

Sykdomsinformasjon og forslag til anbefalte retningslinjer for utredning og behandling

Sklerodermi hos barn og unge

Sklerodermi er en heterogen sykdomsgruppe av ukjent årsak hvor det mest iøynefallende kliniske funn er stram hud. Sykdommen inndeles i 2 hovedgrupper:

I. Lokalisert sklerodermi

II. Systemisk sklerose

I. Lokalisert sklerodermi

Lokalisert sklerodermi er den dominerende sykdom hos barn og unge. I motsetning til systemisk sklerose angripes nesten aldri indre organer.

Hovedangrepspunktet er huden, men ved *lineær* sklerodermi angripes ofte subkutane fascia, muskulatur og ben.

Artritt beskrevet hos opptil 12 %.

Etiologi og patogenese

Mye uklart

- Autoimmun sykdom. Økt tilstedeværelse ANA
- Vaskulopati
- Neuropeptid utsondring → inflammasjon?
- Reaksjon mot lokalt traume
- Infeksiøst? Mulig sammenheng med tilstedeværelse av *Borrelia* (1)

Insidens

Trolig opptrer lokalisert sklerodermi ca. 10 ganger hyppigere enn systemisk sklerose, som man antar opptrer hos $1/1\,000\,000$ barn pr. år (2,3). Mens det hos voksne trolig er plaque morfea som er den hyppigste formen for lokalisert sklerodermi er det fra barnereumatologiske sentra rapportert at lineær sklerodermi er hyppigst hos barn (2,4). Fra en stor multisenterstudie utgått fra en rekke barnereumatologiske sentre er det rapportert følgende fordeling av ulike undergrupper: Lineær sklerodermi (69 %), plaque morfea (26 %), generalisert morfea (7 %), dyp morfea (2 %), blandet subtype 15 % (5,6). Fra Storbritannia og Irland er det rapportert en insidens av lokalisert sklerodermi på 3,4 barn pr. million pr. år hvorav lineær sklerodermi på 2,5 (7). Fra hudavdeling er det imidlertid rapportert at plaque morfea er den hyppigste lokaliserte form både hos barn og voksne, henholdsvis 48 % og 65 % av alle med lokalisert sklerodermi (8). Den samme gruppen fant imidlertid at lineær sklerodermi er hyppigere hos barn enn hos voksne.

Woo et. al rapporterer at kun 2 % av henviste pasienter til barnereumatologisk senter hadde lokalisert sklerodermi (9). Mens Zyljan F rapporterer at lokalisert sklerodermi kan være den tredje mest hyppige kroniske revmatologiske tilstand i revmatologisk praksis for barn (4)

Klassifikasjon og funn

Den mest brukte klassifikasjon inndeles sykdommen i fem undertyper (2).

- Plaque morfea
- Generalisert morfea
- Bulløs morfea
- Lineær morfea (inkludert Coup de Sabre)
- Dyp morfea

Plaque morfea

Dette er den mest benigne form av lokalisert sklerodermi og er i de fleste tilfeller kun lokalisert til dermis.

Generalisert morfea

Multiple plaques som angriper tre eller flere anatomiske områder eller individuelle plaques som etter hvert blir sammenhengende.

Bulløs morfea

Opptrer ofte sammen med andre undergrupper og involverer bulløse forandringer.

Lineær morfea

Det utvikler seg her en eller flere lineært angrepne hudområder/streker i over- eller underekstremiteter, hyppigst underekstremiteter. Lesjonen følger ofte et dermatom i utbredelse og er unilateral i 85-95 %. Den første manifestasjonen er vanligvis et lokalisert område med erythem og voksaktig indurasjon og med en erythematøs halo som gradvis brer seg. I tillegg til huden kan det komme affeksjon av underhud, muskel og underliggende ben. Resultatet blir da hypoplasi av de angrepne områdene med svinn av underhud, muskelatrofi og nedsatt lengdevekst av ben. De fleste beholder likevel bra muskelstyrke. Mange utvikler anisomeli (benlengdeforskjell) som kan bli opptil flere cm. Den aktive prosessen pågår gjerne i 3-5 år. I rolig/sen fase vil hudaffeksjonen fremtre mer brunlig, og indurasjonen i hud er blitt mindre eller gått helt tilbake. En sjelden form for lineær sklerodermi er "Coup de sabre" der hodet/ansikt er involvert. Hos denne gruppen er det rapportert overhyppighet av nevrologiske symptomer, bl.a. epilepsi (10,11)

Dyp morfea

Den sjeldneste, men kan gi nokså uttalte forandringer.

