

A szisztémás sclerosis új klasszifikációs kritériumai

Szűcs Gabriella dr.

Debreceni Egyetem, Debrecen

A szisztémás sclerosis (SSc) szisztémás autoimmun kórkép, amely érinti a bőrt, a perifériás és viscerális ereket, a belső szerveket. Tekintettel arra, hogy nincs a betegség diagnózisát egyértelműen megerősítő vagy kizáró diagnosztikus teszt, az utóbbi időben több klasszifikációs kritériumrendszer kifejlesztésére történtek próbálkozások azon célból, hogy javítsák a gyakorlatban alkalmazott 1980-as American College of Rheumatology (ACR) klasszifikációs rendszer érzékenységét. Az 1980-as kritériumrendszer elsősorban a hosszabb betegségfennállású, definitív SS-os betegeket vette figyelembe, ugyanakkor a korai stádiumban lévő betegek és a limitált cutan SSc-sal bíró betegek mintegy 20%-a nem felelt meg a kritériumoknak. A SSc-ra vonatkozó ismereteink bővülésével szükségessé vált egy új klasszifikációs kritériumrendszer kidolgozása, amit az ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) közös munkája hozott létre 2013-ban. Ebben meghatározták, hogy amennyiben a betegnél proximális sclerodermás bőrmegvastagodás áll fenn, akkor a beteg SS-nak tekintendő. Amennyiben ez nem teljesül, akkor 7 egyéb tünetet vettek figyelembe (eltérő súlyozással): az ujjak bőrének megvastagodása, ujjbegy laesio, teleangiectasia, kóros körömágy kapilláris pattern, interstitialis tüdőbetegség és/vagy pulmonalis artériás hipertónia, Raynaud pnehomen és SSc-specifikus autoantitestek. Ezek alapján az új ACR-EULAR klasszifikációs kritériumrendszer szenzitivitása a validálás során 0,91-nek, specificitása 0,92-nek bizonyult, ami messze meghaladja az 1980-as rendszer érzékenységét, ezáltal szignifikánsan több beteg diagnosztizálására adva lehetőséget a gyakorlatban.

KULCSSZAVAK: szisztémás sclerosis, klasszifikáció

Bevezetés

A szisztémás sclerosis (SSc) szisztémás autoimmun kórkép, aminek patogenezisét három tényező jellemzi párhuzamosan:

1. A microvasculatura, microcirculatio abnormalitásai kísér-obliterációval, következményes szöveti ischaemiával,
2. Immunpatológiai változások, megváltozott T- és B-sejt-funkcióval, autoantitest-termeléssel,
3. Fibroblast-diszfunkció kifejezett collagen- és extracelluláris mátrixtermeléssel és szöveti depozícióval. Klinikai csoportosítással diffúz cutan SSc-

THE NEW CLASSIFICATION CRITERIA FOR SYSTEMIC SCLEROSIS

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem autoimmune disease that affects the skin and a variety of internal organs. Since there is no single diagnostic test that would prove either the absence or the presence of Ssc, many sets of classification criteria have been developed in order to improve the sensibility of the 1980 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria. These classification criteria were based on patients with long duration of the disease while patients with early disease and about 20% of patients with limited cutan form of the disease did not meet the criteria. With the increasing knowledge about SSc, new classification criteria became necessary, which was developed jointly by the ACR and the European League Against Rheumatism (EULAR) in 2013. It was agreed that proximal skin thickening is sufficient for the patient to be classified as having SSc. If that is not present, seven additional items were taken into consideration (with varying weights): skin thickening of the fingers, fingertip lesions, teleangiectasia, abnormal nailfold capillaries, interstitial lung disease and/or pulmonary arterial hypertension, Raynaud's phenomenon and SSc-related autoantibodies. The sensitivity of the new ACR/EULAR SSc-classification criteria was 0.91 and its specificity was 0.92, both much higher than that of the 1980 ACR criteria and allow for more patients to be classified as having the disease.

