T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN VE MORFEA TANISI ALAN HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ PARAMETRELERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emirhan KANDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN VE MORFEA TANISI ALAN HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ PARAMETRELERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emirhan KANDEMİR

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Şirin YAŞAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bana her konuda yardımcı olan, derin bilgi birikimi ve tecrübesi ile kendisinden çok şey öğrendiğim, hekimliğinin yanında hastalara olan merhameti, işine olan bağlılığı ve idealistliğiyle kendime örnek aldığım, tez danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. Şirin Yaşar'a;

Eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleriyle, eğitim organizasyonları ile bizlere dermatolojiyi daha çok sevdirmek ve daha iyi öğretmek adına bitmeyen bir enerjiyle çaba sarf eden, bizim için bir şans olan kıymetli hocam Prof. Dr. İlkin Zindancı'ya;

Asistanlık bitirme tezimde bana yol gösteren, olumlu tavrı ile beni cesaretlendiren, beraber çalışmaktan çok keyif aldığım değerli uzmanımız Uzm. Dr. Sevim Baysak'a;

Mesleğini icra ederken gösterdiği titizlikle bizlere örnek olan, dermatocerrahi alanında çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fatih Göktay'a;

Örnek hekimlikleri ve kendilerinden hekimlik ve dermatolojiye dair çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Sema Aytekin'e ve Doç. Dr. Güldehan Atış'a;

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, kliniğimize verdiği emek ve bizlere yaklaşımıyla yeri ayrı olan kıymetli abim Uzm. Dr. Emrah Ergin'e;

Rotasyonlarımda eğitimime yaptıkları katkılarından dolayı Prof. Dr. Fügen Aker'e, Prof. Dr. Refik Demirtunç'a ve Doç. Dr. Mehtap Arslan'a;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, patoloji bölümünü sevdiren çok değerli hocalarım Doç. Dr. Pembegül Güneş'e ve Doç. Dr. Gülistan Gümrükçü'ye;

Asistanlık sürecimi keyifli hale getiren çok sevdiğim asistan doktor arkadaşlarıma;

Klinikte beraber çalıştığımız hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma;

Her zaman desteğini hissettiğim, beni bugünlere getiren, hayatımda elde ettiğim tüm başarılarda emeği olan, hiçbir teşekkür ile emeğini ödeyemeyeceğim canım annem Nurcan Büber'e;

Hayatımı her zaman kolaylaştıran, en büyük destekçim Ecem Zeliha Ergün'e;

Varlığıyla bana huzur veren canım kız kardeşim Büşra Nur Baş'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emirhan Kandemir

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ÖZET 1
ABSTRACT 3
1.GİRİŞ VE AMAÇ 5
2. GENEL BİLGİLER 7
2.1. Morfea Tanımı ve Epidemiyolojisi 7
2.2. Morfea Patogenezi 8
2.2.1. Genetik ve Çevresel Faktörler 8
2.2.2. Erken İnflamatuar Faz 8
2.2.3. Fibroblast Aktivasyonu ve Sklerotik Faz 10
2.2.4. Geç Evre Lezyonlarda Atrofi 11
2.3. Morfeanın Klinik Tipleri 11
2.3.1. Lokalize Tip 12
2.3.2. Generalize Tip 13
2.3.3. Lineer Tip 13
2.3.4. Derin Tip 14
2.3.5. Mikst Tip 14
2.4. Tanı 15
2.4.1. Hikaye ve Fizik Muayene 15
2.4.2. Histopatolojik İnceleme 16
2.4.3. Laboratuvar Testleri 16

2.4.4. Görüntüleme 17
2.5. Ayırıcı Tanı 19
2.6. Tedavi 20
2.6.1. Topikal Tedaviler 20
2.6.2. Fototerapi 21
2.6.3. Sistemik Tedaviler 21
2.6.4. Fizyoterapi ve Masaj 23
2.6.5. Cerrahi Tedavi 23
2.6.6. Anti-Fibrotik Tedavi 23
2.6.7. Anti-İnflamatuar Tedavi 24
2.6.8. Diğer Tedaviler 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1 ETİK KURUL 28
3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ 28
3.3 HASTA SEÇİMİ 29
3.4 İSTATİKSEL ANALİZ 29
3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 53
KAYNAKLAR 55
EKLER 62

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Morfeanın klinik tipleri 11

Tablo 2. Hastaların cinsiyet dağılımı 30

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru yaşı 30

Tablo 4. Klinik subtiplerde başvuru yaşı 31

Tablo 5. Klinik subtiplerde hasta başvuru yaşının Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirilmesi 32

Tablo 6. Hastaların tanıya kadar geçen hastalık süresi 33

Tablo 7. Hastalarda hastalık lokalizasyonu 33

Tablo 8. Hastaların klinik subtipleri 35

Tablo 9. Hastaların klinik bulguları 37

Tablo 10. Hastaların laboratuvar bulguları 37

Tablo 11. ANA testi mevcut olan hastalarda ANA pozitiflik düzeyi ve paterni 38

Tablo 12. Antikor verileri mevcut olan hastalarda otoantikor/antikor pozitiflik durumları 38

Tablo 13. Hastaların histopatolojik bulguları 39

Tablo 14. Sistemik ve fototerapi tedavilerinin yalnız ve kombine kullanımlarına göre dağılımları 42

Tablo 15. Sistemik ve fototerapi kombine tedavilerde tedavi dağılım oranları 42

Tablo 16. Topikal tedavilerin kullanılma oranları 43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Büllöz morfea hastasında cilt lezyonları 155

Şekil 2. Morfea tedavi algoritması 277

Şekil 3. Klinik subtiplere göre hasta başvuru yaşı..... 32

Şekil 4. Geç dönem plak morfea 33

Şekil 5. En coup de sabre..... 34

Şekil 6. İnflamatuar dönemde plak morfea 34

Şekil 7. Erken ve geç dönem morfea lezyonları..... 35

Şekil 8. Atrofik morfea plakları..... 36

Şekil 9. Generalize morfea 36

Şekil 10. Erken inflamatuvar dönem morfea histopatolojisi 40

Şekil 11. Geç fibrozis dönem morfea histopatolojisi 40

SİMGELER VE KISALTMALAR

aa-ssDNA: Anti-Tek Sarmallı DNA

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AHA: Anti-Histon Antikor

OİTH: Otoimmün Tiroid Hastalığı

ANA: Antinükleer Antikor

CRP: C Reaktif Protein

CTGF: Bağ Dokusu Büyüme Faktörü

DH: Dendritik Hücre

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

HIS: Health Information System

İgM: İmmunglobülin M

İgG: İmmunglobülin G

İL: İnterlökin

IFN-γ: İnterferon-γ

LoSCAT: Lokalize Skleroderma Kutanöz Değerlendirme Aracı

LoSDI: Lokalize Skleroderma Cilt Hasarı İndeksi

LoSSI: Lokalize Skleroderma Cilt Şiddet İndeksi

MMP: Matriks Metallo Proteinaz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Multipl Skleroz

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PGA: Hekimin Küresel Değerlendirmesi

PUVA: Psoralen ile Kombine Ultraviyole A

RA: Romatoid Artrit

TGF-β : Transforme Edici Büyüme Faktörü β

USG: Ultrasonografi

UV: Ultraviyole

VCAM1: Vasküler Adezyon Molekülü-1

ÖZET

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne Başvuran ve Morfea Tanısı Alan Hastaların Histopatolojik, Klinik, Laboratuvar ve Tedavi Parametrelerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Lokalize skleroderma olarak da bilinen morfea, nadir bir inflamatuar bağ dokusu hastalığıdır. Bu çalışmada kliniğimizde morfea tanısı alan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, klinik seyirleri ve tedavi protokollerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ekim 2011- Ağustos 2023 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran ve morfea tanısı alan 203 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, morfea klinik alt tipi, immunolojik ve laboratuvar parametreleri, histopatolojik bulguları, aldıkları tedaviler retrospektif olarak kaydedildi. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %81,2'si kadın ve %18,7'si erkek ve yaş ortalamaları 43.4'idi. Tanıya kadar geçen hastalık süresi ortalaması 26,8±41,9 ay idi. En sık görülen alt tip plak morfea (%79,3), en sık yerleşim yerleri gövde (%47,3) ve alt ekstremiteler (%22,7)' idi. Hastaların %32,5'inde ANA (Antinükleer antikor) ve %27,3'ünde Borrelia antikor pozitifliği tespit edildi. Hastaların %27,2'sinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), %17,5'inde C Reaktif Protein (CRP) yüksekliği ve %4,5'inde eozinofili saptandı. Hastaların %97,5'inde histopatolojide kollajende kabalaşma, %48,2'sinde perivasküler, %33,4'ünde interstisyal ve %22,7'sinde periadneksiyel lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiştir.

Sonuç: Morfea, hareket kısıtlılığı ve kalıcı kozmetik deformiteye neden olabilen inflamatuar bir hastalıktır. Çalışmamız, hastalara morfea tanısı konulması için geçen sürenin uzun olmasının tedaviyi geciktirdiğini ve hastalığa bağlı deformiteyi artırdığını göstermektedir. Hekimlerin bu hastalık hakkında bilgi düzeyi ve farkındalığının artması, tanının erken konulması ve hastanın tedavisinin erken başlanması, deformitelerin önlenebilmesi açısından son derece önemlidir. Çalışmamız, otoantikorlar ve Borrelianın

antikor pozitifliğinin hastalık patogenezinde rolünün olduğuna işaret etmekle birlikte, hastalığın daha iyi anlaşılabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Morfea, lokalize skleroderma, otoantikor, borrelia burgdorferi

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Histopathological, Clinical, Laboratory and Treatment Parameters of Patients Who Diagnosed with Morphea and Admitted to the Dermatology and Venereology Polyclinic of the University of Health Sciences Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital

Aim: Morphea, also known as localized scleroderma, is a rare inflammatory connective tissue disease. This study aimed to evaluate the demographic characteristics, laboratory findings, clinical course and treatment protocols of patients diagnosed with morphea in our clinic.

Materials and Methods: 203 patients who applied to Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Skin and Venereology outpatient clinic between October 2011 and August 2023 and were diagnosed with morphea were included in the study. The patients' age, gender, morphea clinical subtype, immunological and laboratory parameters, histopathological findings, and treatments they received were recorded retrospectively. All data obtained were evaluated statistically.

Results: 81.2% of the patients were female and 18.7% were male, and the average age was 43.4. The average duration of disease until diagnosis was 26.8±41.9 months. The most common subtype was plaque morphea (79.3%), and the most common locations were the trunk (47.3%) and lower extremities (22.7%). Antinuclear Antibody (ANA) positivity was detected in 32.5% of the patients and Borrelia antibody positivity was detected in 27.3%. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was detected in 27.2% of the patients, C reactive protein (CRP) elevation was detected in 17.5%, and eosinophilia was detected in 4.5%. Collagen coarsening was detected in 97.5% of the patients, perivascular in 48.2%, interstitial in 33.4% and periadnexal lymphocyte infiltration in 22.7%.

Conclusion: Morphea is an inflammatory disease that can cause movement limitation and permanent cosmetic deformity. Our study shows that the long time it takes to diagnose morphea in patients delays treatment and increases disease-related

deformity. Increasing the level of knowledge and awareness of physicians about this disease, making the diagnosis early and starting the treatment of the patient early are extremely important in terms of preventing deformities.Our study points out that autoantibodies and Borrelia antibody positivity have a role in the pathogenesis of the disease, but emphasizes that further research is needed to better understand the disease.

Key Words: Morphea, localized scleroderma, autoantibody, borrelia burgdorferi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Morfea (lokalize skleroderma), özelikle 2-14 yaş arası çocuklarda ve kadınlarda daha sıklıkla ortaya çıkan nadir inflamatuar bir bağ dokusu hastalığıdır (1). Baş-boyun bölgesi, gövde ve ekstremitelerde inflamatuar ve/veya endüre plaklar ile karakterizedir (2). Fibrozisin boyutuna ve derinliğine bağlı olarak beş ana tipe (lokalize, generalize, lineer, derin ve mikst) ve çeşitli alt tiplere (plak tipi, pansklerotik, en coup de sabre, vb.) ayrılır (3). Her ne kadar deriye sınırlı bir hastalık olarak kabul edilse de, bazı alt tipleri kas-eklem (miyozit, fasiit ve artrit), merkezi sinir sistemi (baş ağrısı, migren, nöbetler ve epilepsi) ve oküler tutulum (üveit) gibi deri dışı tutulumlara neden olabilir (2). Ayrıca kozmetik şekil bozukluklarına (postinflamatuar hiperpigmentasyon ve deri atrofisi), fonksiyonel bozukluklara (eklem kontraktürleri) ve nöro-oftalmolojik komplikasyonlara yol açabilirler (4).

Hastalığın kesin nedeni hala bilinmemekle birlikte, bazı etkenler (enfeksiyon, ilaçlar ve/veya travma) genetik olarak yatkın bireylerde vasküler ve immündisfonksiyonu tetikleyebilir. Hastalığın patofizyolojisinde T-hücresi aktivasyonu ve interferon-γ (IFN-γ) ile ilişkili sitokinlerin salınımı rol oynamaktadır. Hücre aktivasyonu ve sitokin üretiminin artması aşırı kolajen üretimiyle sonuçlanarak inflamatuar ve profibrotik yolların aktivasyonuna yol açar (4).

Morfea tedavisi büyük bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir. Hastalığın tipine, yaygınlığına, şiddetine ve deri dışı tutuluma bağlı olarak tedavi seçenekleri takip, topikal ilaçlar, fototerapi ve sistemik tedavi olarak sınıflandırılır (4). Hastalık aktivitesinin düzeyi, tutulumun derinliği, etkilenen vücut yüzey alanı ve fonksiyonel bozukluk veya kozmetik şekil bozukluklarının varlığı tedaviye en uygun yaklaşımı belirler. Bununla birlikte, mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır ve uzun süreli kullanımları genellikle çeşitli yan etkilerle ilişkilidir. Ayrıca, hastalık kronik ve nükseden bir seyirle karakterize edilir. Atrofi ve ekstrakutanöz komplikasyonların varlığı önemli kozmetik, fiziksel, fonksiyonel ve mental problemlere yol açabilir (5).

Morfeanın ayırıcı tanısındaki zorluk bu hastalığı daha iyi tanımak için araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Literatürde morfea ile ilgili çeşitli çalışmalar olmasına rağmen, ülkemizde özellikle erişkin hastaların değerlendirildiği çalışmaların sayısı azdır. Bu çalışmada morfea tanısı olan hastaların demografik özellikleri,

laboratuvar bulguları, klinik seyirleri ve uygulanan farklı tedavi protokollerinin değerlendirilmesi ve literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Morfea Tanımı ve Epidemiyolojisi

Lokalize skleroderma olarak da adlandırılan morfea, deri ve subkutan dokunun nadir görülen inflamatuar bir hastalığıdır. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde eşit sıklıkta rapor edilmiştir. Morfea, minimum rahatsızlık veren tek plak lezyonlardan generalize veya lineer morfea gibi ciddi sonuçlar doğuran alt tiplere kadar geniş bir yelpazede klinik varyantları kapsar (6).

Morfea, yıllık insidansı milyon kişi başına 4 ila 27 yeni vaka arasında değişir (7). Tüm vakaların neredeyse üçte ikisi yetişkinlerde görülürken juvenil-lokalize sklerodermanın yıllık insidansının milyon çocuk başına 3,4-9 vaka olduğu tahmin edilmektedir (8). Kadınlarda erkeklere kıyasla 2,5 ila 5:1 arasında daha yüksek morfea oranları vardır ve genellikle yaşamın dördüncü dekatında etkilenirler (6). Morfea hastalığında 2-14 yaş arasında ve yaşamın beşinci dekatında olmak üzere iki pik gözlenir (1). Jüvenil ve erişkin morfea için bildirilen ortalama hastalık başlangıç yaşı sırasıyla 10 ve 45 yıldır (9).