To undersøkelser viser at flere undertyper opptrer sammen i 15 % av tilfellene, (5,8).

Aktuelle differensial diagnoser ved lokalisert sklerodermi

- Sarcoidose
- Kronisk graft versus host reaksjon
- Mixed Connective tissue disease - MCTD (Blandet bindevevssykdom)
- Dermatomyositt
- Eosinofil fasciit
- Panniculitt
- Lipodystrofi
- Sen manifestasjon av cutan borreliose
- Regionalt smertesyndrom

Utredning

Standard klinisk undersøkelser inkluderer nøye inspeksjon av hud i ansikt, på truncus og over- og underekstremiteter. Utslett må beskrives. Lokalisasjon med angivelse av utbredelsen, både utgangspunkt proximalt og endepunktet distalt ved lineær sklerodermi. Utbredelsens lengde og største/minste bredde måles.

Man beskriver konsistens, farge med/uten rosa halo, ødematøst preg eller ikke. Ved lineær sklerodermi i under ekstremitetene måles største omkrets rundt tykklegg, omkring kne over patella og 15 cm proximalt for kneleddsspalten. Man måler og noterer ned evt. benlengdeforskjell (anisomeli).

Ved lineær sklerodermi i over ekstremiteter måles omkrets rundt albueledd og 10 cm proksimalt og distalt for leddspalten.

MR undersøkelse av lokalisert sklerodermi er uspesifikk, men kan si noe om dybden av infiltrasjon og sykdomsaktivitet (12).

Laboratorieprøver inkluderer Hb, hvite med diff., trombocytter, SR og CRP, ASAT, ALAT, CK, LD,ALP, RF, ANA m/ds-anti anti DNA, ENA, evt. anti IgG/IgM antitopoisomerase II (13).
Evt. MR av muskulatur.

Laboratorie funn

Eosinofili påvist hos inntil 31 %, og er assosiert med aktiv sykdom. Etter hvert normaliseres dette.
Revmatoid faktor, RF, i 16-40 %, hyppigst hos dem med artritt (14).

ANA + 23-67 %, hyppigst ved lineær sklerodermi.

Anticentromer as eller anti SCL-70 hos 2-3 %.

IgG eller IgM anti topoisomerase II er rapportert funnet i økt frekvens i en undersøkelse hos barn og voksne: hos totalt 76 % hos pasienter med lokalisert sklerodermi, hyppigst hos pasienter med generalisert morfea, 85 % (13). Tilsvarende økning ikke påvist ved systemisk sklerose, SLE eller dermatomyositt.

Behandling

Medikamentell behandling:

Det finnes ingen kontrollerte studier som entydig viser god effekt av behandling på lokalisert sklerodermi, men det er rapportert effekt av visse behandlingsopplegg (14-16). Mest oppmerksomhet har følgende opplegg fått:

- Generell behandling
 - Methotrexate 0,3-0,5 mg/ kg. i kombinasjon med methylprednisolon iv 15-30 mg/kg 3 påfølgende dager pr. måned i 3-6 måneder
 - Publisert enkelte kasuistikker med effekt av Mycofenolat mofetil (41)
- Lokalisert behandling
 - Klobetasolpropionat (Dermovat)
 - Tacrolimus (Protopic)
 - Ultrafiolett bestråling: UVA1 er rapportert effektivt mot morfea, men lite tilgjengelig (17,18)

Fysioterapi:

OBS! kontrakturer (sjeldent) + svak muskulatur.

Kirurgi:

Evt. Epifyseodese av friskt ben dersom anisomeli, > 1,5 - 2cm.