KEYWORDS: Systemic sclerosis, Classification

ben a sclerodermás bőrtünet a végtagok proximális területét és a törzset is érinti, limitált cutan formában csak az acralis részek érintettek, eltérő súlyosságú belső szervei manifesztációkkal a két csoportban.

A betegség jelenleg alkalmazott klasszifikációs kritériumait az American College of Rheumatology (ACR) 1980-ban határozta meg [1]:

1. Major kritérium a proximális scleroderma (sclerodermás bőrtünet a metacarpophalangeális és metatarsophalangeális ízületektől proximálisan is);

2. Minor kritériumok: sclerodactylia, ujjbegyulcusok, csillaghegek és bibasiláris pulmonalis fibrosis. A beteg SSc diagnózisba való besorolásához a major kritérium önállóan vagy két minor kritérium szükséges. Ezt a kritériumrendszert nem elsősorban a diagnózis felállítására fejlesztették ki, hanem klinikai programokba történő beválasztás céljából, főleg megalapozott, hosszabb betegségfennállással bíró betegek figyelembevételével. Emiatt a korai SSc-os esetek és a limitált formába tartozó betegek szignifikáns aránya nem felel meg a kritériumoknak [2–4].

Figyelembe véve az 1980-as rendszer hiányosságait, illetve a SSc-szal kapcsolatos ismeretek bővülését (pl. SSc-specifikus autoantitestek kimutathatósága, kapillároszkópos vizsgálatok fejlődése) LeRoy és Medsger 2001-ben kiegészítette a klasszifikációs rendszert, belevéve a korai SSc-betegeket [5]. Ennek alapján azokat a betegeket, akiknek Raynaud-szindrómájuk, SSc-patternt mutató kapillármikroszkópos eredményük és pozitív SSc-specifikus autoantitestjük volt, limitált SSc-nak (vagy pre-SSc-nek vagy „nem klasszifikálható” SSc-nak kell tekinteni. A validálás során ezen betegek 80%-a definitív SSc-nak bizonyult a 15 éves követés mellett [6], vagyis az SSc-specifikus autoantitestek és a kóros microvasculatura a körömágy kapillármikroszkópos képen prediktív értékűnek bizonyult.

Végül a legújabb klasszifikációs kritériumrendszer felállítása történt meg 2013-ban az ACR és European League Against Rheumatism (EULAR) közös munkája révén. A folyamat legfőbb célja a ténylegesen SSc-os betegek megkülönböztetése volt a nem SS-s betegek csoportjától. Ehhez az összes korai és késői SSc-tünetet és manifesztációt értékelték, figyelembe véve a vasculáris, immunológiai és fibrotikus tulajdonságokat, illetve a napi klinikai gyakorlatot is [7].

Az új klasszifikációs kritériumrendszer kidolgozása

Az új klasszifikációs rendszer kidolgozása során konszenzuson alapuló módszerrel határozták meg a kiválasztott kritériumtüneteket az addigi adatok és klinikai gyakorlat alapján [7, 8]. Először többlépcsős Delphi-technikával 168 kritériumtünetet választottak ki az első két lépésben, majd a 3. lépcső, valamint face-to-face konszenzus alapján, végül 23 kritérium maradt. A kiválasztott kritériumok megfelelő megkülönböztető értékűnek bizonyultak 783 SSc-os beteget és 1071 SSc-hez hasonló, de nem SSc-os beteget tartalmazó csoport összehasonlításával. A második fázisban többkritériumos elemzéssel csökkentették tovább a kiválasztott paraméterek számát, illetve súlyozták azok jelentőségét. Az így megalapozott klasszifikációs rendszert ismételt tesztelték prospektíven gyűjtött SSc-os (368 beteg

23 egyesült államokbeli és európai centrumból) és nem SSc-os betegcsoportban (237 beteg scleroderma-like betegséggel, pl. scleromyxoedema, eosinophil fasciitis, szisztémás lupus erythematosus, dermatomyositis, nephrogén szisztémás fibrosis stb.), összehasonlítva a szakértői klinikai döntésekkel. A harmadik fázisban az új rendszert kohorsz vizsgálatban validálták, és az eredményeket összehasonlították a korábban alkalmazott klasszifikációs rendszer érzékenységi eredményeivel.

