

A calcinosis cutis klinikuma és kezelési lehetőségei autoimmun kollagenózisokban

Doktori értekezés tézisfüzet

Dr. Róbert Lili

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Hidvégi Bernadett Éva, Ph.D., habilitált egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Bazsó Anna, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Gellén Emese, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Reusz György, D.Sc., egyetemi tanár
Tagok: Dr. Bánvölgyi András, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Müller Katalin, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2025

1. BEVEZETÉS

A calcinosis cutis bőrben történő mészkiválás, mely különböző kórállapotokat kísérhet. A kialakulás mechanizmusa szerint négy alcsoportot különböztetünk meg, melyek közül leggyakoribb a kötőszöveti károsodás talaján kialakuló dystrophiás altípus, ezen belül is az autoimmun kollagenózisokhoz (ACTD) társuló calcinosis. Pontos patogenetikája nem ismert, létrejöttében feltételezik a krónikus gyulladás, a szöveti hipoxia, a visszatérő mikrotraumák és a calcinosis inhibitorok csökkent szintjének szerepét. Klinikailag sárgásfehér, csontkemény papulák, plakkok, bőr alatti nodusok jellemzik, melyek gyakran kifeléyesednek, felülfertőződnek, fájdalommal, mozgáskorlátozottsággal társulhatnak, mely által jelentősen ronthatják a páciensek életminőségét. Diagnosztikája fizikális, képalkotó, valamint szövettani vizsgálattal lehetséges. Mai napig nem ismert igazán hatékony kezelése, sem terápiás szakmai irányelv, az eddigi tapasztalatok főként kisebb esetsorozatokon, esetriportokon alapulnak. Számos eszközös módszerrel és farmakoterápiával történtek próbálkozások változó eredménnyel. Kiemelt probléma a calcinosishoz társult ulceráció és fájdalom. A kezelés során célpont lehet a depozitok eltávolítása vagy roncsolása (lézer, ESWL), mely a fagocita-rendszer általi eltávolítást, illetve a gyógyszeres terápiák jobb hozzáférhetőségét segíti. További célpont lehet a sejtmembrán kalcium-csatornák gátlása (pl. diltiazem), a kalcium vagy foszfát kelációja (pl. probenecid, alumínium-hidroxid), a csontból való mobilizáció gátlása (pl. biszfoszfonátok), valamint a társult gyulladás (pl. kolhicin, minociklin, kortikoszteroidok) és kifeléyesedés kezelése.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A vizsgálat aktualitását az adja, hogy a calcinosis egy keveset kutatott téma, mellyel kapcsolatosan a mai napig igen kevés a klinikai adat. Relatív ritkasága és rendkívül heterogén háttere miatt nehezen vizsgálható, nagyobb elemszámon végzett randomizált-kontrollált vizsgálatok kivitelezése igen nehézkes, mely miatt a retrospektív megfigyeléses vizsgálatok kiemelt szerephez jutnak. Annak ellenére, hogy ACTD-kban jelentős probléma, igen kevés az epidemiológiai adat, pontos prevalenciája nem ismert, illetve kezelése sem megoldott. Az egyik fő probléma a calcinosishoz társult kifelékélyesedés, mely jelentős életminőségromlással jár, hatékony terápiás lehetőségek felderítése szükségszerű lenne. Az elmúlt években a tudományos érdeklődés középpontjába a nátrium-tiosulfát (STS) kezelés került, mely egy másik meszesedéssel járó kórkép, a calciphylaxis egyik jól ismert, első vonalbeli szisztémás kezelése. Calciphylaxis mellett sikerrel alkalmazták kisebb calcinosis léziók kezelésére lokális és intralézionális formában. Ezek az ígéretes eredmények arra engednek következtetni, hogy szisztémásan adva is jótékony hatással lehet calcinosisban, de ezzel a kezeléssel kapcsolatban ezidáig elenyésző az irodalmi adat. Mindezek alapján célunk a calcinosis prevalenciájának felmérése volt ACTD betegek körében, valamint a szisztémásan adott STS hatékonyságának vizsgálata különös tekintettel az alábbi kérdésekre.