Prognose

- Normal forventet levetid
- Stabilisering av sykdommen i løpet av 3-5 år hos de fleste
- Vedvarende sykdomsaktivitet hyppigst ved linear sklerodermi (19)
- Mindre enn 1 % overgang til systemisk sklerose(6)

Forskjell barn – voksne

- Lokalisert sklerodermi 10 ganger hyppigere enn systemisk sklerose hos barn
- Lineær sklerodermi er meget sjeldent hos voksne

II. Systemisk sklerose (SSc)

Etiologi/ patogenese

- Graft versus host lignende
- Oppregulering av fibroblaster
- Økt plate- og endothel aktivisering

- Stimulerende antiPDGF reseptor antistoff

Insidens

Insidens av juvenil systemisk sklerose (JSS) er usikkert.

Foeldvari (20) konkluderer i oversiktsartikkel en insidens på 0.05/100.000 barn med mean debut på 8 år og med 90 % diffus undergruppe.

I en epidemiologisk studie fra Finland oppgis en insidens hos barn å være 0,05/100. 000 (21).

I USA er det rapportert insidens på 1-2/100.000 pr. år hos voksne (22). Det er beregnet at under 10 % av alle pasienter utvikler sykdommen før 20 års alder, hvorav 1,5 % under 10 års alder (23-26). Barn er funnet kun å utgjøre 3 % av alle tilfeller av systemisk sklerose i populasjons studier (23). Dette tilsier også en årlig insidens hos barn på 0,5/1 000 000 eller mindre pr. år.

Det er rapportert at jenter får sykdommen 3 ganger hyppigere enn gutter i aldersgruppen over 8 år, mens det i yngre alder ikke er funnet sikker forskjell mellom kjønnene (27).

Klassifikasjon

Systemisk sklerose kan inndeles i undergrupper på følgende måte (28):

- Diffus kutan form
Fortykket hud på trunkus i tillegg til ansikt og proksimalt og distalt på ekstremiteter.
- Begrenset kutan form
Fortykket hud begrenset til områder distalt for albuer og knær, men kan også innlemme ansikt og nakke.
Synonym CREST: kalsinose, raynaud fenomener, øsofagus affeksjon, sklerodaktyli, telangiektasi.
- Sklerodermi uten sklerodermi
Ingen hudaffeksjon klinisk, men karakterisk indre organ affeksjon, karaffeksjon og immunologiske funn i serum
- Overlappende
Fyller kriterier for systemisk sklerose, men samtidig RA, SLE eller inflammatorisk muskelsykdom
- Omgivelse indusert sklerose
- Udifferensiert bindevevssykdom / preskleroderma
Raynaud fenomener med kliniske og/eller laboratoriefunn assosiert med systemisk sklerose: anti centromer antistoff, unormal kapillarskopi av negler, finger ødemer eller ischemisk skade

Bare ett tilfelle av sklerodermi uten sklerodermi er rapportert hos barn (29), ingen tilfeller av omgivelse indusert sklerose.

Klassifikasjonskriterier / Diagnostiske kriterier

ACR kriteriene (30) er de mest brukte hos voksne og tidligere også hos barn, og fungerer ofte som diagnostiske kriterier. (Kriteriene er under revisjon). Disse er som følger:

Hoved kriterium:

Typisk sklerodermatøs hud som involverer hud proksimalt for MCP og MTP ledd. (Lokaliserte former for sklerodermi må utelukkes).

Under kriterier:

1. Sklerodermatøs hud begrenset til fingre
2. Digitale arr etter ischemi
3. Bibasilær pulmonal fibrose som ikke skyldes primær lungesykdom

Sikker diagnose: 1 hovedkriterium + 2 underkriterier.

En multisenter, flernasjonalt gruppe som representerer PRES (Paediatric Rheumatology European Society), ACR (American College of Rheumatology) og EULAR (European League Against Rheumatism) har nå foreslått nye diagnostiske kriterier for diagnose av systemisk sklerose hos barn og unge under 16 år (31). Man krever at hovedkriteriet og minst 2 av 20 underkriterier er tilstede:

- Hovedkriterium (obligat)
 - Proksimal sklerose/indurasjon av hud
- Under kriterier - to av de følgende 20 må oppfylles:
 - Hud: Sklerodaktyli
 - Kar: Raynaud fenomener, negleseng kapillære forandringer eller digitale sår
 - GI traktus: Dysfagi eller gastroøsofageal refluks
 - Nyre: Renal krise eller nytilkommen arteriell hypertensjon
 - Hjerte: Arytmi eller hjertesvikt
 - Lunger: Tegn til lunge fibrose, unormal diffusjon kapasitet i lunger mht karbonmonoksid (DLCO) eller pulmonal hypertensjon
 - Muskelskjelett: "Tendon friction rubs", artritt eller myositt
 - Nevrologisk: Nevropati eller karpal tunnel syndrom
 - Serologisk testing: Tilstedeværelse av ANA eller systemisk sklerose selektive antistoffer.