Tüm ırklarda ortaya çıksa da hastalıktan en çok beyaz ırk etkilenirken, ardından Hispanik ve Latin Amerikalılar gelmektedir (10). Yetişkinlerde morfeanın en yaygın çeşidi plak tipidir. Bunu generalize tip takip eder. Çocuk hastalarda lineer form en yaygın olanıdır (11). Morfea tanısı alan çocukların %22'sinde, yetişkinlerin ise %11'inde birinci ve ikinci derece akrabalarda bağ dokusu veya otoimmün hastalık öyküsü görülmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, generalize ve mikst tipler, ailesel otoimmün hastalıklarla en yüksek ilişkiye sahiptir (12). Nadir görülen bir hastalık varyantı konjenital lokalize skleroderma, ortalama 3,9 yıllık bir tanı gecikmesi ile karakterizedir. Jüvenil lokalize skleroderma hastalarında yapılan demografik bir çalışmada, doğumda olguların %0,8'inde deri lezyonları gözlenmiş ve bu hastalık tipi için kadın-erkek oranı 2:1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada izlenen en yaygın klinik tablo en coup de sabre alt tipidir (1).

2.2. Morfea Patogenezi

Morfea patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır fakat genetik ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere enfeksiyonlar, cilt travması, anormal otoimmün yanıt ile artmış sitokin üretimi ve/veya vasküler fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli faktörler morfea gelişiminde rol oynayabilmektedir. Genel olarak üç faz ayırt edilmektedir: (i) erken inflamatuar faz, (ii) fibrotik/sklerotik faz ve (iii) atrofik faz (6).

2.2.1. Genetik ve Çevresel Faktörler

Morfealı bireylerde eşlik eden ailesel otoimmünite sıklığı yüksektir. Morfeanın HLA sınıf I ve II genleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarla birlikte en güçlü genetik ilişki DRB1*04:04 ve HLA-B*37 allelleri ile bulunmuştur. Morfea ile ilişkili alleller paralel olarak romatoid artrit (RA), otoimmün tiroid hastalığı (OİTH), multipl skleroz (MS) ve tip 1 diyabet ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (13). RA, MS ve OİTH'nin otoimmün profilini inceleyen popülasyona dayalı çalışmalar, bu hastalarda morfea riskinin arttığını tespit etmiş ve bu da ortak bir genetik yatkınlığa işaret etmiştir (13). Morfea hastalarında ailesel otoimmün hastalıkların görülme sıklığı da yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalarda %50'ye varan oranlarda ANA, anti-histon antikor (AHA) ve anti-tek sarmallı DNA (anti-ssDNA) antikor seviyeleri yüksek bulunmuştur. Diğer otoantikorlar ise %10'dan az sıklıkta gözlenir. Antikor pozitiflik oranları morfeanın bilinmeyen bir otoantijene karşı otoimmün anormallikler içerdiğini göstermektedir (14).

2.2.2. Erken İnflamatuar Faz

Morfeanın erken evresinde, çok sayıda mononükleer lenfosit (özellikle aktive T lenfositler) plazma hücreleri ve eozinofiller dermal ve perivasküler infiltrasyon meydana getirir (15). Hem kan hem de deride CD4+ lenfositler ve bunlarla ilişkili artmış sitokin ve kemokin profilleri gözlenirken, fonksiyonel T regülatör hücrelerin sayısı azalır (16). Burada, lenfositler tarafından sitokin salınımının hücresel aktivasyon ve invazyondan önce ve sonra gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu sitokinlerin immün yanıtın yönünü belirlediği ve hastalığın şiddetini kontrol ettiği düşünülmektedir. Deri lezyonlarındaki sitokin profilleri hakkında daha az veri mevcuttur, ancak yakın zamanda

yayınlanan jüvenil morfea ve gen ilişkisi üzerine sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapılan bir çalışmada klinik hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak interferon gama (IFN-γ), interferon alfa (IFN-α) ve kemokin (C-X-C motif) ligand (CXCL)-9, CXCL-10, CXCL-11 ve IFN-γ'nın kendisi gibi tümör nekroz faktörü-α ile ilişkili genlerden oluşan bir inflamatuar yanıt mekanizması olduğu görülmüştür (16).

Daha önceki yayınlar çoğunlukla interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-6 (IL-6) gibi tip 2 yardımcı T hücresi (TH2) ile ilişkili sitokinlerin morfealı hastaların serumunda artan seviyelerde olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, immünohistokimyasal analiz morfea deri lezyonlarında tüm, TH1 (CD4 ve T-bet), TH2 (CD4 ve GATA-3), TH22 (CD4 ve BNC-2) ve TH17 [CD4 ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT)-3] hücre belirteçlerinin ekspresyonunun artmış olduğunu göstermiştir (17).

Fonksiyonel in vitro verilere ve sitokin analizine (çoğunlukla serumda) dayanarak morfeada TH1/TH2 dengesizliğinin hastalığı yaydığı öne sürülmektedir (18). Proinflamatuar TH1/TH17 ile ilişkili sitokinlerin erken aşamalarda yükseldiğine dair genel bir görüş vardır. Hastalığın ilerlemesi sırasında TH2 sitokinlerine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13) doğru bir kayma olduğu ve bunun da deri fibrozisine ve hasarına yol açtığı varsayılmaktadır. CD4+ TH2 lenfositleri tarafından üretilen IL-4, T lenfositleri ve diğer hücreler tarafından TGF-ß üretimini uyarabilir (19). Hem IL-4 hem de TGF-β'nın kollajen sentezini arttırması ve ayrıca IL-4'ün fibroblast proliferasyonunu desteklemesi hastalığın patogenezinde önemli rol oynar. Ek olarak TGF-ß; fibroblast tarafından tip I kollajen, tip III kollajen ve diğer ekstraselüler matriks proteinlerinin üretimini arttırır. TH2'nin bu rolü hastalığın ilerleyen dönemlerinde potansiyel olarak doku hasarı ve fibrozise neden olmaktadır (19).

İnflamatuar faza vasküler endotel ve lenfatik damarlardaki değişiklikler eşlik eder. Morfea hastalarının serumlarında çözünür E-selektin ve çözünür vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi çeşitli adezyon moleküllerinin arttığı gözlenmiş ve deri lezyonlarında da VCAM-1'in artışı saptanmıştır (20). Bu adezyon molekülleri, yuvarlanma, yapışma ve transmigrasyon süreçlerini kolaylaştırdıkları için monositlerin endotele yapışması ve inflamasyon alanına geçişi için önemlidir (21).

2.2.3. Fibroblast Aktivasyonu ve Sklerotik Faz

Vasküler endotelin hasar görmesinin ve inflamatuar aşamada E-selektin ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin artışının, IL-4, IL-6 ve TGF-ß gibi profibrotik sitokinleri üreten T lenfositlerinin göçünü kolaylaştırdığı varsayılmaktadır (22). Fibrozis, sklerodermada doku hasarına neden olmada kritik bir rol oynadığı gibi kollajen ve diğer hücre dışı matris bileşenlerinin artmasının yanı sıra aşırı hücresel çoğalma nedeniyle derinin endürasyonuna da eşlik eder. Doku hasarı üzerine fibroblastlar, aktifleştirilmiş fibroblastlara veya miyofibroblastlara farklılaşır. Miyofibroblastlar, fibroblastlardan farklı olarak düz kas aktinini eksprese eder ve böylece yara iyileşme süreçlerine katılır. İyileşme sonrasında normalde miyofibroblastlar hasar bölgesinden kaybolurken, skleroderma gibi fibrotik patolojilerde varlığını sürdürür ve anormal fibrotik patolojilerde önemli rol oynar (23).

İn vitro deneyler, doku fibrozisinin transforme edici büyüme faktörü (TGF-β) ve IL-4 aktivitesinin aşırı olmasından kaynaklandığını göstermiştir. TGF-β, matriks metalloproteinaz (MMP)-3 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ile fibroblastlarda mitojenik aktivitenin yanı sıra kolajenler, fibronektin ve diğerleri gibi çeşitli hücre dışı matriks proteinlerinin sentezini indükler. Ayrıca TGF-β kollajenaz sentezini bloke eder. IL-4'ün profibrotik aktivitesi, kollajen gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin üretiminin artmasına neden olur. Ek olarak IL-4'ün, aktive edilmiş T hücreleri tarafından salgılanan ve fibroblastlarda prokollajen sentezinin inhibitörü olduğu bilinen bir sitokin olan IFN-γ'yı bloke ettiği gösterilmiştir. Ayrıca IFN-γ, monositlerde prostaglandin üretimini (bir diğer fibroblast büyüme inhibitörü) doğrudan uyarır (22).

Fibrozisin yanı sıra, morfeanın sklerotik fazıyla ilişkili olarak CD34+ dermal dendritik hücrelerin (DH'ler) dağılımında değişiklik ve farklı vasküler anormallikler rapor edilmiştir. Morfea hastalarında CD34 stromal ekspresyonu, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (20). Bazı çalışmalar, daha derin dermal katmanlardaki, perivasküler alandaki ve subkutan dokudaki kolajen liflerinin etrafında yüksek sayıda plazmasitoid dendtritik hücre (DH) olduğunu göstermiştir. En çok, neredeyse tüm lenfoid olmayan periferik dokuları kolonize eden miyeloid DH'ler görülmektedir. Bu hücrelerin hem immün tolerans mekanizmalarının gelişiminde hem de otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonunda önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (24).

2.2.4. Geç Evre Lezyonlarda Atrofi

Atrofi, morfeanın sklerotik fazından sonra uzun süre devam edebilen, tam olarak anlaşılamayan patolojidir. Çoğunlukla skleroz yavaş yavaş (2-5 yıl içinde) ortadan kalkar ancak skleroz azaldıkça atrofi hafifçe artar. Tipik belirtiler fokal atrofik epidermal değişiklikler, yoğun dermal kollajenoz, az sayıda dermal melanofaj, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve hafif kronik inflamasyondur. Çoğunlukla subkutan dokuyu, kemikleri ve yağ dokusunu da etkiler (25). Atrofinin T lenfositlerin uyardığı modifiye matriks metalloproteinazların doku fibrozisini çözmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (26).

2.3. Morfeanın Klinik Tipleri

Morfea farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir ancak henüz uygun sınıflandırma yöntemi konusunda fikir birliği sağlanmamıştır (4). Kreuter ve arkadaşlarına göre morfea lokalize, generalize, lineer, derin ve mikst olmak üzere 5 klinik tipe ayrılır. Mikst tip diğer tiplerin en az ikisinin birleşimidir. Bu türlerin her birinin çeşitli alt türleri de olabilir (Tablo 1) (2).

Tablo 1. Morfeanın klinik tipleri

Morfea Tipi	**Morfea Alt Tipi**
Lokalize	Plak tip morfea Guttat morfea Pasini ve Pierini'nin atrofoderması
Generalize	Generalize morfea Pansklerotik morfea Eozinofilik fasiit (Shulman sendromu)
Lineer	Ekstremitelerin lineer morfeası Yüzün lineer morfeası ("en coup de sabre" ve Parry-Romberg sendromu)
Derin	-

Mikst	Yukarıda belirtilen türlerin kombinasyonu

2.3.1. Lokalize Tip

Morfeanın bu klinik formu klasik plak tip, guttat veya Pasini ve Pierini'nin atrofoderması olarak üç alt başlıkta incelenebilir. Plak tip morfea erişkinlerde lokalize sklerodermanın en sık görülen şeklidir. Gövde, üst ve alt ekstremite, kalça, yüz, boyun veya saçlı deri gibi bir veya birkaç anatomik bölgede lokalize yuvarlak veya oval şekilli, kahverengimsi veya sarı-beyazımsı plaklarla karakterizedir (27).

Yaygın olarak etkilenen bölgeler arasında meme altı, inguinal alan ve alt karın yer alır. Başlangıç aşamasında yuvarlak veya oval şekilli, eritematöz ve/veya ödemli plaklar merkezden perifere doğru genişleyerek lezyonun merkezinde hafif bir skleroz bırakır. Aktif plaklar genellikle inflamatuar hastalık evresini gösteren lividi mor renk bir hale ("viyolese halka") ile çevrilidir. Hastalığın ilerlemesi ile merkezi skleroz artar, lezyon beyazımsı veya fildişi renkli, parlak bir yüzeye sahip sklerotik bir hal alır. Aylar ila yıllar süren hastalık aktivitesinden sonra lezyonlar daha az sklerotik ve daha atrofik hale gelir; dispigmentasyon ve deri eklerinin kaybıyla birlikte ince, kırışık bir cilt ortaya çıkar (28).

Guttat morfea, kendi kendini sınırlayan bir seyir ile yüzeyel ilerleyici bir varyanttır. Erken evrelerde hastalık, başlangıçta eritemli ve sonrasında sarımsı maküllerin varlığıyla karakterize edilir. Ayrıca gövdede tipik olarak 10 mm'ye kadar çok sayıda küçük, parlak infiltre plaklar bulunabilir. Generalize, yaygın varyantları da rapor edilmiştir (29). Pasini ve Pierini'nin idiopatik atrofoderması veya yüzeysel morfea, başlangıçta asemptomatik lezyonların genellikle sırtta başlayıp daha sonra gövde ve kollara ilerleyerek sonunda ağrı ve kaşıntıya yol açtığı nadir bir durumdur. Çapları milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen, simetrik, hiperpigmente, yuvarlak, hafif basık ve keskin sınırlı plaklar karakteristiktir. Dikkat edilmesi gereken nokta, "viyolese halkanın" bulunmaması ve cildin genellikle endüre olmasıdır (7).

Yukarıda belirtilen alt tiplere ek olarak büllöz ve keloidal/nodüler morfea gibi başka formlar da tanımlanmıştır. Büllöz morfea, genellikle alt ekstremiteleri etkileyen, lokalize sklerodermanın son derece nadir bir alt tipidir. Tipik olarak karakteristik morfea lezyonlarıyla ilişkili gergin subepidermal büllerle ortaya çıkar. Bül oluşumunun

cilt sklerozunun neden olduğu lenfatik obstrüksiyonun sonucu olduğu düşünülmektedir (7).

2.3.2. Generalize Tip

Generalize morfea, genellikle simetrik bir dağılımla ağırlıklı olarak gövde, alt ekstremite ve lumbosakral bölgede ortaya çıkan çoklu, birleşen, endüre plaklarla karakterizedir (30). Çapı 3 cm'den büyük ve iki veya daha fazla anatomik bölgeyi etkileyen en az dört lezyonun varlığı ile tanımlanır. Generalize morfeada, Raynaud fenomeni, sklerodaktili, kapilleroskopi anormallikleri ve spesifik otoantikorlar görülmez (31).

Generalize morfeanın nadir bir varyantı, el ve ayak parmaklarının yanı sıra şiddetli subkutan doku, fasya, kas ve kemik tutulumuyla beraber yaygın deri tutulumu ile karakterize olan pansklerotik morfeadır. Kontraktürler, geniş ülserasyonlar ve bozulmuş yara iyileşmesi sıklıkla bu alt tiple ilişkili olarak izlenir. Hastalık genellikle çocukluk çağında başlar ve sepsis, gangren ve kardiyopulmoner hastalığa yol açarak mortal seyredebilir (32).

Eozinofilik fasiit veya Schulman sendromu, akut fasiit ile seyreden bir hastalıktır. Tipik olarak ekstremitelerde ağrılı, simetrik, ödemli plaklar ile kendini gösteren başlangıç ile seyreder. Sonraki aşamada ödemin yerini derin bir skleroz alır ve tipik bir ***"peau d'orange"*** görünümü ortaya çıkar (5). Karakteristik özelliği, çevre doku tarafından sınırlanan yüzeysel damarların seyri boyunca bir deprese alan olarak ortaya çıkan, aynı zamanda **"oluk işareti"** olarak da bilinen negatif damar işaretidir (33). Eozinofilik fasiit, hastaların yaklaşık %40'ında eşlik eden morfea lezyonları ile birlikte bulunduğundan, lokalize sklerodermanın bir formu olarak düşünülebilir (34).

