או "ללא טיפול") בנוגע למדד מעורבות של העור בחולים עם סקלרודרמה מפושטת "צעירה"
  - פחות מ3 שנים משך המחלה
  - מעקב כל 3 חודשים 24 חודשים
  - 348 חולי סקלרודרמה
    - לא היה הבדל בנוגע לסבילות או תופעות לוואי
- טיפול כל שהוא – יותר טוב מכלום
- אצל חולים עם מעורבות ריאות – תוצאות היו פחות טובות

- Herrick AL, et al. Patterns and predictors of skin score change in early diffuse systemic sclerosis from the European Scleroderma Observational Study. Ann Rheum Dis. 2018 Apr;77(4):563-570. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211912. Epub 2018 Jan
- Peytrignet S, et al. Disability, fatigue, pain and their associates in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study. Rheumatology (Oxford). 2018 Feb
- Herrick AL, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). Ann Rheum Dis. 2017 Jul

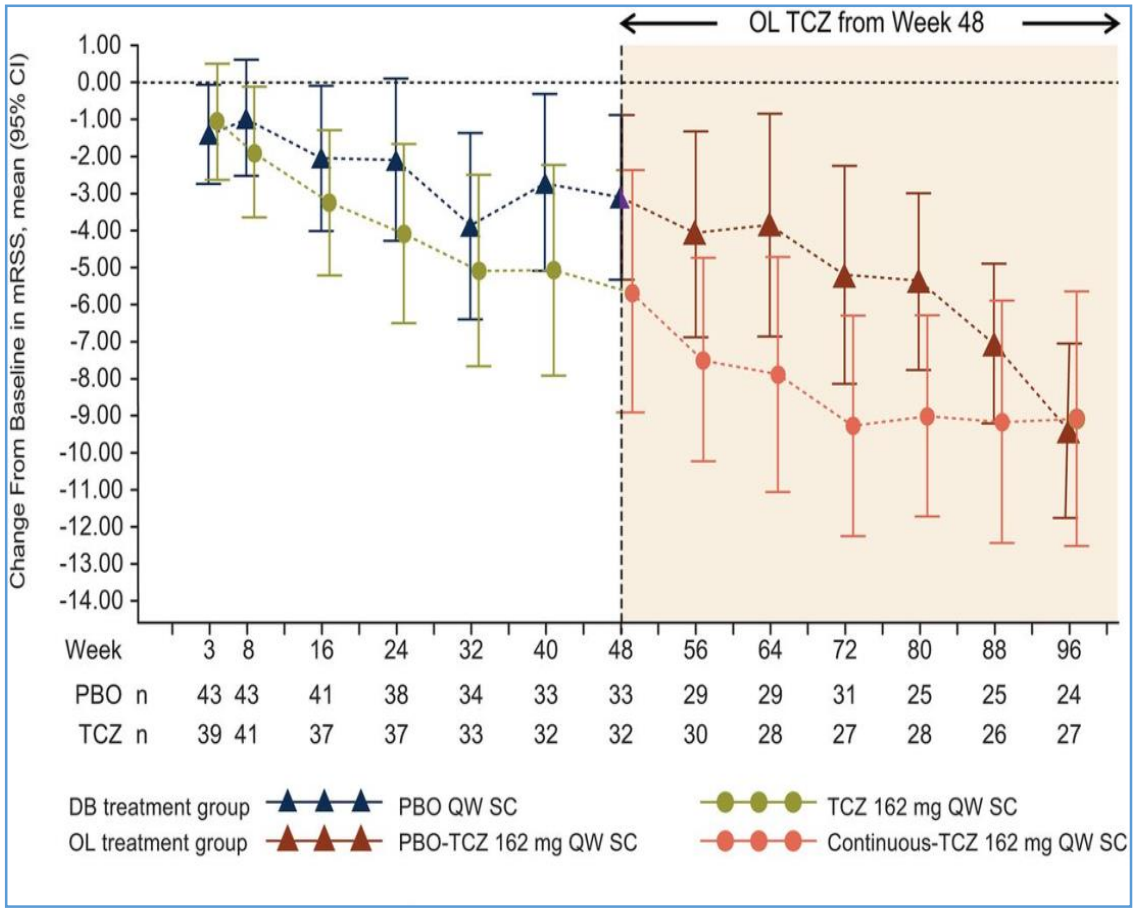
Namas R, et al. Participants in the SLS-I and members of the SLS-II Research Group. Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post Hoc Analyses From Two Randomized Placebo-Controlled Trials. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Mar