Symptomer og kliniske funn

- Hudmanifestasjoner (raskest progress første 1- 3 år):
 - Diffus smertefri hevelse av fingre som brer seg proksimalt. Etter hvert overgang til sklerodactyli: stram, rynkefri hud med innskrenket bevegelighet og kontrakturer (inntil 79 % hos barn)
 - Raynaud fenomener hos inntil 90 %, første symptom ca hos 70 %
 - Dilaterte kar, endret arkitektur, mikrobldninger i neglefolden
 - Fingertupp ulcerasjoner
 - Mimikkfattig ansikt- "karpemunn"
 - Telangiektasier
- Tenosynovitter:
 - Opptrer relativt hyppig tidlig i sykdommen
- Artritter:
 - Sjeldent
- Subcutane kalcifikasjoner:
 - Gjerne sent, lokalisert over albuer, knær og fingre
- Myopati:
 - Inntil 15 %
- Lunge affeksjon:
 - Interstitiell fibrose. Obs funksjonsdyspnoe
 - Kan opptre før hudaffeksjon
- Pulmonal hypertensjon (lite opplysninger på barn):
 - Kan opptre uten interstitiell fibrose
- Gastrointestinal traktus
 - Gastroøsofagal refluks (inntil 48 %)
 - Andre GI manifestasjoner
 - Malabsorpsjon
 - Bakteriell overvekst
 - Telangiektasier- blødning, "water melon stomach" (15 % voksne, trolig meget sjeldent hos barn)
- Nyre affeksjon:
 - Hyppigste årsak til død hos voksne før bruk av ACE inhibitorer
 - Renal krise opptrer oftest i løpet av sykdommens første 2-3 år

- Sjeldnere nyresykdom hos barn enn voksne
- Anti RNA polymerase III er assosiert med økt risiko for renal krise
- CNS affeksjon:
 - Beskrevet hos 14 % barn (oftere enn hos voksne), gjelder særlig hjernenerver og især trigeminus
- Sekundær Sjøgren:
 - Beskrevet hos ca 4 % barn (sjeldnere enn hos voksne)

Symptomer og kliniske funn ved diffus kutan SSc v/s begrenset kutan SSc

- Diffus kutan SSc
 - Fortykket hud proksimalt for albuer/knær
 - Indre organer (risiko for renal krise)
 - Ofte debut av Raynaudfenomener
 - "Tendon friction rub"
- Begrenset kutan SSc
 - Fortykket hud distalt for albuer/knær og i ansikt
 - Indre organer (sjelden renal krise)
 - Tidlig debut av Raynaud
 - CREST
 - Kasinose, raynaud, øsofagus, sklerodaktyli, telangiektasier

Utredning

Standard klinisk undersøkelse

Nøye inspeksjon av hud både ekstremiteter, ansikt og trunkus.

Beskrive evt. ødematøse fingre, dermatosklerose, Rodnan skin score, "karpemunn", Raynaud fenomener, subcutane forkalkninger, distale ulcera og "pitting scars", tenovaginitter ("tendon friction rub"), artritter, øsofagus dysfunksjon, sure oppstøt, tilstedeværelse av telangiektasier.