2.3.3. Lineer Tip

Lineer skleroderma, dermis, subkutan doku, kas ve kemikleri tutabilen lineer veya bant benzeri lokalize lezyonlarla karakterizedir. Çocuklarda ve ergenlerde lokalize sklerodermanın en sık görülen formunu, yani juvenil morfeanın %40-65'ini oluşturur (1, 12). Lineer morfea sıklıkla ekstremitelerde, yüz ve saçlı deride unilateral tek lezyon olarak ortaya çıkar ve sıklıkla Blaschko çizgilerini takip eder (8). Bu lezyonlar

hiperpigmentasyonla iyileşebileceği gibi büyüme geriliği, kas atrofisi ve miyozite de neden olabilir. Lineer morfea eklem tutulumu yaparsa fleksiyon kontraktürlerine ve ciddi hareket bozukluklarına neden olabilir. Bazı durumlarda, altta yatan kas ve kemiklerde uzunluk farklılıklarına yol açan büyüme kusurları da ortaya çıkabilir (35).

Baş/yüz ve boyun bölgesinin lineer morfeası, deride atrofik bir çöküntüye neden olur ve sıklıkla alttaki yumuşak doku, kemik ve beyin dokusunu da tutar. Karakteristik olarak bir kılıç kesiğini andırır ve bu nedenle ***"en coup de sabre"*** olarak da bilinir. Lezyon genellikle tek taraflıdır ve çoğunlukla frontoparietal bölgeyi veya paramedian alını tutar. Eğer saçlı deri tutulursa, skatrisyel alopesiye yol açar. En coup de sabre nöbetler, baş ağrıları, fasiyal paralizi ve nöropati gibi nörolojik bulgularla birlikteliği olabileceği gösterilmiştir (36).

Progresif fasiyal hemiatrofi olarak da bilinen Parry-Romberg sendromu, saçlı deri ve yüzün lineer morfeasının bir başka varyantıdır; yalnızca deride değil, subkutan doku ve kemikte tek taraflı atrofi ile karakterizedir. Genellikle yaşamın ilk yirmi yılında ve kızlarda daha sık görülür. Hastalık sıklıkla en coup de sabre ile birlikte görülebilir, hatta bazı veriler bu hastalığın en coup de sabre'nin şiddetli bir varyantı olabileceğini düşündürmektedir. Damak, diş eti ve dil de etkilenebilir. Bazı durumlarda merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu da tanımlanmıştır (37).

2.3.4. Derin Tip

"Soliter morfea profunda" olarak da bilinen derin morfea, derin retiküler dermis, subkutan yağ dokusunu ve bazı durumlarda fasyayı etkileyen sklerotik bir süreç olarak ortaya çıkan nadir bir lokalize skleroderma varyantıdır. Tipik olarak sırtın üst kısmında veya ekstremitelerde tek bir lezyon görülür. Ancak istisnai olarak generalize formlar da ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda, enjeksiyon veya travmanın hastalığı tetikleyebildiği gösterilmiştir (38).

2.3.5. Mikst Tip

Mikst morfea, yukarıda tanımlanan tiplerden en az ikisinin bir arada bulunduğu hastalık tablosunu tanımlar. Juvenil morfea hastalarının yaklaşık %15'inde görülür ve en sık görülen birliktelik lokalize ve lineer tiptir (7).



Şekil 1. Büllöz morfea hastasında cilt lezyonları

2.4. Tanı

Morfea tanısı birçok hastada klinik bulgulara dayanarak konulabilir. Ancak, tanıyı doğrulamak veya hastalığın yaygınlığını değerlendirmek amacıyla histopatolojik çalışmalar ve radyolojik görüntüleme yöntemleri de yararlı olabilmektedir. Hastalık özellikle ilk dönemde farklı ve silik klinik bulgularla ortaya çıkabileceğinden genellikle hastalığın tanısı zordur veya özellikle erken evrelerde diğer dermatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Bu durum tanının birkaç aydan birkaç yıla kadar gecikmesine neden olabilir. Ayrıca konjenital morfeada uygun sistemik tedaviye başlanana kadar geçen hastalık süresinin 4 yıla kadar çıktığı, dolayısıyla fiziksel ve kozmetik sekel riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (39).

2.4.1. Hikaye ve Fizik Muayene

Hasta öyküsü, lezyonların seyri ve ilerlemesi ile ilişkili semptomların (kaşıntı, ağrı, gerginlik) değerlendirilmesini içermelidir. Cilt tutulumunun boyutunu belirlemek için tam bir dermatolojik muayene yapılmalıdır. Hastalar ayrıca kontraktürler, uzuv uzunluğu uyumsuzluğu, hareket açıklığında azalma ve diğer fonksiyonel bozukluklar açısından da incelenmelidir (40).

Generalize morfea veya ekstragenital liken sklerozus ve atrofikus ile morfea birlikteliği olan hastalarda, genital liken skleroz belirtilerini tespit etmek için genital muayene yapılmalıdır. Sistemik sklerozlu hastalarda sıklıkla morfea şeklinde plaklar gelişir. Bu nedenle, morfea ile uyumlu bulguları olan hastalara Raynaud fenomeni

öyküsü (sistemik sklerozun yaygın bir erken özelliği) sorulmalı ve tırnak kıvrımı kapiller değişiklikleri, sklerodaktili gibi sistemik sklerozun diğer belirti ve semptomları açısından klinik olarak değerlendirilmelidir (40).

2.4.2. Histopatolojik İnceleme

Morfea tanısı temel olarak klinik bulgulara dayanmaktadır. Morfea, subkutan yağ doku, fasya ve kasları da tutabildiğinden punch biyopsinin subkutan yağ dokuyu da içermesi gerekir. Derin tutulum olan hastalarda punch biyopsi yeterli derinliğe ulaşamayacağından tanı için insizyonel biyopsi ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri gerekebilmektedir (41).

Morfea patolojisi biyopsi alanı, lezyonun evresi ve lezyon derinliğine göre farklılık gösterir. İnflamatuar lezyonlardan alınan biyopside başlıca lenfosit ve plazma hücrelerinden meydana gelen interstisiyal, periadneksiyal ve/veya perivasküler hücre infiltrasyonu izlenir. Tabloya eozinofiller, mast hücreleri ve makrofajlar eşlik edebilir. İnflamasyon subkutan dokulara uzanabilir. Doku ödemi, genişlemiş tortiyoz damarlar ve kabalaşmış kollajen lifleri eşlik edebilir (32).

Skleroz ilerledikçe, lezyonlarda papiller dermiste homojenizasyon, retiküler dermise veya ötesine uzanan kabalaşmış kolajen demetleri izlenir. Ekrin bezleri çevreleyen yağ dokusu azalır ve ilerlemiş sklerotik lezyonlarda apendiks yapılarında azalma ve kayıp görülür. Az sayıda gözlenen damarlarda fibrotik duvarlar ve daralmış lümen görülür. Derin morfeadan alınan örneklerde derin retiküler dermis, subkutis ve fasya sklerotik değişiklikler gösterir (32).

Morfeanın atrofik fazı, inflamatuar hücre infiltrasyonunun kaybı; azalmış skleroz ve apendiks yapılarının yokluğu ile karakterize edilir. Telenjiektazi de belirgin olabilir. Bazal keratinositlerde altta yatan melanofajlarla birlikte hiperpigmentasyonda gözlenebilir (32).

2.4.3. Laboratuvar Testleri

Morfea için tanısal bir laboratuvar test mevcut olmamakla birlikte özellikle sistemik tedavi planlanan hastalarda rutin laboratuar testlerinin yapılması gerekir. Bunlar arasında tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kreatin kinaz (eşlik eden miyozit şüphesi varsa), romatoid faktör (eşlik eden artrit şüphesi varsa), C-

reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yer almalıdır. Hipergamaglobulinemi, yüksek CRP, ESR artışı ve eozinofili lineer morfeanın aktif evrelerinde bulunurken, lineer morfeanın generalize tipinde de görülmektedir (41). Kreatin kinazın yükselmesi kas atrofisi ve ekstremite kısalması ile ilişkilendirilirken aldolazın yükselmesi eklem kontraktürleriyle ilişkilendirilmiştir (42).

Morfeada ANA, anti-ssDNA, anti-dsDNA ve AHA dahil olmak üzere birçok otoantikor tespit edilmiştir. Morfea hastalarında %70 oranında ANA pozitifliği tespit edilmiş olup bu durum ekstrakutanöz tutulum, derin tutulum ve hastalığın nüks riskiyle ilişkilendirilmiştir. Anti-ssDNA ve AHA eklem ve kas tutulumunun yanı sıra daha fazla sayıda cilt lezyonuyla ve hatta bazı hastalarda hastalık aktivitesiyle bağlantılıdır. Lineer, derin ve pansklerotik morfeada IgA, IgM ve IgG düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Ancak eşlik eden otoimmün hastalık bulguları yoksa rutin antikor taraması şu anda önerilmemektedir (43).

2.4.4. Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Karakteristik nörolojik semptomların (baş ağrısı/migren, nöbetler, hemiparezi) varlığına bakılmaksızın, yüz, baş ve boyun bölgesini etkileyen morfeası olan tüm hastalarda kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntülemesi önerilir. Baş/yüzde morfea lezyonları olan hastalarda %50'ye varan oranda herhangi bir nörolojik semptom bulunmamasına rağmen MRG'de intrakraniyal anormallikler saptanmıştır. Beyaz madde ve leptomeningeal bölgede genişleme (artış), distrofik kalsifikasyon, serebral atrofi ve santral sinir sistemi vasküliti beyin MRG'de görülebilen bulgular arasındadır (44). Ekstremitelerde derin ve/veya yaygın morfea bulguları olan tüm hastalarda herhangi bir eklem, kas veya kemik tutulumunu tespit etmek amacıyla veya plastik cerrahi müdahaleleri planlanmadan önce etkilenen ekstremitenin kontrastlı MRG'si endikedir. MRG taramaları başlangıçta yapılmalı ve takip sırasında herhangi bir nörolojik semptom gelişirse tekrarlanmalıdır (45).

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), morfeadaki deri lezyonlarının aktivitesini ve hasarını doğru bir şekilde değerlendirmek için kullanılabilir. Bunun yanında, klinik olarak

onaylanmış lokalize skleroderma kutanöz değerlendirme aracı (LoSCAT) skoru ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmemize olanak sağlar (46).

Erken lezyonlar hipoekojenite ile karakterize iken, geç fibrotik lezyonlar hiperekojeniktir. Aktif lezyonlar artan kan akışı ve deri altı hiperekojenite ile karakterize olduğundan, doppler USG hastalık aktivitesinin belirlenmesinde de yararlı olabilir (47). Yakın zamanda, Salgueiro ve arkadaşları morfea için **"güneş işareti"** adı verilen yeni bir tanısal ultrason bulgusu önermiştir. Bu bulgu, transvers görünümde ekstremitelerin yüzeysel subkutan venlerini çevreleyen hiperekojenik bir haleden meydana gelir. Bununla birlikte, morfeanın değerlendirilmesinde USG'nin rutin kullanımı henüz onaylanmamıştır (48).

Dermoskopi

Morfeanın en karakteristik dermoskopik özellikleri beyazımsı fibrotik ışınlar, yapısız veya ağ benzeri pigment yapıları ve lineer dallanan damarlardır. Bu özellikler histopatolojik değişikliklerle korelasyon göstermiş ve dermoskopiyi morfeanın klinik tanısı ve tedavisi için güvenilir bir araç haline getirmiştir. Ayrıca liken skleroz başta olmak üzere diğer inflamatuar deri hastalıklarından ayırt edilmesini sağlayabilir (49).

Hastalık Aktivitesi ve Şiddetinin Ölçümü

Hastalık şiddetinin doğru değerlendirilmesi, morfealı tüm hastaların, varyantların değerlendirilmesinde çok önemli bir adımdır. Yanlış şiddet değerlendirmesi, uygun sistemik tedavinin gecikerek başlatılmasına ve dolayısıyla geri dönüşü olmayan fiziksel ve fonksiyonel sakatlıklara neden olabilir. Özellikle pediatrik morfea, daha şiddetli bir hastalık seyri ve daha yüksek nüksetme riski remisyondan sonra bile ortaya çıkar (5).

Lokalize skleroderma kutanöz değerlendirme aracı (LoSCAT), Hekimin Küresel Değerlendirmesi (PGA), lokalize skleroderma cilt şiddet indeksi (LoSSI) ve lokalize skleroderma cilt hasarı indeksi (LoSDI) skorlarını birleştirerek hem hastalık aktivitesini hem de morfeadaki hasarı değerlendiren bir puanlama aracıdır. LoSSI, 18 anatomik bölgede değerlendirilen ve 0'dan 3'e kadar derecelendirilen dört parametreyi (vücut yüzey alanı, eritem, deri kalınlığı ve yeni lezyonların gelişimi veya önceki lezyonel genişleme) içererek morfeadaki deri lezyonlarının aktivitesini ve şiddetini ölçen doğrulanmış bir deri skorudur. LoSDI, atrofi, subkutan doku kaybı ve

hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyondan oluşan verileri kullanarak cilt hasarını ölçer (43).

2.5. Ayırıcı Tanı

Hastalığın erken evrelerinde morfeayı liken sklerozus, granüloma anülare, eritema kronikum migrans, mikozis fungoides veya ilaç erüpsiyonu gibi birçok inflamatuar dermatozdan ayırt etmek zor olabilir.

Morfea tanısı konurken, skleroderma (sistemik skleroz), lipodermatoskleroz, eozinofilik fasiit, nefrojenik sistemik nekrozis, kronik graft-versus-host hastalığı, liken skleroz, pretibial miksödem gibi birçok hastalık da ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Sistemik Sklerozis

Morfea tanısı sırasında sistemik sklerozun dışlanması oldukça önemlidir. Karakteristik yüz (maske benzeri yüz görünümü, gaga şeklinde burun, telenjiektaziler ve mikrostomi) bulguları, vasküler (Raynaud fenomeni, sklerodaktili, tırnak kıvrımındaki kapiller değişiklikler, dijital ülserler) bulgular, anti-sentromer veya anti-Scl-70 antikor pozitifliği ve iç organ tutulumu gibi spesifik özelliklerin varlığı sistemik skleroz tanısını destekler (4).

Liken Sklerozis

Liken sklerozus, çoğunlukla genital bölgede beyaz atrofik makül ve yamalarla kendini gösteren inflamatuar bir hastalıktır, ancak ekstragenital tutulum da mümkündür. Morfea hastalarında genital liken sklerozusun sağlıklı kontrollere göre daha sık görüldüğü 76 morfea hastası üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada gösterilmiştir (50). Ayrıca, morfea hastalarının yaklaşık %6'sında genital ve/veya ekstragenital liken sklerozus bulunmaktadır (3).

Karsinoma en Cuirasse (Meme kanserinin kutane metastazı)

Meme üzerindeki eritemli endüre plaklar, altta yatan bir meme kanserinin deri metastazı veya daha az sıklıkla diğer neoplazmların göstergesi olabilir. Ayrıca, meme üzerindeki morfeiform değişiklikler radyoterapinin bir komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir(51).

Lipodermatoskleroz

Lipodermatoskleroz, kronik venöz yetmezlikle ilişkili sık görülen bir antitedir. Alt bacağı çepeçevre saran plaklar şeklinde tutulum yaparsa deride ters şampanya şişesi görünümüne yol açabilir.

Çocuklarda; bağ dokusu nevüsü, enjeksiyon bölgesinde lokalize lipodistrofi, inflamatuar vitiligo, çocukluk çağının anüler likenoid dermatiti, hipopigmente mikozis fungoides, eritema kronikum migrans, kutane mastositoz, cafe au lait lekeleri ve eozinofilik fasiit sıklıkla morfea ile karıştırılabilir (12).

2.6. Tedavi

2.6.1. Topikal Tedaviler

Topikal ve İntralezyonel Kortikosteroidler

Orta ila yüksek potensli topikal kortikosteroidler aktif, sınırlı morfea tipleri için kullanılır. Antiinflamatuar ve antifibrotik etkileri nedeniyle tercih edilmektedirler. Bu tedavi 3 aya kadar günde bir kez uygulanmalıdır. Eğer daha uzun süreli tedavi gerekiyorsa interval tedavi olarak verilmelidir. Özellikle yüzeyel ve lineer morfeanın dirençli olgularında tedavi etkinliğini artırmak için oklüzyon uygulaması veya aktif sınıra intralezyonel steroid enjeksiyonu yapılabilir (7).