A rendszer kidolgozásának eredményeként az a következtetést vonták le, hogy a kézujjak bőrének megvastagodása és a bőrmegvastagodás kiterjedése mindkét oldalon a metacarpophalangeális ízületektől proximálisan elegendő a beteg SSc-ként való klasszifikálásához. A csak az ujjak megvastagodását jelentő tünet önmagában nem elegendő. A proximális bőrtüneten kívül 7 kritérium maradt eltérő súlyozású pontszámokkal, amiknek kombinációja alapján SSc betegként klasszifikálható a beteg, ha az összpontszáma ≥ 9 . A 7 beválasztott kritérium a következő: az ujjak bőrének megvastagodása, ujjbegyulcus, teleangiectasia, kóros körömágy-kapilláris pattern, interstitiális tüdőbetegség és/vagy pulmonális artériás hipertonia, Raynaud phenomen és SSc-specifikus autoantitestek. Ezekben belül az ujjak bőrének megvastagodása és az ujjbegyulcus kategória 2-2 különböző lehetséges manifesztációt tartalmaz külön pontszámokkal. Ha a betegnek egy kritériumon belül mindkét manifesztációja fennáll, akkor arra a kategóriára a magasabb pontszám adandó (pl. az ujjak megvastagodásán belül észlelhető sclerodactylia – 4 pont és duzzadt ujjak – 2 pont is, akkor a pontszám 4 lesz). A rendszeren belül elérhető maximum pontszám 19, ebből ≥ 9 szükséges az SSc klasszifikációhoz [9, 10].

A szisztémás sclerosis 2013-as ACR/EULAR klasszifikációs kritériumait az 1. táblázat részletezi [9, 10].

Az új klasszifikációs kritériumrendszer validálása

Az új rendszer validálása 268 SSc-os beteg és 137 kontroll bevonásával történt. A kapott szenzitivitást és specificitást összehasonlították mind az 1980-as ACR-kritériumokkal, mind a 2001-es LeRoy és Medsger-kritériumokkal. A kidolgozott rendszer szenzitivitása szignifikánsan magasabbnak bizonyult (91% vs. 75% 1980 ACR, $p=0,01$, vs. 75% LeRoy/Medsger, $p=0,004$) a korábbi rendszerekhez képest, és a specificitása szintén szignifikánsan jobb volt (92% vs. 72% 1980 ACR, vs. 78% LeRoy/Medsger). A részelemzések során külön is megvizsgálták a 3 évnél rövidebb betegségfennállási idejű csoportot, és az eredmények hasonló szenzitivitási és specificitási arányokat igazoltak.

Kritérium	AI-kritérium	Pontszám**
A bőr megvastagodása az ujjakon, kezeken, kiterjedve mindkét oldalon, a metacarpophalangeális ízületektől proximálisan is	–	9
A bőr megvastagodása az ujjakon (csak a magasabb pontszám számolandó)	Duzzadt ujjak (puffy fingers) Sclerodactylia	2 4
Ujjbegyelaesio (csak a magasabb pontszám számolandó)	Ujjbegyefekély Ujjbegy „pitting scars”	2 3
Teleangiectasia	–	2
Kóros körömágy-kapilláris mintázat	–	2
Pulmonális artériás hypertonia és/vagy interstitiális tüdőbetegség (maximum score 2)	Pulmonális artériás hypertonia Interstitiális tüdőbetegség	2 2
Raynaud-phenomen	–	3
SSc-függő autoantitest (anticentromer, anti-topoizomerase I- Scl70, anti-RNA polymerase III (maximum score 3)	Anticentromer Anti-topoizomerase I Anti-RNA polymerase III	3