- Leddstatus
- EKG
- Lungefunksjonsprøver (årlig og ved behov (dyspnoe))
 - DLCO
 - FEV1
- Thorax
 - HRCT thorax (ved mistanke om lungesykdom)
- Ecco cor (årlig og ved mistanke om pulmonal hypertensjon)
- Høyre kateterisering dersom Ecco cor indikerer pulmonal hypertensjon
- Røntgen øsofagus ev. trykkmanometri med pH-måling, gastroskopi, hydrogen pusteprobe
- BT
- Orienterende nevrologisk undersøkelse som inkluderer hjernenerver og bedømmelse av muskelatrofi/ muskelstyrke
- Kapillaroskopi
- Høyde og vekt

Laboratorieundersøkelser

- Klinisk kjemisk
 - Blodstatus
 - Hb, SR, CRP, hvite blodlegemer m/diff., trombocytter
 - Vanlig klinisk-kjemisk undersøkelse inkl. CK
 - Na, K, Ca, ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT, CK, kreatinin, albumin, ferritin, TSH, fritt T4, blodsukker
- Immunologi

- RF
- ANA/ENA/antiDNA
- C3, C4, komplementfunksjon
- immunglobuliner, ANCA, kardiolin antistoff, lupus anticoagulant
- Anti-topoisomerase I (hyppigere ved voksen enn juvenile debut SSc) (32)
- Diffus kutan SSc assosierte immunologiske funn
 - Anti SCL-70 / anti RNA polymerase
- Begrenset kutan SSc assosierte funn
 - Anti centromer antistoff
- Urin us
 - Stiks/micro
 - Evt. protein/kreatinin ratio
 - Evt. protein døgnurin

Laboratoriefunn

- Sjeldent uttalt anemi, men Hb kan være lav p.g.a.
 - Kronisk inflammasjon
 - Vitamin B12 og folsyresvikt
 - Malabsorpsjon eller blødning fra mucosa telangiectasier (GAVE)
- Leukocytose sjeldent, men i noen grad assosiert til uttalt tarm- eller muskel sykdom
- Eosinofili hos inntil 15 %
- ANA tilstede 20-34 %, ofte i høyt titer, speckled pattern ved immunflourisens us.
- Inntil 28-34 % anti- Scl 70
- Inntil 22 % anti- centromer antistoff

Behandling

Generelle anbefalinger

- Sentralisert diagnostikk og behandling ved sykehus med regionsansvar og med tilstrekkelig kompetanse og erfaring med denne sykdommen. Tverrfaglig samarbeid med ulike lege spesialiteter (barnelege, kardiolog, gastroenterolog, hudlege, lungelege, nefrolog, nevrolog, revmatolog, evt. andre)
- Andre yrkesgrupper: Sykepleiere, fysioterapeut (OBS kontrakturer), ergoterapeut (OBS tiltak mot Raynaud fenomener), sosionom.
- Bred tverrfaglig informasjon til foreldre/ pasient, og helsepersonell i hjemfylke, hjemkommune. Behandlingen styres av barnerevmatolog, men i samarbeid med hudlege, revmatolog og/eller barnelege i hjemfylke.
- Ved refluks øsofagitt anbefales:
Små og hyppige måltider
Unngå sene kveldsmåltider
Evt. ligge med elevert hode om natten
- Raynaud ofte tidligste funn. Derfor:
 - Ikke røyking
 - Gode varme klær på kroppen og ekstremiteter
 - Evt. håndvarmere
 - Fuktighetskrem på ekstremiteter
 - Hansker som beskytter mot traumer

Medikamentell behandling

Ingen kontrollerte undersøkelser utført på barn. Man kjenner ikke til en generell effektiv medikamentell behandling mot denne sykdommen.

- Raynaud fenomener
 - Kalsiumblokker (Nifedipin førstevalg).

- Alvorlig perifer sirkulasjonssvikt
 - Iloprost(ilomedin) ved digitale sår/truende gangren
 - Bosentan (Tracleer) ved terapissvikt
- Øsofagus dysmobilitet/refluks øsofagitt/ bakteriell overvekst
 - Omeprazol (Losec) førstevalg
 - Esomeprazol (Nexium) andrevalg.
 - Ev. prokientisk medikasjon (Afipran 10mg før måltid)
 - Ev antibiotika hvis bakteriell overvekst
- Høyt BT p.g.a. nyreaffeksjon og venstre ventrikkelsvikt
 - ACE hemmer førstevalg
- Pulmonal hypertensjon
 - Warfarin(Marevan), illoprost(ilomedin), sildenafil (Viagra), bosentan (Tracleer). Liten erfaring hos barn
- Fibroserende alveolitt
 - Cyklofosamid +/- metylprednisolon
 - Mykophenolatmofetil (CellCept)
- "Water-melon stomach
 - Argonplasmakoagulator behandling
 - Omeprazol/ esomeprazol
- Hjertesykdom med venstre ventrikkelhypertrofi
 - Angiotensin 2 antagonist
- Artralgi / artritt
 - NSAIDS, lette analgetika, lavdose kortikosteroider, MTX