1. **Vizsgálat:** A calcinosis prevalenciájának vizsgálata kollagenózisokban klinikánkon a 2003 és 2023 közti időszakban.
 - 1.1. Van-e különbség a calcinosis gyakorisága tekintetében a különböző kollagenózisok közt?
 - 1.2. Van-e különbség a különböző kollagenózisok közt, abban, hogy a calcinosis átlagosan milyen életkorban alakul ki, az alapbetegség kezdetétől számított milyen időtávon, lokalizációja és kifelékélyesedése tekintetében?
 - 1.3. Vannak-e calcinosisban szignifikánsan gyakrabban előforduló autoantitestek?
2. **Vizsgálat:** A per os és intravénásan adott STS kezelés hatékonyságának vizsgálata dystrophiás calcinosisban.
 - 2.1. Mik a terápia jellemzői, dózisa, adagolása?
 - 2.2. Milyen terápiás válasz érhető el, vannak-e olyan alcsoportok, ahol jobban hat?
 - 2.3. Mik a terápia mellékhatásai, milyen a tolerabilitása?

3. MÓDSZEREK

A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága 257/2023 és 5/2024 számmal engedélyezte, melynek során a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, mint regionális bőrgyógyászati centrum beteganyagában történt retrospektív vizsgálat. A klinikai és radiológiai betegadatok gyűjtése a klinika betegnyilvántartó rendszeréből történt (eMedSolution, T-Systems Hungary Ltd., Budapest, Hungary, 2024/Q1/1 verzió).

1. Vizsgálat

Retrospektív keresztmetszeti vizsgálat során a Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. Revíziója (BNO) alapján készült éves BNO-statisztikák segítségével gyűjtöttük a 2003. január 1. és 2024. január 1. közti időszakban klinikánkon szisztémás ACTD-ként (diffúz (dcSSc) és limitált (lcSSc) cutan szisztémás sclerosis (SSc), juvenilis (JDM) és felnőttkori dermatomyositis (DM), szisztémás lupus erythematosus (SLE), kevert kötőszöveti betegség (MCTD), nem differenciált kollagenózis (UCTD), overlap kötőszöveti szindrómák) kódolt eseteket, melyeket manuálisan ellenőriztünk. 839 verifikált kollagenózis esetet találtunk. Ezen páciensek elektronikusan tárolt adatainak manuális áttekintése során vizsgáltuk a calcinosis jelenlétét és a calcinosisos populáció epidemiológiai adatait (nem, alapbetegség, életkor a calcinosis felléptekor, az alapbetegség és a calcinosis fellépte közt eltelt idő, a calcinosis lokalizációja, ulcerációja). A calcinosis verifikációja képalkotó vagy szövettani vizsgálat során történt. A calcinosishoz társult autoantitestek jelenlétét is vizsgáltuk Hep-2 sejteken végzett immunfluoreszcens technika, ELISA és immunoblot módszerek segítségével.

2. Vizsgálat

Retrospektív eset-sorozat vizsgálat során éves BNO-statisztikák segítségével gyűjtöttük a calcinosisos betegeket klinikánk elektronikus adatnyilvántartó rendszeréből a 2003. január 1. és 2023. január 1. közti időszakban és vizsgáltuk ezeknél a pácienseknél a szisztémásan (per os vagy intravénásan) adott STS kezelést. Hét pácienszt identifikáltunk, akik klinikai dokumentációjából gyűjtöttünk epidemiológiai és kezelési adatokat (nem, alapbetegség, megelőző és egyidejű immunszuppresszív és calcinosisra célzó kezelés, életkor a calcinosis

felléptekor és a terápia kezdetén, a calcinosis lokalizációja, kiterjedése, ulcerációja, a STS dózisa, adagolása, a terápia hossza, terápiás válasz, mellékhatások, compliance). A kezelés során alkalmazott STS-ot a Semmelweis Egyetemi Gyógyszertár állította elő. Per os kezeléshez bélben oldódó kapszulában 1–2 g STS-pentahidrát (*Merck KGaA*, Darmstadt, Németország) alkalmazása történt vivőanyag nélkül, intravénás kezeléshez 392,3 g STS-pentahidrát (*Merck KGaA*, Darmstadt, Németország), 5,22 g dinátrium-foszfát-dihidrát és nátrium-hidroxid pH kiegyenlítéshez (maximum 0,001 g), injekcióhoz való víz egy literig összetételű oldat. Az elkészült oldatból egy vagy két, egyenként 12,5 g STS-ot tartalmazó ampulla beadása történt kezelésenként 500 ml fiziológiás sóoldatban oldva. A kezelés hossza és az összdózis a klinikum függvényében változott. Emellett átfogó irodalmi áttekintést is végeztünk a *PubMed* online adatbázisban a calcinosisban szisztémásan adott STS témakörben, melynek során összesen 10, irodalomban közölt esetet találtunk.