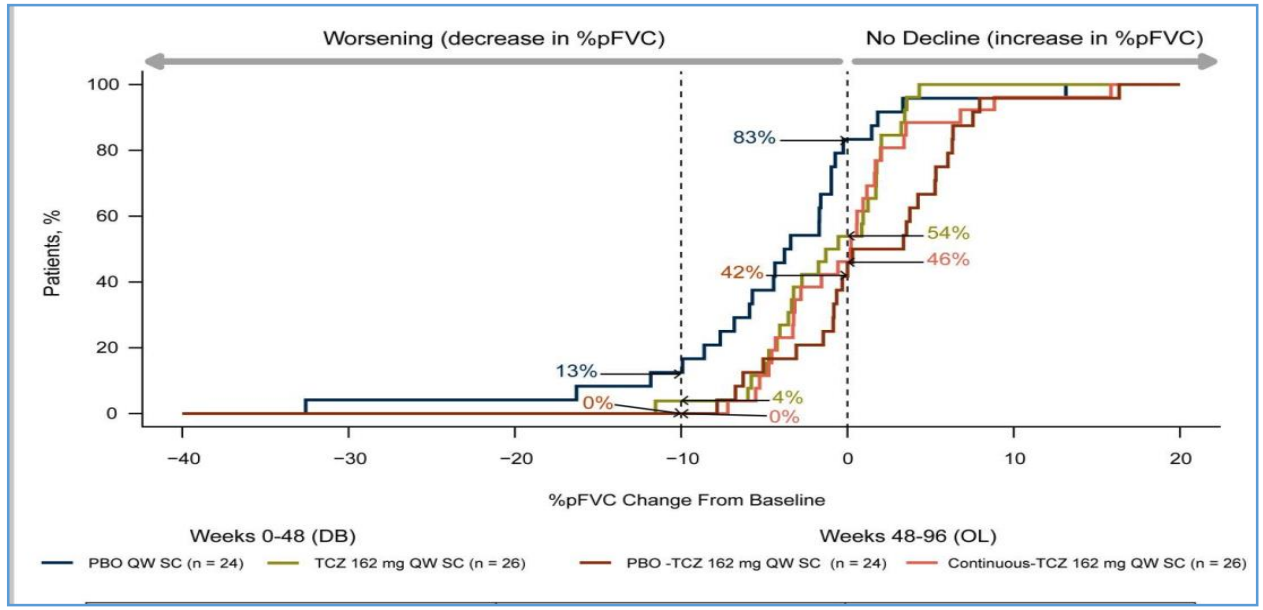


- במחקר SLS-2 58% היו עם מחלה מפושטת
- מדד רודנן (MRSS) - היה סביב 14 ו15 (בקבוצת מטופלים בסלספט (MMF) ובקבוצת ציקלופוספאמיד (CYC)
- אחרי 24 חודשים **ירידה משמעותית בMRSS**
- ירידה זהה בשתי קבוצות
- ירידה משמעותית בMRSS נצפתה בכל 6 חודשים מתחילת הטיפול.