Prognose

Mortalitet

I tre eldre artikler er det rapportert til sammen 12 dødsfall hos barn/unge mellom 4 og 16 år (23,33-34). Median alder for sykdomsdebut i disse rapporteringene var 10 år fordelt mellom 4 og 16 år. Median sykdomsvarighet frem til død var 24 måneder, fra 5 til 120 måneder. Dødsårsakene var følgende: Hjertesvikt 5, hjertesvikt og pulmonal hypertensjon 1, pulmonal hypertensjon 2, lungeemboli 1, CNS affeksjon og hypertoni 1, nyresvikt 1, hjerneblødning som ledd i trombocytopeni 1.

Foeldvari et. al (35) har rapportert resultater fra stor multisenterstudie fra Europa og Nord- og Sør Amerika. 122 av 135 var hvite kaukasier, 100 var piker. Gjennomsnittlig alder ved sykdomsdebut var 8,8 år (SD +/- 3,3), og gjennomsnittlig oppfølgingstid siden diagnose ved follow-up var 5 år (SD +/- 3,3 år). Ved follow-up var sykdommen aktiv og trengte medisinerings hos 82, aktiv sykdom uten medisinerings hos 36 og remisjon hos 16. 95 % av de levende pasientene var i full daglig aktivitet ved follow-up. Ett, to og 4 års overlevelse var henholdsvis 99, 97 og 95 %. Åtte pasienter var rapportert døde, 5 av hjertesvikt, en av nyresvikt, en av sepsis og en av ukjent årsak.

I 2006 blir det rapportert resultat fra 2 undersøkelser av større grupper barn med systemisk sklerose. I den ene undersøkelsen sammenlignes funn hos dem med debut både i barnealder og voksenalder.

Scapolini et. al. (36) rapporterer resultater fra til sammen 2559 pas med symptomdebut fra og med 16 år og 111 (4 %) med symptomdebut før 16 år, tilsett i Pennsylvania, USA, perioden 1960-2003. Voksne ble inndelt i yngre voksne (16 -40 år) og eldre voksne (> 40 år). Kumulativ overlevelse rate etter 5, 10, 15 og 20 år var: symptomdebut < 16år: 89 %, 80 %, 74 % og 69 %, yngre voksne (16 – 40 år): 85 %, 79 %, 67 %, 52 %, eldre voksne (< 40 år): 75 %, 55 %, 35 %, 20 %. Det var til sammen 32 døde i barnegruppen, 17 med kjent relasjon til bindevevssykdommen. Man fant høyere prosentdel død av hjertesykdom hos dem med debut i barnealder enn både yngre og eldre voksne. Død av nyresykdom var imidlertid assosiert med økende alder ved sykdomsdebut.

Dersom man vurderte barn med både symptomdebut og diagnose stillet før 16 år, (62 av barna), var kumulativ overlevelse rate etter 5, 10, 15 og 20 år: 91 %, 88 %, 88 %, 84 %.

Martini et. al.(37) rapporterer i 2006 resultater fra 153 pasienter i en stor multisenter undersøkelse fra 55 sentre fra Europa, Asia og Sør- og Nord Amerika. "Outcome data" var tilgjengelig fra 127 pasienter. Av disse var 15 (11,8 %) var døde. Ti døde av hjertesvikt hvorav to med pulmonal hypertensjon, 2 av nyresvikt hvorav en med pulmonal hypertensjon, 2 av respirasjonssvikt og 1 av sepsis. Mean alder for død var 10,4 år, range 5,1-15 år. Tid fra første symptomer på sykdom til diagnose ble stilt var signifikant kortere hos de som døde, mean 8,8 måned mot 23 måneder hos de som fortsatt var i live. 4 pasienter (26,7 %) døde første året etter diagnose, 11/15 innen 5 år. En oppdatering om faktorer som påvirker overlevelse i denne populasjonen er publisert av Martini i 2009 (38). Ytterligere en pasient var da død. Man konkluderer her at høyere frekvens av affeksjon av indre organer, særlig hjerte, respirasjonssystemet og gastrointestianlsystemet, ved diagnosetidspunktet var assosiert med dårligere prognose. Derimot hadde grad av hudaffeksjon eller vaskulær eller muskulær affeksjon ved diagnose tidspunktet ingen påvirkning på prognose. Multivariat analyse viste at lungefibrose ved røntgenundersøkelse, økende kreatininverdier og pericarditt var signifikante prediktorer for mortalitet mens kort sykdomsvarighet ved diagnose viste beskyttelse.