4. EREDMÉNYEK

1. Vizsgálat

1.1. A calcinosis prevalenciája különböző kollagenózisokban

839 verifikált ACTD páciens (férfi:nő=159:680) közül 6,67%-ban volt detektálható calcinosis (n=56, férfi:nő=11:45) röntgen, ultrahang, MR, illetve szövettani vizsgálattal. A leggyakoribb ACTD a SLE volt (n=464, férfi:nő=44:420), ebben a csoportban 1,94%-ban volt észlelhető calcinosis (n=9). Ezt követte a DM (n=175, férfi:nő=58:117), ebből 156 felnőtt és 19 juvenilis, 19 esetben lépett fel calcinosis, felnőttkori DM-ben 8,33% (n=13), JDM-ben 31,58%-ban (n=6). 155 SSc eset közül (férfi:nő=28:127) 118 dcSSc, 37 lcSSc volt, calcinosis 11,02%, illetve 24,32%-ban volt észlelhető. 25 overlap szindrómás páciensnél (férfi:nő=3:22) 12%-ban alakult ki calcinosis. A UCTD páciens közül (n=15, férfi:nő=2:13) egynél sem alakult ki calcinosis, a MCTD-ben (n=5, férfi:nő=0:5) szenvedőknél három esetben.

1.2. A calcinosis jellemzői különböző kollagenózisokban

A calcinosisos populációban az alapbetegség felléptekor az átlagéletkor $41,16 \pm 19,47$ év volt, a calcinosis felléptekor $47,49 \pm 20,91$ év, a calcinosis kialakulásáig eltelt átlagos idő $5,96 \pm 8,62$ év. A leggyakoribb alapbetegség a SSc volt (n=22), a leggyakoribb lokalizáció a végtagok (n=30), ezt követte a törzs (n=10), 14 esetben több testtáj is érintett volt. Ulceráció az esetek

39,28%-ában volt megfigyelhető. SSc csoportban (n=22) a calcinosis főként a felső végtagokon (n=14) alakult ki, ulceráció kb. az esetek felét kísérte (n=11), dcSSc-ban átlagosan $45,85 \pm 17,45$, lcSSc-ban $60,75 \pm 21,82$ éves korban az alapbetegség fennállásától számított átl. $6,31 \pm 6,75$, ill. $2,25 \pm 4$ évvel. DM-ben (n=19) szintén főként a felső végtagok voltak érintettek, a felnőttkori típusban átl. $55,08 \pm 15,63$ éves korban lépett fel a diagnózist követően átl. $2,85 \pm 4,69$ évvel, JDM-ben átl. $9,17 \pm 3,31$ éves korban $2,17 \pm 1,17$ évvel az alapbetegség diagnózisát követően. Ulceráció mind a felnőttkori, mind a juvenilis alcsoportban csupán 1-1 esetben alakult ki. SLE-ban (n=9) a calcinosis főként az alsó és felső végtagokat érintette, gyakran ulcerálódott (n=6), átl. $50,22 \pm 16,38$ éves korban alakult ki az alapbetegség után átl. $15,22 \pm 11,97$ évvel. Overlap esetekben (n=3, SLE/rheumatoid arthritis, DM/SLE, DM/SSc) átl. $55,67 \pm 15,57$ éves korban alakult ki calcinosis $10,67 \pm 14,36$ évvel az alapbetegség után, két esetben ulcerálódott, MCTD-ben főként az alsó végtagon volt észlelhető, egy esetben ulcerálódott, átl. $46,67 \pm 19,65$ éves korban alakult ki $3 \pm 13,53$ évvel a diagnózist követően.