מחקר עם אקטמרה במחלה "צעירה" מפושטת FASSCINATE

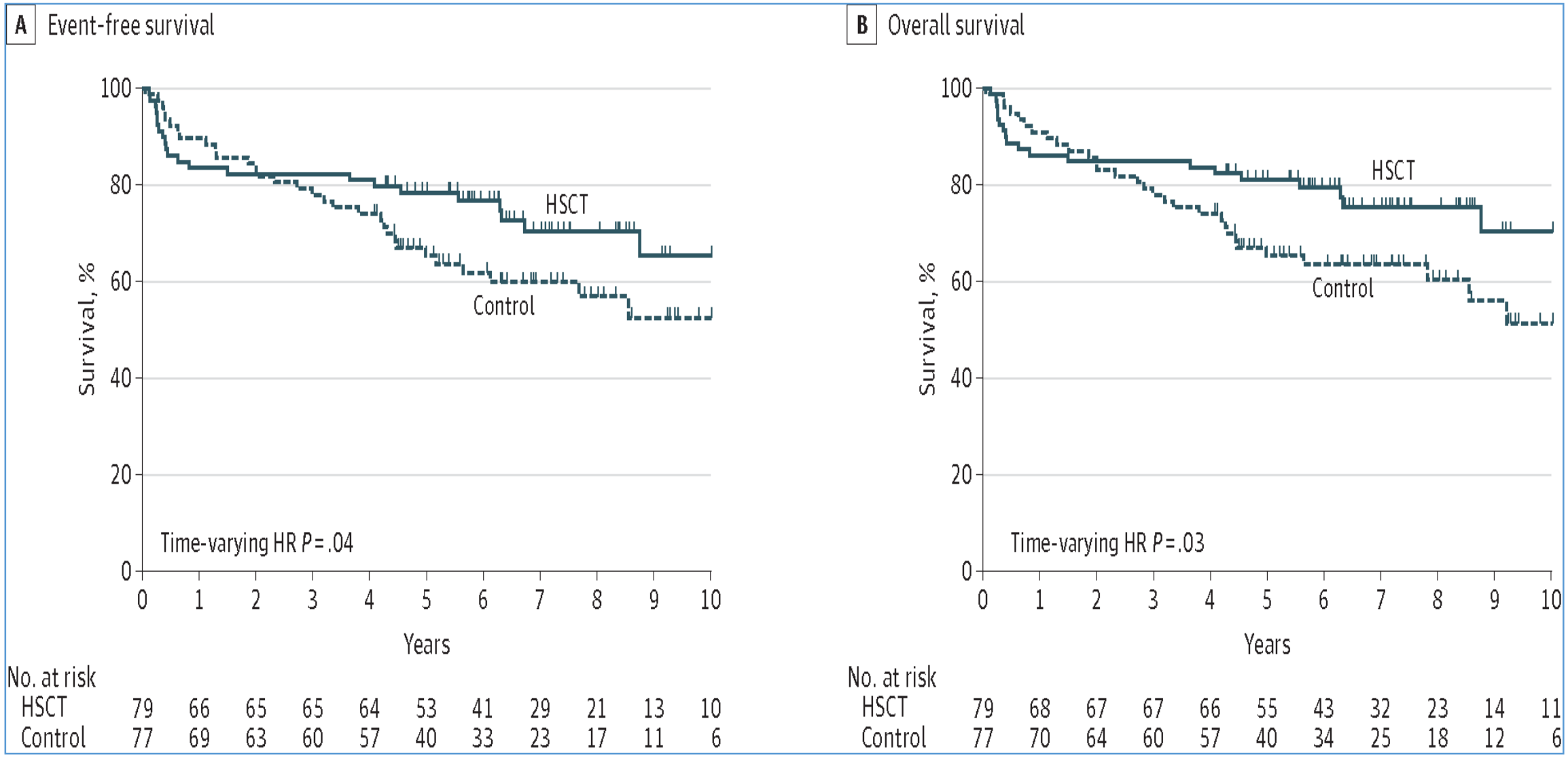
- אנליזה לביופסיות עור לגילוי "מרקרים" שמאפיינים חולים עם נטייה להתקדמות פגיעה בעור
  - IL13RA1, OSMR, and SERPINE1
- בתרבית תאים פיברובלסטים מביופסית עור תחת טיפול בTCZ ירדה רמת TGF beta