Topikal Takrolimus

Topikal takrolimus bir kalsinörün inhibitörü olup aktif plak tipi morfeada topikal kortikosteroid tedavisine alternatif olarak kullanılabilir. Çift kör, plasebo kontrollü bir pilot çalışma, 12 hafta boyunca günde iki kez uygulandığında klinik skorları ve endürasyon açısından morfea lezyonlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (52).

Topikal D Vitamini Analogları

Vitamin D analogları, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder. Tek başına veya fototerapi ile birlikte 3 ay boyunca günde iki kez uygulanan topikal kalsipotrien %0,005 ve kalsipotriol %0,005 merhemler,

özellikle pediatrik morfeada veya topikal kortikosteroidlere dirençli vakalarda aktif, plak tipi ve lineer varyantlar için iyi bir tedavi seçeneği olarak kullanılırlar (3).

Topikal İmiquimod

İmiquimod %5 krem, hem pediatrik hem de yetişkin plak tipi morfeada kullanılabilir. Toplam 9 ay süreyle uygulandığında, minimal ve iyi tolere edilen yan etkilerle cilt kalınlaşmasını ve endürasyonu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (53).

2.6.2. Fototerapi

Ultraviyole (UV) ışığın farklı proinflamatuar sitokinleri modüle ettiği, langerhans hücrelerini ve T hücrelerinin aktivitesini inhibe ettiği, dolayısıyla potansiyel anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkileri gösterilmiştir. Daha uzun dalga boyları (320-400 nm), daha kısa dalga boylarına (280-320 nm) göre dermiste daha derine nüfuz ederek UVA bazlı tedavileri derin morfea lezyonları için, UVB bazlı tedavileri ise ince, yüzeysel kutanöz skleroz için etkili hale getirir (54).

Fototerapi seçenekleri arasında psoralen ile kombine UVA (PUVA), geniş bant UVA, UVA1, dar bant UVB ve ekstra korporeal fotoferez bulunmaktadır (54). Morfea tanılı 64 hastada düşük ve orta doz UVA1 ile dar bant UVB fototerapisinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, orta doz UVA1 sklerozu azaltmada üstün olmuş ve iyi tolere edilmiştir (3). UVA1 genellikle minimum 30 seans boyunca haftada 3-5 kez uygulanır. Bununla birlikte, UVA1 ile tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısı fototerapiden sonraki 3 yıl içinde nüks yaşamaktadır. Bu durumda, ikinci bir kür veya sistemik tedavi düşünülebilir. UVA1 fototerapisi mevcut değilse, geniş bant PUVA etkili ve güvenli bir tedavi alternatifidir (55).

2.6.3. Sistemik Tedaviler

Metotreksat

Metotreksat, tek başına veya sistemik kortikosteroidlerle birlikte, derin, generalize, pansklerotik veya progresif lineer morfeanın tedavisinde, özellikle en coup de sabre ile ilişkili epilepsi dahil olmak üzere ekstrakütanöz belirtilerin varlığında ilk

tercih edilen tedavidir. Aynı zamanda orta-şiddetli pediatrik morfeada ilk basamak tedavidir (56).

Çocukluk Çağı Artrit ve Romatoloji Araştırma Birliği'nin (CARRA) önerilerine göre, pediatrik morfea için üç farklı tedavi rejimi mevcuttur: (i) metotreksat monoterapisi, (ii) metotreksat ve intravenöz pulse metilprednizolon ve (iii) metotreksat ve oral prednizolon. Metotreksat, çocuklarda 0,3 ila 0,6 mg/kg/hafta (15 mg/m^2/hafta) ve yetişkinlerde 15-25 mg/hafta arasında değişen dozlarda ağızdan veya subkutan yolla uygulanabilir. Genellikle ilk 3 ay boyunca köprü tedavisi olarak sistemik kortikosteroidlerle (ayda ardı ardına üç gün intravenöz metilprednizolon 30 mg/kg/gün veya prednizolon 1-2 mg/kg/gün) kombine edilir (8).

Aktif morfealı 70 çocuk hasta ile yapılan randomize, çift kör kontrollü çalışmada, yeni lezyon gelişimi ve 12. ayda termografi bulgularına göre lezyonların gerilemesi açısından metotreksatın prednizolona üstün olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, yalnızca prednizolon verilen grup metotreksat grubuna göre üç kat fazla nüks göstermiştir. Pediatrik morfea hastalarının yaklaşık %15'i metotreksat tedavisinden sonraki 2 yıllık takipte nüks etmektedir (1).

Hastalık başlangıç yaşının ileri olması ve ekstremitelerin lineer morfeası durumlarında hastalığın nüks etme ihtimali daha yüksektir. Bununla birlikte, metotreksat tedavisinin azaltılmadan önce en az 1 yıl uygulanması metotreksatın kesilmesinden sonraki uzun süreli remisyon ile ilişkilidir. Üstelik düşük doz tedaviler pediatrik popülasyonda daha uzun tedavi sürelerinde bile güvenlidir ve iyi tolere edilir. SHARE çalışma grubu metotreksat tedavisinin yalnızca hasta remisyonda olduğunda ve en az 1 yıl süreyle steroid kullanmadığında kesilmesini önermektedir (1).

Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler, aktif derin, lineer veya generalize morfea tedavisinde metotreksat ile kombine olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Monoterapide yayınlanan tek çalışma, 0,5-1mg/kg/gün aralığındaki dozlarda morfeada etkili olduklarını ve iyi tolere edildiklerini göstermiştir. Tedavinin ilk 3 ayında klinik yanıt izlenirken hastaların üçte birinde tedavi sonrası nüks izlenmiştir. Bu nedenle tedavide tek başına tercih edilmek yerine metotreksat ile kombine olarak kullanılırlar (57).

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil, metotreksatı tolere edemeyen yada metotreksat kontrendikasyonu olan dirençli ve/veya nükseden hastalar için tercih edilir (41). Bu nedenle hem pediatrik hem de yetişkin morfea için ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Toplam 94 morfea hastasını içeren üç retrospektif kohort çalışması, mikofenolat mofetil tedavisinin klinik etkinliğini ve olumlu güvenlik profilini ortaya koymuştur (58).

2.6.4. Fizyoterapi ve Masaj

Fizik tedavi; lineer, derin, generalize ve mikst tipler de dahil olmak üzere hareket açıklığında kısıtlamalara neden olabilecek tüm morfea tiplerinde endikedir. Genellikle en az 3 ay boyunca haftada 1-2 kez yapılır ve aktif hastalık evresinde kaçınılmalıdır. Özellikle sklerotik evrede masaj ve lenfatik drenaj da yapılabilir (41).

2.6.5. Cerrahi Tedavi

Ekstremite uzunluk uyumsuzluğu durumunda ortopedik cerrahi gerekebilir. Bu durum ekstremitelerin lineer morfeasında yaygın olmakla birlikte derin ve generalize varyantlarda da görülür (59). Lineer en coup de sabre morfea veya Parry-Romberg sendromu durumunda, yüz deformiteleri plastik cerrahi müdahalelerle düzeltilebilir (60). Hastalık reaktivasyonu riskini en aza indirmek için, cerrahi yalnızca hastalık remisyondayken yapılmalıdır (61).

2.6.6. Anti-Fibrotik Tedavi

Morfeanın patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamasına rağmen, inflamatuar ve profibrotik süreçlerin esas olarak TGF-ß ve PDGF yolakları aracılığıyla aracılık ettiği görülmektedir. Sırasıyla c-Abl, c-Kit ve PDGF reseptörlerinin aktivitesini bloke ederek her iki sinyal yoluna müdahale eden bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib, morfea hastalarına ilişkin çok sayıda vaka raporunda faydalı sonuçlar göstermiştir (61).

Bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), TGF-ß'nin aşağısında etki eden ve morfea lezyonlu deride yüksek düzeyde eksprese edilen profibrotik bir peptiddir. Anti-CTGF

monoklonal antikoru pamrevlumab ile yapılan randomize bir klinik çalışma, idiyopatik pulmoner fibrozisin hastalık ilerlemesini azaltmada olumlu etkisini göstermiştir (62).

2.6.7. Anti-İnflamatuar Tedavi

İL-6 morfea patogenezinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Membran reseptörüne (İL-6R) bağlanarak ve janus kinaz (JAK)-STAT'ı aktive ederek hem inflamatuar hem de profibrotik etkiler gösterir. İkincisi, fibroblastlar tarafından kolajen ve MMP üretiminin uyarılmasına ve varsayılan TGF-ß ekseni yoluyla naif CD4+'nın patojenik TH17 hücrelerine farklılaşmasına yol açar (63). Buna göre, İL-6'nın morfea hastalarının hem serumlarında hem de lezyon bölgesinde arttığı gösterilmiştir (3). İL-6R'ye karşı tam hümanize bir antikor olan Tocilizumab, pansklerotik ve eklem tutulumu da dahil olmak üzere derin morfeası olan toplam 8 çocuğu kapsayan üç vaka serisinde umut verici sonuçlar göstermiştir (64).

2.6.8. Diğer Tedaviler

Sitokinleri Hedef Alan Tedaviler

İL-7, T ve B hücre gelişiminin bir modülatörüdür ve morfea hastalarında fibroblastlardan TGF-β salgılanmasının inhibisyonu yoluyla antifibrotik etki gösterdiği düşünülmektedir. İL-13, B hücre fonksiyonunda, monosit modülasyonunda önemli bir role sahiptir ve makrofajlardan TNF, İL-1, İL-8 ve kemokin ligand 3 üretimini baskılar. İL-13'ün yükselmesi profibrotik bir yanıtla ilişkiliyken, İL-7 ve IFN-γ bu yanıtı dengelemektedir. Güncel çalışmalar bu sitokinleri hedef alarak morfea için yeni tedaviler geliştirmeyi amaçlamaktadır (65).

TGF-β'nın morfea patogenezinde merkezi aracı olduğuna inanılmaktadır ve potansiyel bir tedavi hedefi olarak kabul edilmiştir. Fresolimumab, üç TGF-β izoformunun tümüne bağlanan ve böylece TGF-β sinyal yolunu bloke eden hümanize bir anti-TGF-β antikorudur (66).

İmmün Sistem Hücrelerini Hedef Alan Tedaviler

Morfeada potansiyel bir hücre hedefi dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler fibroblastlarla aynı yerde bulunur ve TGF-β1'i eksprese ederken fonksiyonlarını ve aktivitelerini modüle ederler. Klinik çalışmaları devam eden Abatacept ile dendritik

hücreler ve T lenfositlerin bağlanmasını önleyerek TGF-β salınımının baskılanması amaçlanmaktadır (65).

CD3+ ve CD4+ T lenfositler morfeada en fazla bulunan inflamatuar hücre infiltratıdır. Kostimülasyon olmadan aktive edilen T hücreleri, anerjiye, delesyona ve düzensiz immün toleransa karşı hassastır. Yeni çalışmalar ile morfeada T lenfositler ve makrofajlar hedef alınarak fibrozisin önlenmesi amaçlanmaktadır. Lenfositleri hedefleyen monoklonal antikor olan Basiliximab'ın, morfea hastalarında cilt kalınlığını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Th1 hücrelerini baskılayarak çalışan bir immünmodülatör olan Talidomid ile morfea hastalarında cilt fibrozisinde azalma ve infiltre dermal CD8+ T hücrelerinin sayısında pozitif değişiklikler bildirilmiştir (65).

B lenfositler de morfea patogenezinde rol oynamaktadır. B hücrelerinin bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan Rituximab'ın morfea hastalarında fibroziste iyileşmeye katkı sunduğu bildirilmiştir (65).

İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi

İntravenöz immünglobulin, birçok otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. İntravenöz immünglobulinlerin, otoantikorları nötralize ederek, Fc reseptörlerini bloke ederek ve inflamatuar mediatörlerin salgılanmasını inhibe ederek immünmodülasyon yaptıkları ve anti-fibrotik etki gösterdikleri düşünülmektedir (66).

Kolşisin

Kolşisinin fibroblast proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkisi, elastik lifler üzerindeki etkisi ve antiinflamatuar özellikleri "in vitro" olarak gösterilmiştir. Tedavi protokollerinde yer almayan bu ilacın morfeadaki etkinliği ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (67).

Hidroksiklorokin

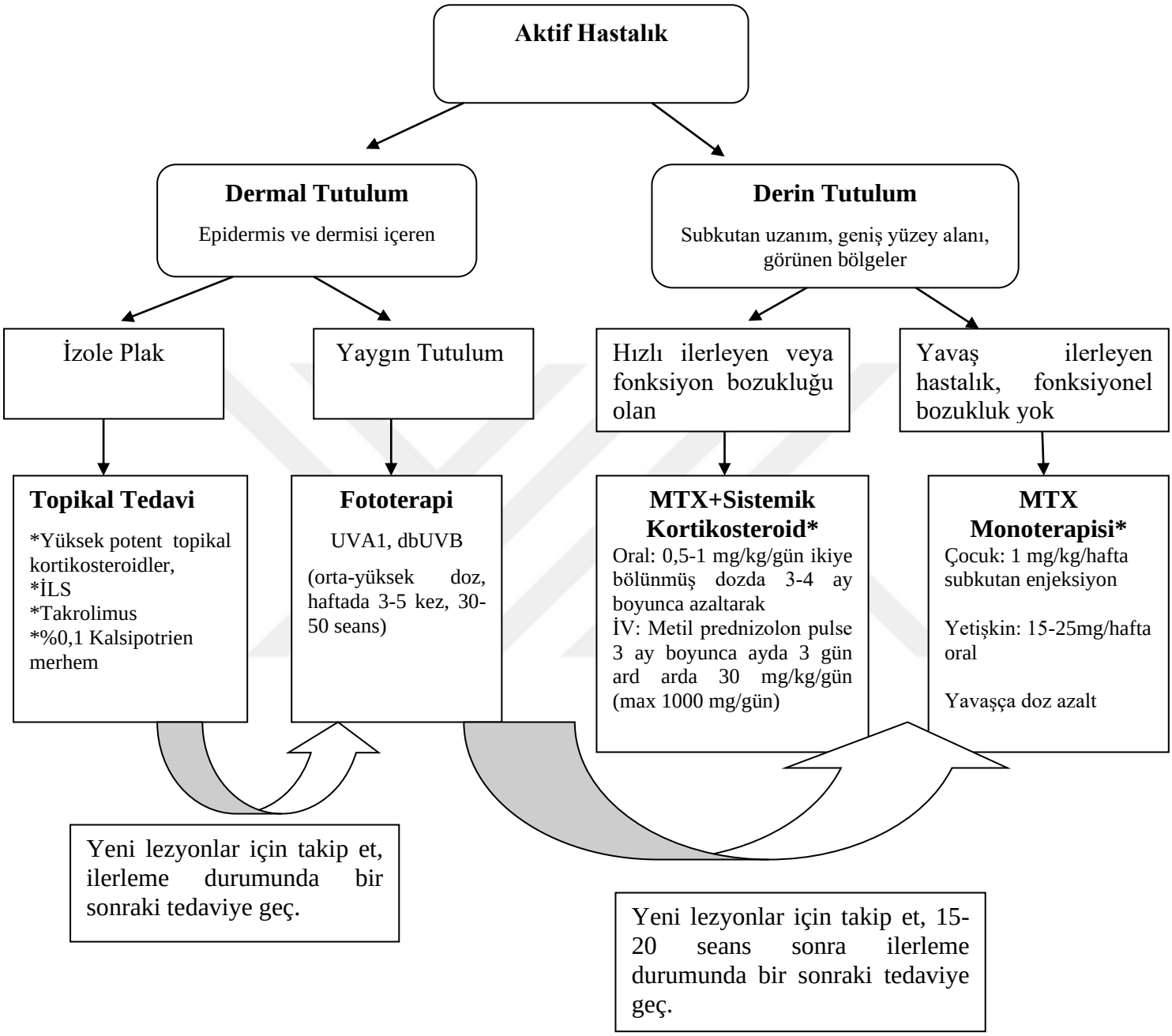
Hidroksiklorokin, çeşitli dermatolojik hastalıklar için kullanılan immünomodülatör bir ilaçtır. Hidroksiklorokin, gebelikte sistemik skleroz tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Lupus eritematozus ile birlikte seyreden morfea hastalığının antimalaryallere, sistemik kortikosteroidlere ve topikal kortikosteroidlere iyi yanıt verdiği rapor edilmiştir. Morfea tedavisinde hidroksiklorokinin vaka bazında kullanımını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (68).