1.3. Társult autoantitestek

Társult autoantitestek közül a páciensek 89,28%-ánál (n=50) volt detektálható ANA immunfluoreszcens technikával, 76,78%-ban magasabb (minimum 1:160) titerben. Kromatin és citoplazma ellenes antitestek 42,85, illetve 17,85%-ban voltak detektálhatók. ELISA technikával ENA antitesteket 33,92%, anti-SSA-t 25%-ban észleltünk. SSc pácienseknél anti-Pm/Scl (n=7), anti-centromer (n=6), és anti-Scl-70 (n=4) antitestek voltak észlelhetők, DM-ben anti-citoplazma (n=3), anti-Mi2 α (n=3), anti-Pl-12 (n=2), anti-Pl-7 (n=1), anti-NXP2 (n=1) és anti-Tif1 γ (n=1), SLE-ban anti-nucleosoma (n=6), anti-dsDNS (n=5), SSA (n=5), anti-RNP/Sm (n=4) és anti- β 2GPI (n=3). Gyakrabban társult autoantitestet nem találtunk.

2. Vizsgálat

2.1. A szisztémás nátrium-tioszulfát kezelés jellemzői

Hét páciens kapott szisztémás STS kezelést (férfi:nő=1:6) 6/7 esetben az alapbetegség inaktív fázisában. Átlagéletkoruk a calcinosis felléptekor $41,1 \pm 15,6$ év volt, a calcinosis fennállása a terápia kezdetén átlagosan $3,8 \pm 4$ év. Releváns komorbiditás egy esetet kivéve nem volt, ahol a calcinosis után évekkel alakult ki secunder hyperparathyreosis, mely a kalcifikációt facilitáló endokrin kórkép. Főként végtagi lokalizációjú, kisebb multiplex léziók voltak észlelhetők, a leggyakoribb panaszok az ulceráció (5=4), fájdalom (n=3), mozgáskorlátozottság (n=3) és a

visszatérő gyulladás (n=3). A páciensek túlnyomó többsége kapott korábban immunszuppresszív kezelést, mely a calcinosisra nem volt hatással, a korábbi calcinosis kezeléseket szintén nem. A per os és iv STS-ot szekvenciális vagy egyidejű adagolással kapták, egy esetben csak per os kezelés történt. Iv kezelésnél 12,5-25 g-ot a hónap egy hetében 2-3 alkalommal, a havi összdózis 50-125 g volt, a terápia hossza átl. $4,5 \pm 3,9$ hó (1-12). Per os esetben napi 1-8 g-ot átl. $25,7 \pm 38,3$ hónapig (7-112).

2.2. A terápia hatása

A compliance öt esetben jó volt. A terápia kimenetele folytatólagos kezelés érdemi mellékhatás nélkül (n=2), hatástalanság (n=2), elhagyás egyéb okból (n=2), loss of follow-up (n=1). Teljes válasz nem volt elérhető, részleges választ négy esetben figyeltünk meg, főként azoknál, akik magasabb dózisokat toleráltak, kisebb, gyulladt vagy ulcerált léziók esetén, elsősorban a gyulladás jelentős csökkenése, társult panaszok megszűnése és az ulcusok gyógyulása képében.

2.3. Mellékhatások

A terápia alapvetően jól tolerálható volt. Mellékhatásként gasztro-intesztinális panaszok (hányás, dózisfüggő hasmenés) gyakrabban léptek fel (n=5), melyek preventív antiemetikummal, illetve dózisadaptációval kiküszöbölhetők volt. Egy-egy esetben enyhébb fáradtság kísérte a kezelést, más mellékhatás nem volt.

5. KONKLÚZIÓ

1. Vizsgálat

- A vizsgálat során retrospektív módon elemeztük a calcinosis prevalenciáját ACTD-okban.
- A calcinosis cutis az ACTD-ban szenvedő páciensek életminőségére jelentős hatással van.
- Számottevő gyakorisággal észleltünk calcinosist SSc és DM csoportban, ezzel szemben a SLE-hoz ritkán társult calcinosis.
- Az egyes ACTD alcsoportok összehasonlítása során mind hasonlóságokat, mind különbségeket tártunk fel calcinosissal való társulásuk és annak jellemzői tekintetében.
- A SSc és a SLE mellett kialakuló calcinosis gyakran ulcerálódott, DM-ben ritkán volt megfigyelhető meszesedés.
- Szignifikánsan gyakrabban társult autoantitestet nem detektáltunk.