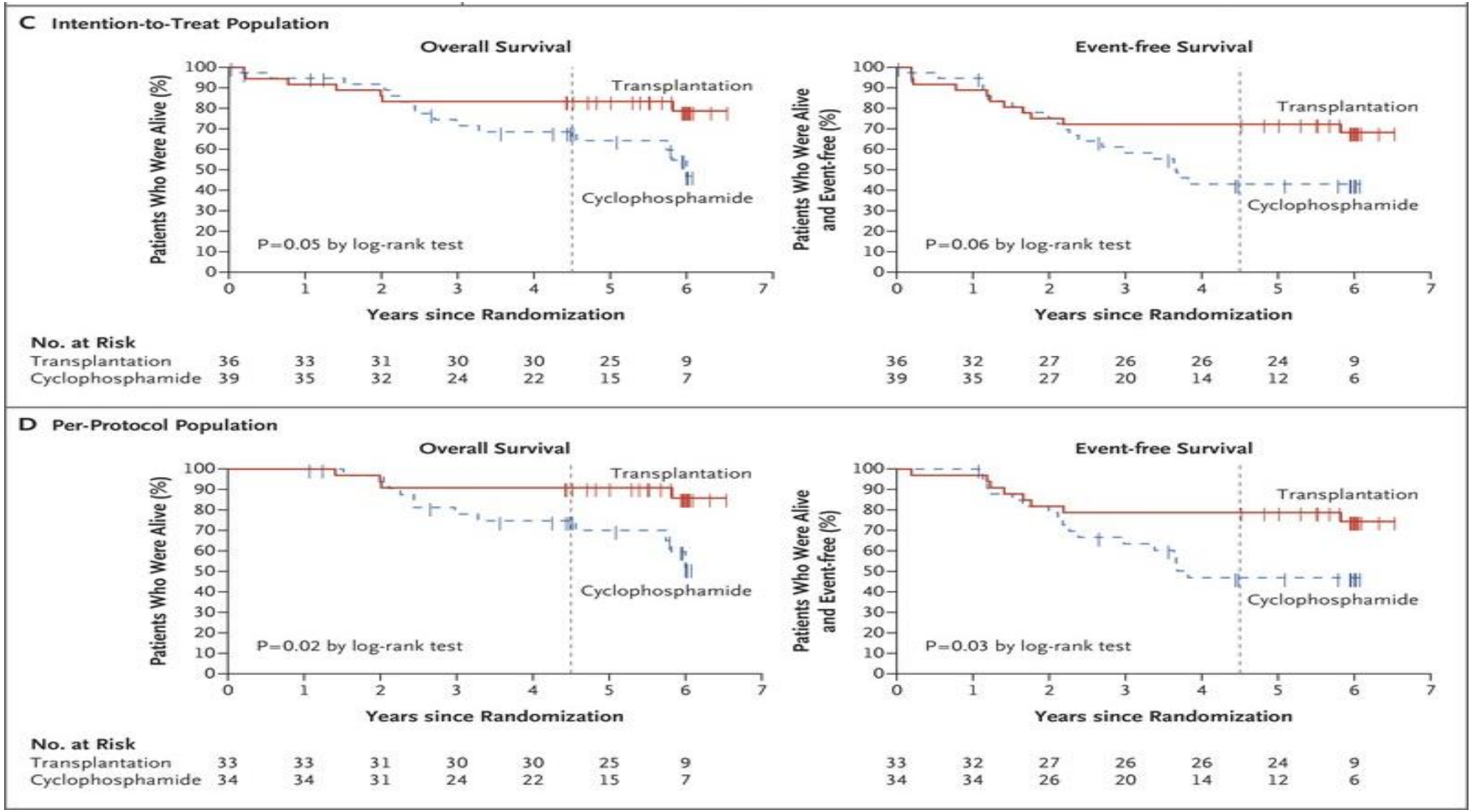


- Stifano G, et al. Skin Gene Expression Is Prognostic for the Trajectory of Skin Disease in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2018
- Denton CP, et al. Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSScinate clinical trial in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2018 May
- Khanna D, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). Ann Rheum Dis. 2018 Feb
- Khanna D, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. Lancet. 2016 Jun

van Laar JM, EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 Jun



Sullivan KM,; SCOT Study Investigators. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. N Engl J Med. 2018 Jan



Kowal-Bielecka O, et al; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017 Aug
Walker UA, Saketkoo LA, Distler O. Haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. RMD Open. 2018 Jun
Fernández-Codina A, et al. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. Arthritis Rheumatol. 2018 May

- שלושה ניסויים מבוקרים אקראיים של השתלת תאי גזע בסקלרודרמה הראו יתרונות הישרדות ארוכי טווח ושיפור קליני משמעותי בעובי העור.
- עם זאת, יש לשקול את היתרונות הללו כנגד הסיכון המוגבר לתמותה הקשורה להשתלות.
  - מעורבות משמעותית של איברים פנימיים בעיקר לב
  - חזרה של מחלה אפשרית בהחלט
  - גיל מבוגר ועישון מזוהים עם כישלון של השתלה

<u>המלצות לטיפול במעורבות של עור (בלבד!)</u>:

- **מתוטרקסאט (מידה מעבר)**
- **סלספט (MMF)**
- **ציקלופוספאמיד (CYC)**
- *השתלת מח העצם צריך להיות מוצע עבור חולים שנבחרו בקפידה עם מחלה חדשה אך מתפשטת במהירות ופרוגנוזה גרועה להישרדות, אך ללא מעורבות איברים חיוניים מתקדמת*

תמונה של אסנת יהודה, ז"ל