Retinoik Asit

Bir A vitamini türevi olan retinoik asit, 1970'lerden beri dermatologlar tarafından akne vulgarisin yanı sıra diğer hiperkeratinizasyon ile seyreden hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. 1980'lerde retinoik asidin aynı zamanda kolajen metabolizmasında ve remodelizasyonunda da rol oynadığı keşfedilmiştir. Bu bulgular, morfea dahil sklerozan cilt hastalıklarının tedavisinde retinoik asidin kullanımının araştırılmasına yol açmıştır. Etretinatın (Etretinat, bir A vitamini türevi) aktif metaboliti olan asitretinin, morfea tedavisinde etkili olduğu ilk kez dört kadın hastadan oluşan bir vaka serisinde rapor edilmiştir. Etkinliği daha sonra yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir (69).

Morfea tedavisi için takip edilecek algoritma Şekil 2'deki gibidir (70).

Şekil 2. Morfea tedavi algoritması



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL

Bu çalışma için gerekli olan Etik Kurul onayı T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'un 22.09.2023 tarihli 17/30 numaralı kararı ile alınmıştır.

3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Bu çalışma retrospektif, klinik tabanlı, tek merkezli ve gözlemsel olarak tasarlanmıştır.

Çalışmaya Ekim 2011- Ağustos 2023 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine ayaktan veya yatan hasta olarak başvuran ve tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış morfea hastaları dahil edilmiştir.

Bu çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, morfea klinik alt tip, immunolojik ve laboratuvar parametreleri, histopatolojik bulgular, aldıkları tedavilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Morfea tanısı alıp histopatolojik olarak tanısı desteklenen tüm hastalar yaş ve cinsiyet farketmeksizin çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve immünoloji parametreleri, histopatolojik bulguları, aldıkları tedaviler Health Information System (HIS) sisteminden bulunup kaydedildi. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.3 HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Ekim 2011- Ağustos 2023 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine ayaktan veya yatan hasta olarak başvuran 346 hastadan morfea tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış 203 hasta dahil edildi.

Eksik verisi olduğu tespit edilen hastalar çalışmadan dışlandı.

3.4 İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler özetlenirken sürekli değişkenler ile ilgili tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma (SS) ve medyan, minimum – maksimum veya çeyreklikler (Ç1-Ç3) şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenler ise n (%) olarak özetlendi. Sürekli değişkenlerin analizinde normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk's testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma sahip olan değişkenler için iki grupta karşılaştırmalar yapılırken bağımsız gruplarda t-testi kullanıldı. Üç veya daha fazla grupta farklılıklar ise normal dağılımı sağlanmadığı için Kruskal Wallis testi ile test edildi. Bu test sonrasında post hoc test olarak Dunn's testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı. Değerlendirmelerde $p<0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS 22 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı.

3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi veya tez danışmanı, çalışmanın değerlendirilme sürecinde karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanma aşamasında, verilerin toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 203 hastanın 165'i kadın (%81,3), 38'i erkek (%18,7) olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların cinsiyet dağılımı

		n	%
Cinsiyet	**Erkek**	38	18,7
	Kadın	165	81,3
	Toplam	**203**	**100,0**

Hastalarda ortalama yaş 43,4±19,0 (min=4, maks=83) olarak hesaplandı. Kadın hastaların yaş ortalaması 43,4 erkek hastaların yaş ortalaması 43,6 idi (Tablo 3). Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,943, t test).

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru yaşı

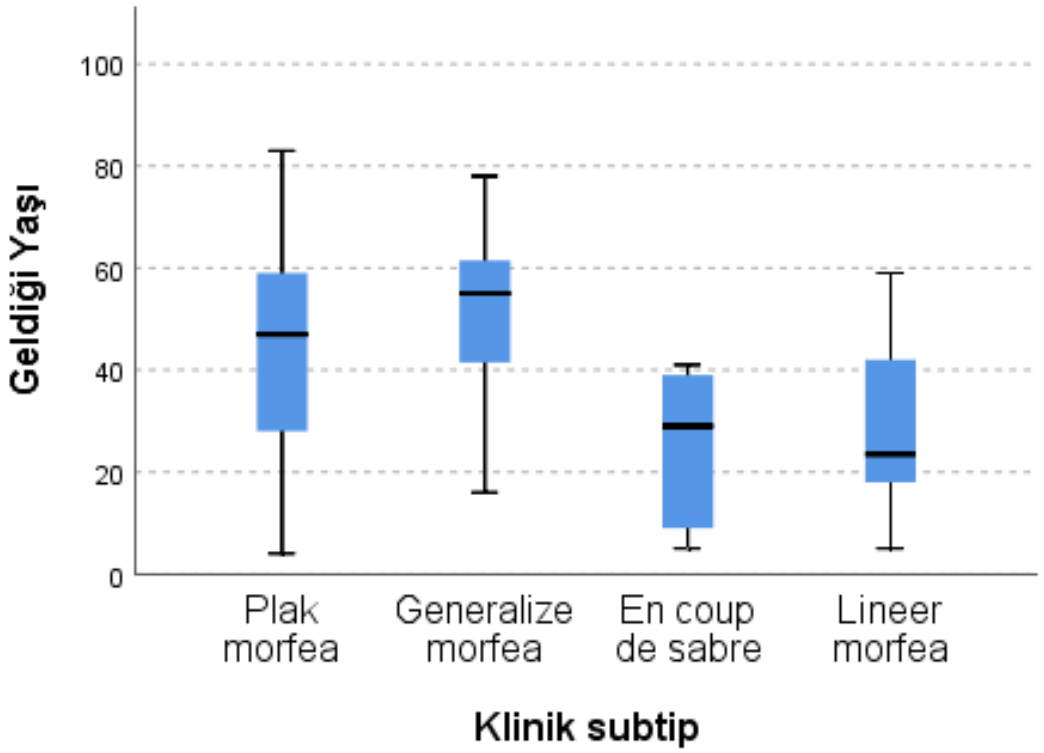
	N	Ort±SS	Minimum	Maksimum
Erkek	38	43,6±20,8	4	78
Kadın	165	43,4±18,6	5	83
Tüm Grup	203	43,4±19,0	4	83

Klinik subtiplerde başvuru yaşı ortalamalarına bakıldığında en yüksek ortalamanın 51,0 ile generalize morfea subtipine ait hastalarda olduğu, en düşük yaş ortalamasının ise 25,9 olarak en coup de sabre alt tipinde olduğu tespit edildi. Tüm gruplar çoklu karşılaştırma ile analiz edildiğinde; klinik subtiplerde başvuru yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p=0,002) gözlenmiş olup Tablo 4'te ve Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Klinik subtiplerde başvuru yaşı

		Başvuru yaşı	
	n	**Ort±SS**	**Median (Ç1-Ç3)**
Plak morfea	161	44,0±18,8	47(28-59)
Generalize morfea	24	51,0±16,9	55(41,5-61,5)
En coup de sabre	9	25,9±15,0	29(9-39)
Lineer morfea	8	28,9±17,5	23,5(18,0-42,0)
p*		**0,002**	

***Kruskal Wallis Testi**



Şekil 3. Klinik subtiplere göre hasta başvuru yaşı

Klinik subtiplerde hasta başvuru yaşını belirlemek için yapılan çoklu karşılaştırma testine ait p değerleri sunuldu. En coup de sabre ve lineer morfea gruplarında hasta başvuru yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,824). Benzer şekilde plak morfea ve generalize morfea gruplarında da yaş farkı izlenmezken (0,096), En coup de sabre-Generalize morfea (p=0,001), Lineer morfea-Plak morfea (p=0,030), Lineer morfea-Generalize morfea (p=0,005), En coup de sabre-Plak morfea (p=0,009) gruplarının karşılaştırmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlandı (Tablo 5).

Tablo 5. Klinik subtiplerde hasta başvuru yaşının Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirilmesi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	**p**
En coup de sabre-Lineer morfea	0,824
En coup de sabre-Plak morfea	0,009
En coup de sabre-Generalize morfea	0,001
Lineer morfea-Plak morfea	0,030
Lineer morfea-Generalize morfea	0,005
Plak morfea-Generalize morfea	0,096

Çalışmaya katılan hastaların tanıya kadar geçen hastalık süreleri incelendiğinde minimum hastalık süresi 1 ay, maksimum hastalık süresi 240 ay olarak belirtilmiştir. Tüm hastaların tanıya kadar geçen ortalama hastalık süresi ortalaması 26,8±41,9 ay olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

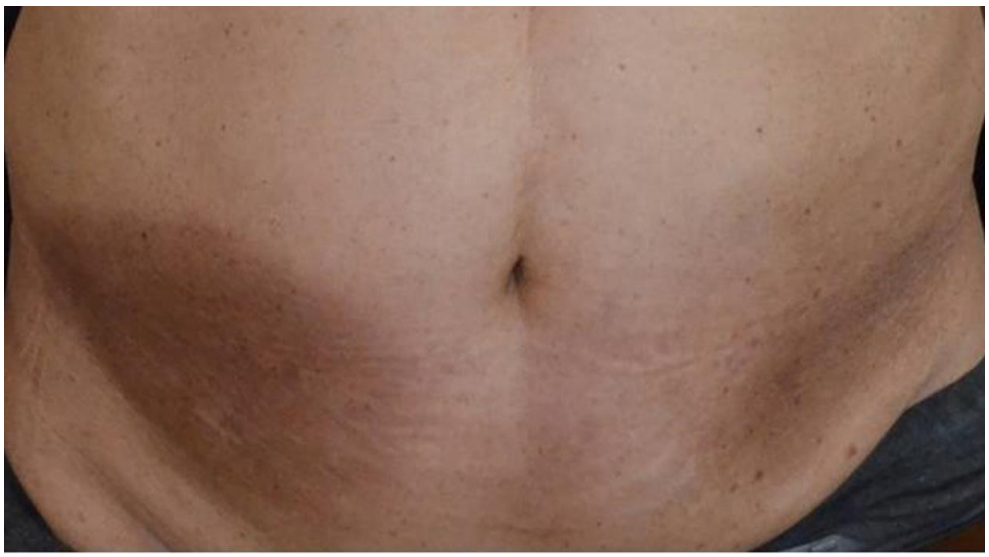
Tablo 6. Hastaların tanıya kadar geçen hastalık süresi

	N	Ort±SS	Medyan	Minimum	Maksimum
Hastalık süresi (Ay)	203	26,8±41,9	12	1	240

Hastalığın en sık lokalizasyonu gövde (%47,3) olarak tespit edilmiştir. Sırası ile diğer lokalizasyonlar alt ekstremite (%22,7), birden çok bölge (%17,7), üst ekstremite (%6,4) ve baş-boyun (%5,9) olarak tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalarda hastalık lokalizasyonu

		n	%
Lokalizasyon	**Baş-boyun**	12	5,9
	Gövde	96	47,3
	Üst ekstremite	13	6,4
	Alt ekstremite	46	22,7
	Birden çok bölgede	36	17,7
	Toplam	**203**	**100,0**



Şekil 4. Geç dönem plak morfea



Şekil 5. En coup de sabre



Şekil 6. İnflamatuar dönem plak morfea

4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 203 hastanın klinik subtipleri araştırılmış ve en sık görülen alt tipin plak morfea (%79,3) olduğu görülmüştür. Bu subtipi sırasıyla generalize morfea (%11,8), en coup de sabre (%4,4), ve lineer morfea (%3,9) takip etmektedir. 1 (%0,5) hastada ise mikst tip gözlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların klinik subtipleri

	n	**%**
Plak morfea	161	79,3
Generalize morfea	24	11,8
En coup de sabre	9	4,4
Lineer morfea	8	3,9
Mikst tip	1	,5
Toplam	**203**	**100,0**

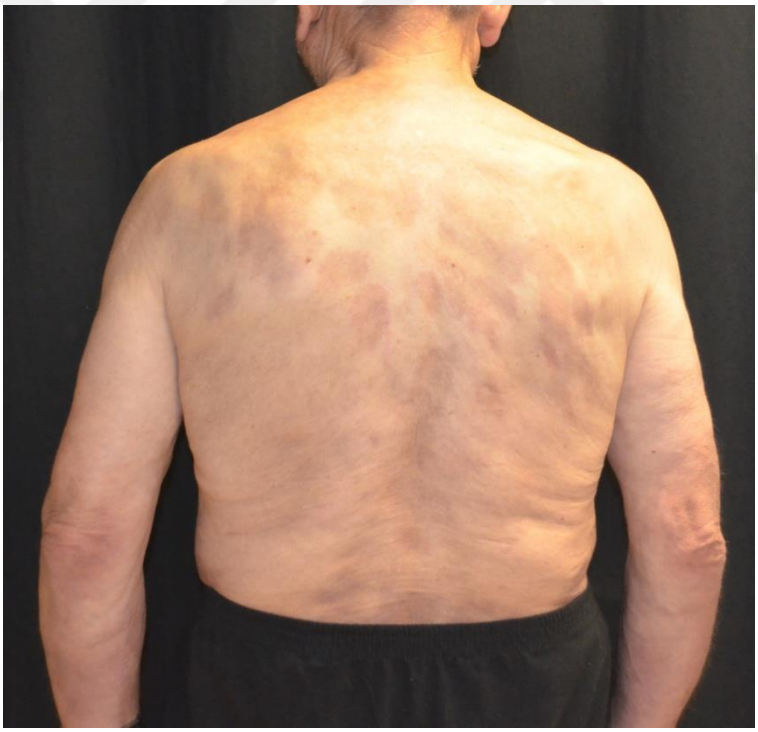
Hastaların 76 (%37,4)'sında endurasyon, 58 (%28,6)'inde eritem, 14 (%6,9)'ünde kaşıntı, 6 (%3)'sında ağrı, ve 6 (%3)'sında artralji gözlendi ve sonuçlar tabloda sunuldu (Tablo 9).



Şekil 7. Erken (üstte) ve geç (altta) dönem morfea lezyonları



Şekil 8. Atrofik morfea plakları



Şekil 9. Generalize morfea

Tablo 9. Hastaların Klinik Bulguları

	N	%
Eritem	58	28,6
Kaşıntı	14	6,9
Ağrı	6	3,0
Endürasyon	76	37,4
Artralji	6	3,0

Tabloda her bulgu için 203 kişi üzerinden yüzde hesaplanmıştır. Aynı hastada aynı anda birden çok bulgu gözlenebilir.

Ölçümü yapılmış hastalarda ESR, CRP ve eozinofil düzeyleri incelendi. Hastaların 31'inde (%27,2) ESR yüksek, 17'sinde (%17,5) CRP yüksek ve 6'sında (%4,5) eozinofili tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Bulguları

		n	%
ESR	**Normal**	83	72,8
	Yüksek	31	27,2
CRP	**Normal**	80	82,5
	Yüksek	17	17,5
Eozinofil	**Normal**	127	95,5
	Yüksek	6	4,5

ANA testi mevcut olan 120 hastanın %32,5'inde (n=39) ANA pozitifliği izlenirken %67,5'inde test sonucu negatif idi. Test sonucu pozitif saptanan hastalarda en sık karşılaşılan ANA patterni %38,5 (n=15) ile homojen paterndi. Pozitiflik saptanan hastaların pozitiflik düzeylerine ait bulgular ve ANA paternleri tabloda sunulmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. ANA testi mevcut olan hastalarda ANA pozitiflik düzeyi ve paterni

		n	%
ANA	**Negatif**	81	67,5
	+	27	22,5
	++	7	5,8
	+++	1	,8
	++++	4	3,3
ANA paterni	**Homojen**	15	38,5
	Nukleolar	5	12,8
	Benekli	5	12,8
	Sentromerpatern	3	7,7
	Granüler	6	15,4
	Sitoplazmik	3	7,7
	Nükleer membran	2	5,1

Paterne ait yüzde 39 kişi (pozitif olanlar) üzerinden hesaplanmıştır.