I. táblázat. A szisztémás sclerosis 2013-as ACR/EULAR klasszifikációs kritériumai*

* Ezek a kritériumok alkalmazhatók SSc programba történő betegbeválasztáshoz. Nem alkalmazhatók olyan betegek számára, akiknek egyéb megbetegedés jobban magyarázza a tüneteit (pl. scleromyxoedema, scleredema diabeticorum, eosinophil fasciitis, generalizált morphea, porphyria, lichen scleroticus, nephrogen szisztémás fibrosis stb.)

** Az összpontszámot az egyes kategóriák pontjainak összege adja. Definitív SSc klasszifikálható, ha a beteg pontszáma ≥ 9 .

Végül 16 szakértő bevonásával 38 esetet egyenként elemeztek, ahol SSc-klasszifikációt kaptak azok a betegek, akiknek az összpontszámértéke ≥ 9 volt, és nem SSc-nak sorolták be a kisebb pontszámú betegeket. A betegek közül azok, akiket az 1980-as ACR-kritériumok alapján SSc-nak klasszifikáltak, az új rendszer alapján is SSc-klasszifikációt kaptak, míg több beteget az 1980-as ACR-klasszifikáció alapján nem sorolták be, csak az új kritériumok szerint.

Összefoglalás

A korábbi szisztémás sclerosis klasszifikációs kritériumok viszonylag alacsony szenzitivitása és specificitása, a patomechanizmusra vonatkozó ismeretek bővülése, SSc-specifikus autoantitestek kimutathatóságának és a diagnosztikus módszereknek javulása tette szükségessé egy új, érzékenyebb klasszifikációs rendszer kidolgozását. Az új rendszer mind szenzitivitásban, mind specificitásban szignifikánsan jobb a korábbi, 1980-as ACR és 2001-es LeRoy/Medsgers klasszifikációhoz képest, aminek alapján szignifikánsan javult az SSc-klasszifikációt kapó ténylegesen SSc-os betegek aránya, beleértve a korai eseteket és a limitált kórfarmák egy részét is. A korai besorolás lehetőséget ad a betegek korai kezelésére, a szervi manifesztációk korai szűrésének elkezdésére. A klinikai napi gyakorlat mellett a rendszer a különböző kutatási programokba történő betegbeválasztást is segíti.

Irodalom

- [1] Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980, 23, 581–590.
- [2] Avouac, J., Fransen, J., Walker, U. A., Riccieri, V., Smith, V., Muller, C., et al.: Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi consensus study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 476–481.
- [3] Walker, J. G., Pope, J., Baron, M., Leclercq, S., Hudson, M., Taillefer, S., et al.: The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol* 2007, 26, 1401–1409.
- [4] Hachulla, E., Launay, D.: Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011, 40, 78–83.
- [5] LeRoy, E. C., Medsger, T. A. Jr.: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001, 28, 1573–1576.
- [6] Koenig, M., Joyal, F., Fritzler, M. J., Roussin, A., Abrahamowicz, M., Boire, G., et al.: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 3902–3912.
- [7] Fransen, J., Johnson, S. R., van den Hoogen, F., et al.: Items for developing revised classification criteria

- in systemic sclerosis: results of a consensus exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64, 351–357.
- [8] Johnson, S. R., Fransen, J., Khanna, D., et al.: Validation of potential classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64, 358–367.
- [9] van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S.R., Baron, M., Tyndall, A., et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013, 65, 2737–2747.
- [10] van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S.R., Baron, M., Tyndall, A., et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative *Ann Rheum Dis* 2013, 72, 11, 1747–1755.

Levelezés: Szűcs Gabriella dr., Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, e-mail: szucs.gabriella@med.unideb.hu