I en undersøkelse hos voksne fra Sverige (39) rapporteres det om henholdsvis 5- og 10 års overlevelse på gjennomsnittligsnittlig 86 % og 69 % og med høyere dødelighet hos dem med diffus systemisk sklerose enn systemisk lokalisert sklerose(< 0,05). Også noe høyere dødelighet hos menn enn kvinner. Det ble beregnet 4,6 ganger økt risiko for død sammenlignet med den vanlige populasjonen.

Forskjeller systemisk sklerose med juvenil eller adult onset.

Foeldvari (32) har spesielt undersøkt forskjeller mellom systemisk sklerose med juvenil og adult debut i en tysk populasjon. Han rapporterer høyere frekvens av overlappende sykdom (37 % v/s 18 %), hyppigere antitopoisomerase I (33 % v/s 20 %), bedre overlevelse etter 10 år (98 % v/s 75) og lavere innsidens av pulmonal hypertensjon (2 % v/s 14 %) ved juvenil debut.

Andre undersøkelser fra studier av systemisk sklerose med juvenil debut resultatene som gjennomgått overfor tyder på at utsiktene hos barn er generelt bedre enn hos voksne. Hos de barna som man ser en dødelig utgang på er imidlertid sykdommen ofte raskt utviklende. Tidlig affeksjon av indre organer er assosiert med dårlig prognose.

Man kan imidlertid også spekulere i om lavere rapportert mortalitet hos barn enn voksne delvis kan skyldes mindre komorbiditet og at barn tolererer og kompenserer bedre påvirkning av sykdom og utvikler mildere bivirkninger av behandling enn voksne.

"Outcome" mål

Det foreligger ikke validerte "outcome" mål til bruk i oppfølging av barn med systemisk sklerose. Det er derfor vanlig å bruke de som allerede er etablert hos voksne med denne sykdommen. Det gjelder bl.a. måling av hud tykkelse, Raynaud fenomener, forsert vital kapasitet og DLCO. Noen fyller også ut Medical Outcome survey Short-Form 36 (SF-36) og Health Assessment Questionnaire disability index. HRCT thorax, 6 minutters gangtest, kreatinin clearance og pasient rapportert "outcome" er også blitt foreslått som "outcome" mål hos voksne (40).

PRES (Paediatric Rheumatology European Society) planlegger å validere bl.a. Child Health Questionnaire(CHQ-PF50), Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), "Modified Rodnan Skin Score (MRSS) og pasient/foreldre selvrapporterings skjema til bruk hos barn med systemisk sklerose.