Hastalarda anti-dsDNA, romatoid faktör (RF), antiJo-1, anti Scl70, anti SM/RNP, anti SSA, anti SSB, Borrelia İgM ve Borrelia İgG pozitiflik durumları incelenmiştir. En sık pozitiflik görülen ilk üç otoantikor/antikor sırası ile Borrelia İgM (%27,3), RF (%7,1), anti dsDNA(%4,3) şeklinde idi. Otoantikor/antikor test sonuçlarına ait veriler ve bulgular Tablo 12'te sunulmuştur.

Tablo 12. Antikor verileri mevcut olan hastalarda otoantikor/antikor pozitiflik durumları

		n	%
Anti dsDNA	**Negatif**	45	95,7
	Pozitif	2	4,3
RF	**Negatif**	26	92,9
	Pozitif	2	7,1

Anti Jo-1	**Negatif**	63	100,0
	Pozitif	0	0,0
Anti Scl70	**Negatif**	65	100,0
	Pozitif	0	0,0
Anti SM/RNP	**Negatif**	65	98,5
	Pozitif	1	1,5
Anti SSA	**Negatif**	65	97,0
	Pozitif	2	3,0
AntiSSB	**Negatif**	67	100,0
	Pozitif	0	0,0
Borrelia İgM	**Negatif**	16	72,7
	Pozitif	6	27,3
Borrelia İgG	**Negatif**	21	100,0
	Pozitif	0	0,0

4.3. Histopatolojik Bulgular

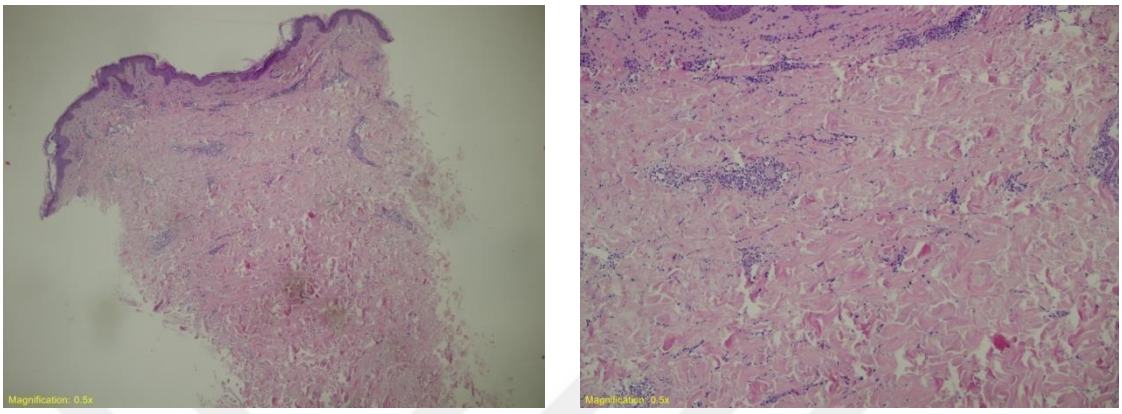
Histopatolojik değerlendirme sonuçları incelendi. Epidermal atrofi, hiperkeratoz, retelerde düzleşme, bazal vakuoler dejenerasyon, bazal tabakada pigmentasyon, intertisyel lenfohistiyositik infiltrasyon, perivasküler lenfosit infiltrat, periadneksiyel lenfosit infiltrasyonu, kalınlaşmış-kabalaşmış kollajen dizilim bozukluğu, kollajen uzanımı ve apendiks kaybı, müsin varlığına ait bulgular tabloda sunulmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların histopatolojik bulguları

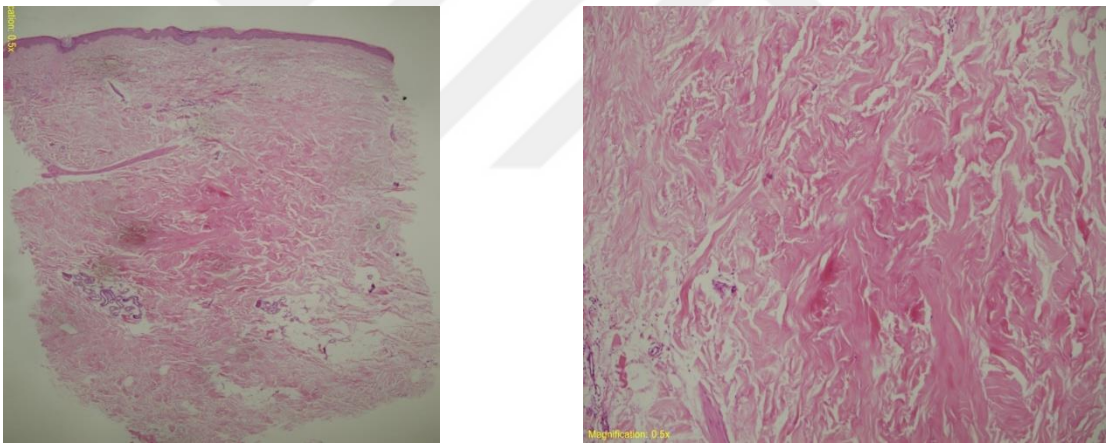
		n	**%**
Epidermal atrofi	**Yok**	49	24,1
	Var	140	69,0
	Akantoz	14	6,9

Hiperkeratoz	**Yok**	31	15,3
	Sepetsi hiperkeratoz	165	81,3
	Ortokeratoz	7	3,4
Retelerde düzleşme	**Yok**	181	89,2
	Var	22	10,8
Bazal vakuoler dejenerasyon	**Yok**	162	79,8
	Var	28	13,8
	Likenoid dejenerasyon	13	6,4
Bazal tabakada pigmentasyon	**Yok**	182	89,7
	Var	21	10,3
İnterstisyal lenfositik infiltrasyon	**Yok**	134	66,6
	Papiller dermis	53	26,4
	Retiküler dermis	13	6,5
	Subkutan yağ doku	1	0,5
Perivasküler lenfosittik infiltrat	**Yok**	105	51,8
	Pozitif	98	48,2
Periadneksiyel lenfosit infiltrasyon	**Yok**	157	77,3
	Pozitif	46	22,7
Kalınlaşmış, kabalaşmış kollajen	**Yok**	5	2,5
	Var	198	97,5
Kollajen uzanımı (hastalığın tutulum alanı, denejere kollajen)	**Yok**	3	1,4
	Papiller dermis	2	1,0
	Retiküler dermis	88	43,4
	Subkutan yağ doku	110	54,2
Apendiks kaybı	**Yok**	63	31,0
	Var	140	69,0
Musin	**Yok**	200	98,5
	Var	3	1,5

Çalışmamıza dahil edilen hastalara ait histopatolojik görüntüler Şekil 10 ve 11'de gösterilmiştir. Şekil 10 erken inflamatuvar dönemi gösterirken, Şekil 11 geç fibrozis dönemini göstermektedir.



Şekil 10. Erken inflamatuvar dönem morfea histopatolojisi



Şekil 11. Geç fibrozis dönem morfea histopatolojisi

4.4. Tedaviye Ait Bulgular

Toplamda 95 hastanın tedavi bilgisine ulaşıldı. Hastaların 26 (%27,4)'sı yalnızca topikal tedavi, 69 (%72.6)'unda ise sistemik tedavi, fototerapi ve/veya topikal tedavi uygulanmıştır. 52 (%54,3) hastaya ise kombine tedavi (topikal, sistemik veya intralezyonel, fototerapi) uygulandığı tespit edildi.

Sistemik tedavi ve fototerapi dağılımlarına bakıldığında tek tedavi olarak verilen tedavilerin 19 (%50)'unda kolşisin, 9 (%23,6)'unda metotreksat, 7 (%18,4)'sinde fototerapi, 2 (%5,2)'sinde hidroksiklorokin, 1 (%2,6)'inde ise sistemik steroid kullanıldığı görüldü. Mikofenolik asit ve asitretinin tek başına veya ilk tercih olarak verilmediği tespit edildi (Tablo 14).

Sistemik tedavilerde ve fototerapide kombine olarak verilen tedavilerin 20 (%32,2)'sinde kolşisin, 15 (%24,1)'inde metotreksat, 7 (%11,2)'sinde fototerapi, 4 (%6,4)'ünde hidroksiklorokin, 8 (%12,9)'inde sistemik steroid, 6 (%9,6)'sında mikofenolat mofetil ve 2 (%3,2)'sinde ise asitretin kullanıldığı görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Sistemik ve fototerapi tedavilerinin yalnız ve kombine kullanımlarına göre dağılımları

İlaç	**Yalnız n (%)**	**Kombine n (%)**
Kolşisin	19 (%50)	20 (%32,2)
Metotreksat	9 (%23,6)	15 (%24,1)
Fototerapi	7 (%18,4)	7 (%11,2)
Sistemik Steroid	1 (%2,6)	8 (%12,9)
Hidroksiklorokin	2 (%5,2)	4 (%6,4)
Mikofenolat mofetil	0	6 (%9,6)
Asitretin	0	2 (%3,2)
Toplam	38 (%100)	62 (%100)

Bu kombinasyonlar içindeki tedavi dağılımları kolşisin 39 (%39), metotreksat 24 (%24), fototerapi 14 (%14), sistemik steroid 9 (%9), hidroksiklorokin 6 (%6), mikofenolat mofetil 6 (%6) ve 2 (%2) asitretin şeklinde idi (Tablo 15).

Tablo 15. Sistemik ve Fototerapi Kombine Tedavilerde Tedavi Dağılım Oranları

İlaç adı	Tedavi sayısı n (%)
Kolşisin	39 (%39)
Metotreksat	24 (%24)
Fototerapi	14 (%14)
Sistemik Steroid	9 (%9)
Hidroksiklorokin	6 (%6)
Mikofenolik asit	6 (%6)
Asitretin	2 (%2)

75 hastaya topikal tedavi uygulanmıştır. Topikal tedavilerin dağılımlarına bakıldığında 33 (%44) hastaya dönüşümlü olarak D vitamini analoğu ve topikal kortikosteroid, 21 (%28) hastaya D vitamini analoğu+steroid kombinasyonu, 10 (%13,3) hastaya topikal kortikosteroid, 1 (%1,3) hastaya takrolimus, 7 (%9,3) hastaya D vitamini analoğu, 1 (%1,3) hastaya takrolimus+D vitamini analoğu kombinasyonu ve 2 (%2,6) hastaya ise hepsinin uygulandığı görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Topikal Tedavilerin Kullanılma Oranları

Topikal Tedavi	Hasta Sayısı n (%)
D vitamini analoğu ve topikal kortikosteroid dönüşümlü	33 (%44)
D vitamini analoğu + steroid kombinasyonu	21 (%28)
Topikal kortikosteroid	10 (%13,3)
Takrolimus	7 (%9,3)
Takrolimus ve D vitamini analoğu dönüşümlü	2 (%2,6)
Hepsi	2 (%2,6)
Toplam	75 (100)

5. TARTIŞMA

Lokalize skleroderma olarak da adlandırılan morfea, deri ve subkutan dokunun nadir görülen inflamatuar bir hastalığıdır. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde eşit sıklıkta rapor edilmiştir. Morfea, minimum rahatsızlık veren tek cilt lezyonlarından generalize veya lineer morfea gibi ciddi alt tiplere kadar geniş bir yelpazedeki klinik varyantları kapsar (6).

Morfea, yıllık toplam insidansı milyon kişi başına 4 ila 27 arasında değişen, nadir görülen bir inflamatuar bağ dokusu hastalığıdır (7). Tüm vakaların neredeyse üçte ikisi yetişkinlerde görülürken juvenil-lokalize sklerodermanın yıllık insidansının milyon çocuk başına 3,4-9 olduğu tahmin edilmektedir (8). Hastalık kadınlarda erkeklere kıyasla 2,5 ila 5:1 oranında daha yüksek oranda görülür ve genellikle yaşamın dördüncü dekatında ortaya çıkar (6). Morfeada biri 2 ila 14 yaş arasında, ikincisi ise yaşamın beşinci dekatında olmak üzere iki pik gözlenir (1). Jüvenil ve yetişkin morfea için bildirilen ortalama hastalık başlangıç yaşı sırasıyla 10 ve 45 yıldır (9). O'Brien ve ark.'ı çocuk ve yetişkinlerden oluşan morfea hastaları ile yaptıkları çalışmada 130'u yetişkin olmak üzere 663 hastayı çalışmalarına dahil etmiştir. Bu çalışmaya göre 130 yetişkin hastanın yaş ortalamasının 34.4 olduğu ve %78'nin kadın olduğu bildirilmiştir (25). Polonya'da yapılan bir çalışmada morfea tanısı almış 65 hastanın %87.7'sinin kadın olduğu ve yaş ortalamasının 50.9 olduğu görülmüştür (71). Morfea hastalarının değerlendirildiği ülkemizde yapılan bir çalışmada yaş ortalamasının 39 olduğu ve hastaların %71.7'sinin kadın olduğu gösterilmiştir (72). Çalışmamızda hastaların %81.3'nün kadın olduğu ve yaş ortalamasının 43.4 olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir.

Morfea tanısı birçok hastada klinik bulgulara dayanarak konulabilir. Ancak, tanıyı doğrulamak veya hastalığın yaygınlığını değerlendirmek amacıyla histopatolojik çalışmalar ve radyolojik görüntüleme yöntemleri de yararlı olabilmektedir. Hastalık özellikle ilk dönemde farklı ve silik klinik bulgularla ortaya çıkabildiğinden genellikle hastalığın tanısı zordur veya özellikle erken evrelerde diğer dermatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Bu durum tanının birkaç aydan birkaç yıla kadar gecikmesine neden olabilir. Ayrıca konjenital morfeada uygun sistemik tedaviye başlanana kadar geçen hastalık süresinin 4 yıla kadar çıktığı, dolayısıyla fiziksel ve kozmetik sekel riskinin

daha fazla olduğu saptanmıştır (39). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) morfea hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaların tanısında ve dolayısıyla tedavisinde gecikmenin sık olduğunu, çalışmalarına dahil edilen hastaların %63'üne hastalığın başlangıcından 6 ay sonra, %25,5'ine ise hastalığın başlangıcından 2 yıl sonra tanı konulduğu bildirilmiştir (73). Birleşik Krallık'ta yapılan benzer çalışmalarda da tanıda gecikmenin olduğu raporlanmıştır (1, 8). Jhonsen ve Jacobe çocuklarda daha sık görülen lineer morfealı çocuk hastalarda tanının yetişkinlerden daha erken konduğu bildirmiştir. Araştırmacılar bu durumu pediatri hekimlerinde morfea konusunda daha fazla farkındalık olmasına ve ebeveynler arasında çocukları için tedavi aramaya yönelik daha fazla eğilim olmasına bağlamıştır (73). Tanıda ve dolayısıyla tedavide gecikme, tedavi yanıtını olumsuz etkileyebilir. Morfeada terapötik pencerenin zamanlamasına ilişkin veriler yetersiz olsa da, hakim uzman görüşleri, morfeanın tedaviye uygun aktif bir faza sahip olduğu ve bunu takip eden nispeten geri dönüşü olmayan bir fibrozis ve atrofi fazının olduğu yönündedir (73,74). Mısır'da yüzeysel morfea hastalarında yapılan bir çalışmada tanı konana kadar geçen hastalık süresi 13 ay olarak bildirilmiştir (75). 2008 ile 2019 yılları arasında morfea tanısı almış hastaların araştırıldığı tek merkezli bir çalışmada tanı konana kadar geçen ortalama hastalık sürenin 41.4 ay olduğu bildirilmiştir (32). Çalışmamızda hastalığın tanısı konana kadar geçen ortalama süre 26.8 ay olarak bulunmuştur. Literatürde morfeanın tanısında gecikme olduğu genel bir kabuldür. Bizim verilerimiz de bu bulguyu destekler niteliktedir.