2. Vizsgálat

- Retrospektív módon elemeztük a klinikánkon a 2003 és 2023 közt szisztémás STS kezelésben részesülő dystrophiás calcinosisos eseteket. Ez az első tanulmány, amely nagyobb dózisok alkalmazásáról számol be.
- A STS jó hatását figyeltük meg a calcinosishoz társuló gyulladás enyhítésében és az ulcerált calcinosisnál a sebgyógyulás elősegítésében, bár teljes gyógyulás nem volt elérhető.
- A STS kezelés általánosságban jól tolerálható, biztonságos terápia.

A két tanulmány eredményei alapján elmondható, hogy a calcinosis ACTD-ban számottevő eltérés, a fő probléma a kifekélyesedés, mely hatékony terápiát igényel. A szisztémásan adott STS szerepet játszhat a calcinosis, különösen a gyulladt, ulcerált léziók kezelésében.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

1. A disszertáció témájában megjelent publikációk

1. **Róbert L**, Bánvölgyi A, Lőrincz K, Holló P, Hidvégi B. Systemic Sodium Thiosulfate as an Adjunct Treatment in Calcinosis: A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2023;12(24):7741. doi: 10.3390/jcm12247741. **IF: 3,0**
2. **Róbert L**, Németh K, Marschalkó M, Holló P, Hidvégi B. Calcinosis Prevalence in Autoimmune Connective Tissue Diseases-A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2024;13(12):3428. doi: 10.3390/jcm13123428. **IF: 2,9**
3. **Róbert L**, Kuroli E, Bottlik G, Hidvégi B. Late-onset calcinosis in burn scars: A review of the literature and two case reports. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(2):141-148. doi: 10.1111/ddg.14677. **IF: 3,6**
4. **Róbert L**, Kiss N, Medvecz M, Kuroli E, Sárdy M, Hidvégi B. Epidemiology and Treatment of Calcinosis Cutis: 13 Years of Experience. *Indian J Dermatol*. 2020;65(2):105-111. doi: 10.4103/ijd.IJD_527_18. **IF: 1,494**

2. A disszertáció témájához közvetlenül nem kapcsolódó publikációk

1. **Róbert L**, Kovács A, Sárdy M, Fábíán M. SARS-CoV-2 Infection in Pemphigus Vulgaris Two Weeks after Rituximab Therapy with Total Recovery: A Case Report. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2023;31(3):156-157. PMID: 38439728 **IF: 0,6**
2. **Róbert L**, Tamási B. Hormonal influence on the vaginal microbiom and one of its special aspects: vaginal discharge of a transgender man. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2022. 1. doi: 10.7188/bvsz.2022.98.1.4 **IF: -**
3. Fésus L, Kiss N, Farkas K, Plázár D, Pálka S, Navasiolava N, **Róbert L**, Wikonkál NM, Martin L, Medvecz M. Correlation of systemic involvement and presence of pathological skin calcification assessed by ex vivo nonlinear microscopy in Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(7):1897-1908. doi: 10.1007/s00403-023-02557-x. **IF: 1,8**

4. Király Z, **Róbert L**, Joura MI, Hidvégi B. Dermoscopy of granulomatous and autoimmune skin diseases. *Dermatologie (Heidelb)*. 2023;74(4):243-249. doi: 10.1007/s00105-023-05123-8. **IF: 0,8**
5. Király Z, Kovács A, Medvecz M, **Róbert L**, Bokor L, Kuroli E, Szepesi Á, Marschalkó M, Hidvégi B. Characteristics of the course of lupus erythematosus panniculitis in a retrospective analysis of 17 patients. *Orv Hetil*. 2023;164(5):172-178. doi: 10.1556/650.2023.32692. **IF: 0,8**
6. Jobbágy A, Meznerics FA, Farkas K, Plázár D, Bozsányi Sz, Fésűs L, **Róbert L**, Schveibert Á, Kuzmanovszki D, Szoldán P, Lőrincz K, Kiss N, Wikonkál N, Sárdy M, Bánvölgyi A. Teledermatológia: a digitalizáció új korszaka a bőrgyógyászati betegellátásban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2022. 3. doi:10.7188/bvsz.2022.98.3.1 **IF: -**
7. Koszorú K, Hidvégi B, Sárdy M, **Róbert L**, Kemény LV, Hársing J, Makó S, Czintner D, Blága K, Holló P. Combined corticosteroid and etanercept therapy in toxic epidermal necrolysis. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2024. 3. doi: 10.7188/bvsz.2024.100.3.6 **IF: -**