REFERANSER

- 1 Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *Br J Dermatol* 2007;157(6): 1189-98.
- 2 Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995 Nov;70(11):1068-76.
- 3 Vancheeswaran R, Black CM, David J, et al. Childhood-onset scleroderma: Is it different from adult-onset disease? *Arthritis Rheum.* 1996; 39:1041.
- 4 Zylman F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 2008 Feb 34(1):239-55.
- 5 Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, Cuttica R, Higgins GC, Van Suijlekom-Smit LW, Moore TL, Lindsley C, Garcia-Consuegra J, Esteves Hilário MO, Lepore L, Silva CA, Machado C, Garay SM, Uziel Y, Martini G, Foeldvari I, Peserico A, Woo P, Harper J; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford).* 2006 May;45(5):614-20. Epub 2005 Dec 20.
- 6 Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, Espada G, Corona F, Mukamel M, Vesely R, Musiej-Nowakowska E, Chaitow J, Ros J, Apaz MT, Gerloni V, Mazur-Zielinska H, Nielsen S, Ullman S, Horneff G, Wouters C, Martini G, Cimaz R, Laxer R, Athreya BH; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2873-81.
- 7 Herric AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baidam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Feb; 62(2):213-8.
- 8 Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, Caputo R. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol.* 2003 Mar-Apr;13(2):171-6
- 9 Woo P, David J, Vancheeswaran R, et al. Is scleroderma the same disease in childhood. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:S137.
- 10 Sartori S, Martini G, Calderone M, Patrozi A, Zulian F. Severe epilepsy preceding by four months the onset scleroderma en coup de sabre. *Clin Exp Rheumatol* 2009 May – June; 27 (3 Suppl 54): 64-7.
- 11 Kister I, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology* 2008 Nov 4;71 (19): 1538-45.
- 12 Horger M, Fierbeck G, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Wehrmann M, Claussen CD, Fritz J. MR finding in deep and generalized morphea (localized scleroderma). *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Jan;190(1):32-9.
- 13 Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Anti-DNA topoisomerase IIalpha autoantibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):227-32
- 14 Laxer R, Zulian F. Localized scleroderma. *Current Opinion I Rheumatology*;18, 606-13
- 15 Li SC, Feldman BM, Higgins GC, Haines KA, Punaro MG, O'Neil KM. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol* 2010 Jan;37(1):175-81.
- 16 Cox D, Regan G, Collins S, Byrne A, Irvine A, Watson R. Juvenile localized scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci* 2008 Dec;177(4):343-6
- 17 Ref h Usmani N, Murphy A, Goulden V, Goodfield M. Photochemotherapy for localized morphea: effect on clinical and molecular markers. *Clin Exp Dermatol.* 2008 Nov;33(6): 698-704
- 18 Ref I Jacobe HT, Cayce R, Nguyen J. UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin type I-V. *Br J Dermatol* 2008 sept;159(3):691-8
- 19 Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol.* 1997 Jan;24(1):73-80.

- 20 Foeldvari I. Current developments in pediatric systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009Apr;11(2):97-102
- 21 Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK et al.: Incidence of systemic connective tissue disease in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol* 1994;21:2143-46.
- 22 Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al. Estimates of the prevalence arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778-99
- 23 Kornreich HK, King KK, Bernstein BH, et al: Scleroderma in childhood. *Arthritis Rheum* 1977; 20(2 Suppl):343-50
- 24 Medsger, TA Jr. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol.* 1994; 12:207-16
- 25 Uziel Y, Miller ML, Laxer RM. Scleroderma in children. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1171-1203
- 26 Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma. *Arch Dermatol.* 1961;84:359-71
- 27 Zulian F, Cassidy JT. The systemic sclerodermas and related disorders. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley, CB. (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa, 2005. p. 442
- 28 LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5.
- 29 Navon P, Halevi A, Brand A, et al. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma in a child presenting as nocturnal seizures and Raynaud's
- 30 Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90
- 31 Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 57:203-12
- 32 Foeldvari I, Nihtyanova SI, Wierk A, Denton CP. Characteristics of patients with juvenile onset systemic sclerosis in an adult single-center cohort. *J Rheumatol.* 2010 Nov;37(11):2422-6
- 33 Cassidy JT, Sullivan DB, Dabich L, et al.: Scleroderma in children. *Arthritis Rheum.* 1977 20: 351-354,
- 34 Suarez-Almazor ME, Catoggio LJ, Maldonado-Cocco JA et al.: Juvenile progressive systemic sclerosis: clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 699-702,
- 35 Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, et al.: Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford).* 2000; May;39(5):556-9.
- 36 Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, Fertig N, Helfrich DJ, Londino AV Jr, Steen VD, Medsger TA Jr. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol.* 2006 May;33(5):1004-13. Epub 2006 Apr 1.
- 37 Martini G, Foeldvari I, Russo R, et. Al.: Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3971-8.
- 38 Martini G, Vittadello F, Kasapcopur O, et al.: Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Feb;48(2):119-22
- 39 Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:682-6
- 40 Furst D, Khanna D, Matucci-Cerinic M, et al. Systemic sclerosis: continuing progress in developing clinical measures of response. *J Rheumatol* 2007;34:1194-1200

Oslo 04.04.2011
Odd Vinje