Morfea baş-boyun bölgesi, gövde ve ekstremitelerde. inflamatuar ve/veya endüre plaklar ile karakterizedir (2).Fibrozisin boyutuna ve derinliğine bağlı olarak beş ana tipe (lokalize, generalize, lineer, derin ve mikst) ve çeşitli alt tiplere (plak tipi, pansklerotik, en coup de sabre, vb.) ayrılır (3). Her ne kadar deriye sınırlı bir hastalık olarak kabul edilse de, bazı alt tipleri kas-eklem (miyozit, fasiit ve artrit), merkezi sinir sistemi (baş ağrısı, migren, nöbetler ve epilepsi) ve oküler tutulum (üveit) gibi deri dışı tutulumlara neden olabilir (2). Ayrıca kozmetik şekil bozukluklarına (postinflamatuar hiperpigmentasyon ve deri atrofisi), fonksiyonel bozukluklara (eklem kontraktürleri) yol açabilirler (4). 2021 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmaya göre lezyonların en sık karşılaşıldığı ilk üç bölge sırasıyla gövde (%43.1), alt ekstremite (%25.5) ve üst ekstremite (%20.4) olarak bildirilmiştir (32). Kunzler ve ark.ı yetişkinlerde ve çocuklarda lineer morfea bulgularını karşılaştırdıkları çalışmalarında baş veya gövdede lezyon varlığı çocuk hastaların %34.7'sinde tespit edilirken bu oran yetişkin hastalarda

%43.2 olarak bildirilmiştir (76). Bulur ve ark.ı çalışmalarında hastaların %81.8'inde gövdede, %43.4'ünde üst ekstremitelerde ve %26.4'ünde alt ekstremitelerde morfea bulgularının tespit edildiğini göstermiştir (71). Çalışmamızda morfea lezyonlarının hastaların %47.3'ünde gövdede, %22.7'sinde alt ekstremitede ve %17.7'sinde birden çok bölgede olduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler daha önceki çalışmalar ile uyumludur.

Morfea farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir ancak henüz uygun sınıflandırma yöntemi konusunda fikir birliği sağlanmamıştır (4). En kabul gören Kreuter ve arkadaşlarının yaptığı lokalize, generalize, lineer, derin ve mikst olarak beş ana türe ayırmaktır. Hastalığın tipi başlangıç yaşına göre de değişiklik göstermektedir. Özellikle çocuklarda plak tipi morfeanın yaygın olduğu kabul edilmektedir (77,78). Texas'ta yapılan 224 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise yetişkin hastalarda en sık (%52.7) generalize morfea tespit edilirken çocuk hastalarda en sık (%76.8) lineer morfea tespit edildiği bildirilmiştir (73). Yetişkin ve çocuk morfea hastalarının retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %55'inin lineer, %35'inin generalize morfea tanısı aldığı tespit edilmiştir (25). 581 çocuk ve yetişkin morfea hastasının incelendiği başka bir çalışmada hastaların %50.1'ine lineer morfea tanısı konmuştur. Aynı çalışmada ikinci sıklıkta generalize, üçüncü sıklıkta ise plak formunun görüldüğü bildirilmiştir (76). Das ve ark.'ı 202 yetişkin morfea hastası ile yaptıkları çalışmalarında en sık karşılaşılan hastalık tipinin generalize morfea (%47.5) olduğunu bildirmiştir (79). Kore'de yapılan bir çalışmada ise hastaların %52.5'inde plak tipi morfea bildirilmiştir (80). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %62.1'inde plak tipi, %29.3'ünde de generalize tip morfea olduğu tespit edilmiştir (81). Çalışmamızda hastaların %79.3'ünde plak tipi morfea tanısını tespit ettik. Ayrıca klinik alt tiplere göre hastalık başlangıç yaş ortalamasına baktığımızda en erken başlangıcın en coup de sabre tipinde olduğunu gördük. Literatürde morfeanın klinik tipleri konusunda elde ettiğimiz verilerle paralel çalışmalar olmakla birlikte farklılık gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu farklılığın en önemli nedenlerinden biri farklı sınıflandırma sistemi kullanılmasıdır. Aynı sınıflama sistemini kullanan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmesini çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet ve etnik faktörlere göre sınıflandırma yapılmadan genel bir değerlendirmeye alınmasına bağlamaktayız.

Morfea inflamatuar bir deri hastalığı olmasına rağmen, laboratuvar bulguları ile hastalığın aktivitesi, seyri veya prognozu hakkında ilişki kurulamamıştır. Günümüzde

morfea tanısı için kullanılabilecek biyokimyasal testler mevcut değildir. Ancak bu testler tedavinin yönlendirilmesine katkı sağlayabilmektedir. Özellikle sistemik tedavi düşünülüyorsa rutin laboratuar testlerinin yapılması tavsiye edilmektedir. Bu testler arasında tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kreatin kinaz (eşlik eden miyozit şüphesi varsa), romatoid faktör (eşlik eden artrit şüphesi varsa) ve C-reaktif protein yer almalıdır. Hipergamaglobulinemi, yüksek CRP ve eozinofili lineer morfeanın aktif evrelerinde bulunurken, lineer morfeanın generalize tipinde de görülmektedir (41). Kreatin kinaz yüksekliği kas atrofisi ile ilişkilendirilirken aldolaz yüksekliği eklem kontraktürleriyle ilişkilendirilmiştir (82). Zulian ve arkadaşları tarafından yapılan pediatrik grup morfea hastalarının olduğu bir çalışmada, inflamatuar parametrelerin (ESR, CRP) çoğunlukla değişmeden kaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada derin morfea tanılı hastaların %37,5'inde lökositoz, %25'inde ESR yüksekliği ve %35,7'sinde CRP artışı olduğu gösterilmişti. Ayrıca derin morfea hastalarının %62,6'sında, diğer alt tiplere (lineer ve plak alt tip) sahip hastaların ise %12 ila %18,4'ünde periferik eozinofili gözlendiği belirtilmiştir (1). Kim ve ark.ı çalışmalarına dahil ettikleri morfea hastalarının %26.2'sinde CRP veya ESR yüksekliği tespit etmişlerdir (32). Çalışmamızda hastalar ESR ve CRP yüksekliği ile eozinofili varlığı açısından değerlendirildi. Elde ettiğimiz sonuçlara göre hastaların %27.2'sinde ESR yüksekliği, %17.5'inde CRP artışı ve %4.5'inde eozinofili tespit edildi. İnflamasyon belirteçlerinin çoğu hastada yükselmemesi önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunda plak tipi morfea tespit edilmesinin bu sonucu etkilediğini düşünmekteyiz.

ANA, AHA ve anti-ssDNA antikorları dahil olmak üzere çok sayıda otoantikor morfea ile ilişkilendirilmiştir (13). Bununla birlikte, morfeada otoantikor testlerinin klinik önemi belirsizdir. ANA, AHA ve anti-ssDNA'nın yaygınlığını ve klinik önemini belirlemek amacıyla morfealı 187 hastadaki otoantikor profillerini yaş, ırk ve cinsiyet açısından uyumlu sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir vaka kontrol çalışmasında, ANA, AHA ve anti-ssDNA için sırasıyla %34, %12 ve %8 pozitiflik bildirilmiştir. Aynı çalışmada ANA ve AHA pozitifliği morfea hastalarında kontrol (yaş, ırk ve cinsiyet açısından sağlıklı) grubuna göre daha yüksek iken, anti-ssDNA antikorlarının kontrol grubuyla aynı orana sahip olduğu bulunmuştur(9). Leitenberger ve ark.'ı çalışmalarında hastaların %39'unda ANA pozitifliği tespit etmiştir (12). Rosenberg ve ark.'nın

pediatrik morfea grubunda ANA pozitifliğini inceledikleri çalışmalarında hastaların %63'ünde ANA pozitifliği, %15'inde AHA pozitifliği tespit edilmiştir (83).

Lineer morfea hastalarında ANA pozitifliği ile hastalığın şiddeti arasında ilişki bulan çalışmalar da mevcuttur (9). Morfealı 750 çocuktan oluşan büyük bir kohort çalışmasında %42,3 oranında ANA pozitifliği saptanmıştır. Generalize morfeada ANA pozitifliği %31,3 iken, lineer alt tipte bu oran %47,3 idi (1). Erişkin morfea hastalarını tanımlayan çalışmalarda ANA pozitifliği sıklığı %27 ile %52,8 arasında değişmektedir (11,12). ANA dışında diğer antikorların da rolü belirsizliğini korumaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda, morfealı yetişkin hastaların %70'inde anti-fosfolipid antikorlarının ve çocuklarda ise %19'unda anti-kardiyolipin antikorlarının pozitifliğine dikkat çekilmiştir (1, 84). 137 morfea hastası ile yapılan başka bir çalışmada ANA'nın hastaların %18.6'sında ve antisentromer antikorun hastaların %2.1'inde pozitif olduğu bildirilmiştir (32). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ANA pozitifliği klinik tiplere göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre tüm hastaların %26.1'inde ANA pozitifliği varken, generalize tip morfea hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek pozitiflik olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada diğer antikorların pozitiflik oranları incelendiğinde anti-dsDNAhastaların %2,7'sinde, AHA'nın ise %3,1'inde pozitif olduğu tespit edilmiştir (81). Bizim çalışmamızda hastaların %32.5'inde ANA, %4,3'ünde anti-dsDNA antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların antikor pozitiflik oranı daha önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Bu sonuçlara göre morfea ve otoantikorlar arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi için bu alan ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Morfeada olası etiyolojik bir faktör olarak B. burgdorferi'nin rolü tartışmalıdır. Literatürde morfea hastalarında Borrelia antikorunu inceleyen bazı çalışmalar B. burgdorferi'nin morfea patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmektedir (41, 85). Bununla birlikte Borrelia enfeksiyonu ile morfea arasındailişki tespit edilemeyen birçok çalışma, Borrelia'nın morfea etiyolojisindeki rolünü tartışmalı hale getirmektedir. B. burgdorferi'nin etiyolojik bir ajan olarak rolü Aberer ve ark.'ı (1985) ile Werth (2011) tarafından ileri sürülmüştür (86). Çalışmalarında morfeanın B. burgdorferi enfeksiyonunun geç bir belirtisi olabileceği hipotezini ortaya atmışlardır. O zamandan beri, serolojik ve mikrobiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar morfealı hastaların %6 ila %54'ünde B.burgdorferi'ye spesifik antikorlar bulunduğunu bildirmiştir (86). 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada 82 morfea

hastasında Borrelia antikorları taranmıştır. Çalışmada hastaların %8,5'inde Borrelia İgG antikoru saptanmış ve tanı koymak için bu oranın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (87). İran'da 66 morfea hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, morfea lezyonlarından alınan biyopsi materyallerinde hastaların hiçbirinde Borrelia türlerine ait DNA tespit edilememiştir (88). Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada 10 morfea hastasının 3'ünde deri biyopsi örneklerinde B. Burgdorferi DNA'sı tespit edildiği bildirilmiştir. Araştırmacılar Borrelia enfeksiyonunun morfea patogenezinde önemli bir rolü olduğunu ileri sürmüştür (89). Prinz ve ark.'nın 90 morfea hastasında Borrelia antikorlarını incelediği bir çalışmada hastaların %22,2'sinde Borrelia antikorları pozitif bulunmuştur (90). 641 morfea hastasında Borrelia antikorlarının incelendiği bir diğer çalışmada da %22,5 oranında pozitiflik tespit edilmiştir (91). Bizim de çalışmamızda Borrelia İgM antikor pozitifliği %27,3 olarak sonuçlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılan bazı çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Literatürde Borrelia enfeksiyonu ile morfea arasında ilişkiyi açıklamak için yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Borrelia enfeksiyonu ve morfea arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Morfeanın histopatolojisi biyopsi alanı, lezyonun evresi ve lezyon derinliğine göre farklılık gösterir. İnflamatuar lezyonlardan alınan biyopside başlıca lenfosit ve plazma hücrelerinden meydana gelen interstisiyel, periadneksiyel ve/veya perivasküler hücre infiltrasyonu izlenir. Tabloya eozinofiller, mast hücreleri ve makrofajlar eşlik edebilir. İnflamasyon subkutan dokulara uzanabilir. Doku ödemi, genişlemiş tortiyoz damarlar ve kabalaşmış kolajen lifleri tabloya eşlik edebilir (32). Skleroz ilerledikçe, lezyonlarda papiller dermisin homojenizasyonu, retiküler dermise veya ötesine uzanan kabalaşmış kolajen demetleri izlenir. Ekrin bezleri çevreleyen yağ dokusu azalır ve ilerlemiş sklerotik lezyonlarda apendiks yapılarında azalma ve kayıp görülür. Az sayıda gözlenen damarlarda fibrotik duvarlar ve daralmış lümen izlenir (32). Derin morfeadan alınan örneklerde ise derin retiküler dermis, subkutis ve fasyada sklerotik değişiklikler gösterir.

Morfeanın atrofik fazı, inflamatuar hücre infiltrasyonunun kaybı; azalmış skleroz ve apendiks yapılarının yokluğu ile karakterize edilir. Telenjiektazi de belirgin olabilir. Bazal keratinositlerde altta yatan melanofajlarla birlikte pigmentasyon gözlenebilir.

Walker ve ark.'ı, inflamasyon mevcut olan hastalarda lenfositlerin baskın hücre tipi (83/91, %91) olduğunu, ikinci en yaygın hücrenin plazma hücreleri (68/91, %75) olduğunu saptanmış ve 91 örneğin 19'unda (%21) eozinofil varlığı tespit edilmiştir (92). Benzer sonuçlar Torres ve ark.ı tarafından da bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %44'ünde dermiste kalınlaşma ve hastaların %97'sinde inflamatuar bulgular olduğu gösterilmiştir (93). McNiff ve arkadaşları ise morfeanın yüzeysel retiküler dermis ile sınırlı olduğunu gösteren bulgular paylaşmıştır (94). Fleischmajer ve ark.ı morfealı 43 hastanın %84'ünde hem dermiste hem de subkutan alanda lenfoplazmositik infiltrasyonun bulunduğunu bildirmiştir (95). 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada morfea tanılı hastaların biyopsi değerlendirmelerine göre hastaların %45.3'ünde ılımlı düzeyde sklerozis saptanmıştır. Ayrıca hastaların %48.9'unda bazal pigmentasyon olduğu, bazal pigmentasyonun generalize alt tipe sahip hastalarda %88.9 oranında olduğu ve hastaların %94.9'unda lenfositik infiltrasyon varlığı bildirilmiştir (32). Yvonne ve ark. nın çalışmalarında biyopsi örneklerinde görülen en yaygın bulgular dermal skleroz (%90), kolajen homojenizasyonu (%86), dermal kalınlaşma (%78) ve periadneksial yağ kaybı/deri eklerinin azalması (%71) şeklinde sıralanmıştır (96). Çalışmamızda histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde hastaların %48.2'sinde perivasküler, %33,4'ünde interstisyal ve %22.7'sinde periadneksiyel lenfosit infiltrasyonuolduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu daha önceki çalışmalar ile benzer olarak morfeada artmış lenfosit infiltrasyonunu desteklemektedir. Ayrıca lenfosit infiltrasyonun histopatolojik yerleşimi açısından da bilgi vererek infiltrasyonun nerede yoğunlaştığı hakkında literatüre katkı sağlanmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastaların %97.5'inde kollajende homojenizasyon ve kabalaşma tespit edilmiştir. Kolajende kabalaşma morfeada tipik olsa da hastalarımızın tamamına yakınında görülmesi histopatolojik olarak morfea tanısı alan hastalarda bu bulgunun tanı koymak için oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Hastalarımızın %89.7'sinde bazal pigmentasyon tespit edilmemiştir. Bunun en önemli nedeninin çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun plak tipte morfeaya sahip olmasına bağlamaktayız.

Morfea tedavi seçimi hastalığın aktivitesine, yaygınlığına, lokalizasyonuna ve derinliğine göre yapılır. Kısaca her hasta için kişiselleştirilmiş bir tedavi uygulanmalıdır (97). Morfea tutulumu ile ilişkili risk taşıyan hastalarda komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce tedaviye erken başlanmalıdır. Atrofi ve dispigmentasyon tamamen

iyileşmese bile hastalığın aktivitesi ortadan kalkana kadar tedavinin sürdürülmesi gerekmektedir (98,99).

Lokalize plak lezyonlar topikal ve intralezyonel steroidler, kalsipotriol, imiquimod veya fototerapi ile tedavi edilebilir. Sistemik tedavide yaygın olarak kullanılan ajanlar sistemik steroidler, hidroksiklorokin, sülfasalazin, D-penisilamin, metotreksat, siklosporin ve interferondur (4,100). Generalize morfeada öncelikle fototerapi önerilmektedir. Metotreksat ve mikofenolat mofetilin dirençli vakalarda iyi bir seçenek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4,5). Ancak metotreksat ve mikofenolat mofetilin etkinliğinin randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Tedavi algoritmalarında kolşisin yer almamasına rağmen hastalığın kontrolünde etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışma, kolşisin tedavisi verilen 23 morfea hastasının %91,3'ünde yeni lezyonların önlendiğini, kolşisinin morfea için etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmiştir (81). Farklı bir çalışmada ise 53 morfea hastasının%9,4'ünde kolşisin tedavisine klinik yanıt alındığı gösterilmiştir (72). Morfea hastalığı deri ve sistemik tutulum yaptığından hastanın başvurduğu branşa göre tedavi yaklaşımı değişmektedir. Kesitsel bir çalışmada morfea tanısı alan hastaların hangi uzmanlık alanına başvurduklarına ve tedavi seçeneklerine odaklanılmıştır. Bu çalışmada lineer morfealı hastaların %68,2'si dermatolog tarafından görülerek topikalsteroidler ile tedavi edilirken (yalnızca %4'ü metotreksat almıştır), hastaların %38,8'i bir romatolog tarafından görülerek metotreksat tedavisi almıştır (sadece %8'i topikal kortikosteroid almıştır) (73). Li ve ark.'ı da yaptıkları çalışmada pediatrik romatologların ağırlıklı olarak sistemik immünsupresif ilaçları reçete ettiğini belirtmiştir (101). Farklı çalışmalarda fototerapinin, morfeada kullanımını destekleyen kapsamlı bulgulara rağmen neredeyse yalnızca dermatologlar tarafından kullanıldığı bildirilmiştir (102,103). Çalışmamızda hastaların %27,4'si yalnızca topikal tedavi, %72.6'üne ise sistemik tedavi, fototerapi ve/veya topikal tedavi uygulanmıştır. 52 (%54,3) hastaya ise kombine tedavi (topikal, sistemik veya intralezyonel) uygulandığı tespit edildi.

Sistemik tedavi ve fototerapi dağılımlarına bakıldığında tek tedavi olarak verilen tedavilerin %50'sinde kolşisin, %23,6'sında metotreksat, %18,4'ünde fototerapi, %5,2'sinde hidroksiklorokin, %2,6'sında ise sistemik steroid kullanıldığı görüldü. Mikofenolik asit ve asitretinin sistemik tedavide ilk tercih olarak seçilmediği tespit edildi. Sistemik tedavilerde ve fototerapide kombine olarak verilen tedavilerin

%32,2'sinde kolşisin, %24,1'inde metotreksat, %11,2'sinde fototeterapi, %6,4'ünde hidroksiklorokin, %12,9'unda sistemik steroid, %9,6'sında mikofenolat mofetil ve %3,2'sinde ise asitretin kullanıldığı görüldü.

Topikal ilaç dağılımlarına bakıldığında ise en sık kullanılan tedavilerin 33 (%44) hastaya dönüşümlü D vitamini analoğu ve topikal kortikosteroid, 21 (%28) hastaya D vitamini analoğu+steroid kombinasyonu ve 10 (%13,3) hastaya yalnızca topikal kortikosteroid şeklinde olduğu görüldü. En sık kullanılan ilaçlar literatüre benzerlik göstermektedir. Merkezimize başvuran hastaların büyük çoğunluğunda plak tipinin tespit edilmesi tedaviyi topikal olarak düzenlememizin en önemli nedenidir. Tedavide olası sistemik yan etkilerden korunmak için ilk basamakta topikal seçenekler tercih edilmiştir. Ülkemizde de ileri çalışmalar ile morfea hastalarına hangi uzmanlık alanlarında ne tür tedavi protokollerinin uygulandığı belirlenmeli ve morfea tedavisinde hastaya yaklaşım standardize edilmelidir.

Çalışmamızda belirtilen bulgular arasında dikkat çeken bir nokta, hastaların ilk şikayetlerinin başlangıç tarihinden tanı konulduğu tarihe kadar geçen sürenin ortalama 26,8 ay olduğudur. Bu uzun tanı süresi, morfea tanısının konulmasındaki gecikmeye işaret etmektedir. Hastaların semptomlarını fark etmeleri ile tanı alana kadar geçen sürenin uzunluğu, bu hastalığın klinik teşhisinin zaman alıcı ve karmaşık olabileceğini göstermektedir. Bu durum, morfea hastalığının erken dönemde tanınması ve tedaviye başlanması açısından önemli bir zorluk olabilir. Gelecekteki çalışmalarda, morfea tanısının hızlandırılması ve hastaların daha erken aşamada değerlendirilmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesi gerekliliği vurgulanabilir. Bu, hastaların tedaviye erken başlaması ve morfea ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi açısından önemli bir adım olabilir. Bu bağlamda özellikle birinci basamak sağlık hizmeti sunan hekimlerin morfea şüphesi olan hastaları tanıyarak ilgili uzmanlara yönlendirmeleri konusunda hizmet içi eğitimler tasarlanması tanı için geçen sürenin kısalmasına katkı sunacaktır. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün yeteri kadar olmamasıdır. Elde edilen verilerin daha büyük örneklem gruplarında doğrulanması önerilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmaya dahil edilen 203 hastanın 165'i kadın (%81,2), 38'i erkek (%18,7) idi.
- Hastalarda ortalama yaş 43,4±19,0 (min=4, maks=83) olarak hesaplandı.
- Kadın hastaların yaş ortalaması 43,4, erkek hastaların yaş ortalaması 43,6 idi. Cinsiyet ile hastalık başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
- En coup de sabre alt tipinde başvuru yaşı ortalaması diğer alt tiplere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi.
- En coup de sabre ile lineer morfea gruplarında ve plak tip morfea ile generalize morfea gruplarında hastalık başlangıç yaşı istatistiksel olarak benzer idi. Ancak diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi.
- Tanıya kadar geçen minimum hastalık süresi 1 ay, maksimum hastalık süresi 240 ay olarak belirlendi. Tüm hastaların tanıya kadar geçen hastalık süresi ortalaması 26,8±41,9 ay olarak hesaplandı.
- Hastalığın en sık lokalizasyonu gövde (%47,3), ikinci sıklıkla %22,7 ile alt ekstremite olarak tespit edildi.
- En sık görülen alt tip plak morfea (%79,3) idi.
- Hastaların 31'inde (%27,2) ESR yüksek, 17'sinde (%17,5) CRP yüksek ve 6'sında (%4,5) eosinofil yüksek bulundu.
- ANA testi mevcut olan 120 hastanın 39 'unda ANA (%32,5) pozitifti.
- Hastaların %27,3'ünde Borrelia İgM antikoru pozitif tespit edildi.
- Hastaların %97.5'inde histopatolojide kolajende kabalaşma tespit edildi.
- Hastaların %48.2'sinde perivasküler, %33,4'ünde interstisyal ve %22.7'sinde periadneksiyel lenfosit infiltrasyonu histopatolojik olaraktespit edilmiştir.
- Hastaların %10.3'ünde bazal tabakada pigmentasyon saptandı.

Çalışmamızda 2011 Ekim ile 2023 Ağustos tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve histopatolojik olarak doğrulanarak morfea tanısı alan hastalar incelenmiştir.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine odaklanıldığında, literatür ile uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğunun kadın olduğu ve plak morfeanın en yaygın klinik tip olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda tanıya kadar geçen hastalık süresinin ortalama olarak 26.8 ay olarak belirlenmeside literatür ile uyumlu şekilde hastaların geç tanı almasını destekler niteliktedir. Hastalığın yaygın olarak gövde ve alt ekstremitelerde görülmesi, spesifik yerleşim bölgelerini vurgulamaktadır. Ayrıca, Borrelia antikor pozitifliğinin belirli bir oranda tespit edilmesi, morfeanın etiyolojisi üzerindeki bazı potansiyel ilişkilere dikkat çekmektedir. Laboratuvar bulgularında ise ESR, CRP ve eozinofili gibi biomarkerların, hastalığın inflamatuar süreçlerini yansıtabileceği görülmüştür.

Elde edilen tüm veriler değerlendirildiğinde tüm yaş gruplarını etkileyen morfea patofizyolojisi ve biyokimyasal sonuçları hakkında belirsizliğini koruyan alanlar olduğu görülmektedir. Özellikle alt tiplere göre hastalığın başlangıç yaşından, tutulumun derecesine, biyokimyasal parametreler bakımından önemli farklılıklar olduğu görüldü. Tek merkezimizdeki deneyimin paylaşıldığı bu çalışmada her alt grup için yeterli hasta sayısına ulaşılamaması çalışmanın önemli bir kısıtlayıcısı olmuştur. Çok merkezli çalışmalar tasarlanarak her alt grup için yeterli örneklem sayısına ulaşarak karşılaştırmalı analizler ile gruplar arasındaki farklılıkların ortaya konmasının literatüre önemli katkılar sunacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Zulian, F, Athreya, BH, Laxer, R, and Nelson, AM. Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, et al. juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatology. (2006) 45:614–20.
2. Ferreli, C, Gasparini, G, Parodi, A, Cozzani, E, Rongioletti, F, and Atzori, L. Cutaneous manifestations of scleroderma and scleroderma-like disorders: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. (2017) 53:306–36.
3. Kreuter, A, Krieg, T, Worm, M, Wenzel, J, Gambichler, T, Kuhn, A, et al. Diagnosis and therapy of localized scleroderma. J Dtsch Dermatol Ges. (2009) 7:S1–S12.
4. Fett, N, and Werth, VP. Update on morphea. J Am Acad Dermatol. (2011) 64:217–28.
5. Mertens, JS, Seyger, MMB, Kievit, W, Hoppenreijs, EPAH, Jansen, TLTA, van de Kerkhof, PCM, et al. Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with paediatric- or adult-onset disease. Br J Dermatol. (2015) 172:722–8.
6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559010/ Erişim Tarihi: 01.08.2023
7. Papara C, De Luca A, Bieber K, Vorobyev A, Ludwig R. Morphea: The 2023 update. Front Med (Lausanne). 2023 Feb 13;10:1108623.
8. Weibel, L, Laguda, B, Atherton, D, and Harper, JI. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. Br J Dermatol. (2011) 165:1308–13.
9. Dharamsi, JW, Victor, S, Aguwa, N, Ahn, C, Arnett, F, Mayes, MD, et al. Morphea in adults and children cohort III: nested case-control study–the clinical significance of autoantibodies in morphea. JAMA Dermatol. (2013) 149:1159–65. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.4207
10. Christen-Zaech, S, Hakim, MD, Afsar, FS, and Paller, AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. J Am Acad Dermatol. (2008) 59:385–96.
11. Marzano, AV, Menni, S, Parodi, A, Borghi, A, Fuligni, A, Fabbri, P, et al. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. Eur J Dermatol. (2003) 13:171–6.
12. Leitenberger, JJ, Cayce, RL, Haley, RW, Adams-Huet, B, Bergstresser, PR, and Jacobe, HT. Distinct autoimmune syndromes in Morphea. Arch Dermatol. (2009) 145:545–50.
13. Jacobe, H, Ahn, C, Arnett, FC, and Reveille, JD. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against Morphea: findings from the Morphea in adults and children cohort. Arthritis Rheumatol. (2014) 66:3170–7.
14. Khatri, S, Torok, KS, Mirizio, E, Liu, C, and Astakhova, K. Autoantibodies in Morphea: an update. Front Immunol. (2019) 10:1487.
15. Walker, D, Susa, JS, Currimbhoy, S, and 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) 76:1124–30.
16. Mirizio, E, Marathi, A, Hershey, N, Ross, C, Schollaert, K, Salgado, C, et al. Identifying the signature immune phenotypes present in pediatric localized scleroderma. J Investig Dermatol. (2019) 139:715–8.

17. Moy, AP, Maryamchik, E, Nikolskaia, OV, and Nazarian, RM. Th1- and Th17-polarized immune infiltrates in eosinophilic fasciitis-a potential marker for histopathologic distinction from morphea. J Cutan Pathol. (2017) 44:548–52.
18. Szczepanik-Kułak, P, Michalska-Jakubus, M, Kowal, M, and Krasowska, D. Serum levels of selected IL-1 family cytokines in patients with Morphea. J Clin Med. (2022) 11:6375.
19. Cox, LA, Webster, GF, Piera-Velazquez, S, and Jimenez, SA. Multiplex assessment of serum cytokine and chemokine levels in idiopathic morphea and vitamin K1-induced morphea. Clin Rheumatol. (2017) 36:1173–8.
20. Lee, JS, Park, HS, Yoon, HS, Chung, JH, and Cho, S. CD34 stromal expression is inversely proportional to smooth muscle actin expression and extent of morphea. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2018) 32:2208–16.
21. Harjunpää, H, Llort Asens, M, Guenther, C, and Fagerholm, SC. Cell adhesion molecules and their roles and regulation in the immune and tumor microenvironment. Front Immunol. (2019) 10:1078.
22. Badea, I, Taylor, M, Rosenberg, A, and Foldvari, M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. Rheumatology. (2008) 48:213–21.
23. Barth, P, and Westhoff, C. CD34+ Fibrocytes: morphology, Histogenesis and function. Curr Stem Cell Res Ther. (2007) 2:221–7.
24. Osmola-Mańkowska, A, Teresiak-Mikołajczak, E, Dańczak-Pazdrowska, A, Kowalczyk, M, Żaba, R, and Adamski, Z. The role of dendritic cells and regulatory T cells in the pathogenesis of morphea. Central Eur J Immunol. (2015) 1:103–8.
25. O'Brien, JC, Nymeyer, H, Green, A, and Jacobe, HT. Changes in disease activity and damage over time in patients with Morphea. JAMA Dermatol. (2020) 156:513.
26. Gabrielli, A, Avvedimento, E v, and Krieg, T. Scleroderma. N Engl J Med. (2009) 360:1989–2003.
27. Rongioletti, F, Ferreli, C, Atzori, L, Bottoni, U, and Soda, G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. Italian J Dermatol Venereol. (2018) 153:208–15.
28. Careta, MF, and Romiti, R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. An Bras Dermatol. (2015) 90:62–73.
29. Blaya, B, Gardeazabal, J, de Lagrán, ZM, and Díaz-Pérez, JL. Patient with generalized guttate morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Actas Dermosifiliogr. (2008) 99:808–11.
30. Teske, N, Welser, J, and Jacobe, H. Skin mapping for the classification of generalized morphea. J Am Acad Dermatol. (2018) 78:351–7.
31. García-Vázquez, A, Guillen-Climent, S, and Ramón Quiles, MD. FR-Morfea generalizada: definición y asociaciones. Actas Dermosifiliogr. (2021) 112:366–7.
32. Kim J, Chung KB, Lee YI, Kim J, Lee JH. Clinical characteristics and histopathologic changes of morphea: A single-center, retrospective study of 137 patients. J Am Acad Dermatol. 2021 Jul;85(1):105-113. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.006. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33188871.Camard, M, Maisonobe, T, and Flamarion, E. The groove sign in eosinophilic fasciitis. Clin Rheumatol. (2022) 41:3919–20.
33. Lebeaux, D, Francès, C, Barete, S, Wechsler, B, Dubourg, O, Renoux, J, et al. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. Rheumatology (Oxford). (2012) 51:557–61.

34. Hatzis, JA, Stratigos, AJ, Dimopoulos, JC, Tzermias, CK, Orfanidou, A, and Bassioukas, KC. Linear scleroderma with severe leg deformity. Australas J Dermatol. (1992) 33:155–7.
35. Kashyape, P, D'Souza, AP, and Fathalla, B. En coup de sabre presenting as status epilepticus. Clin Rheumatol. (2020) 39:3885–6.
36. Tollefson, MM, and Witman, PM. En coup de sabre morphea and parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. J Am Acad Dermatol. (2007) 56:257–63.
37. Khelifa, E, Masouyé, I, Chavaz, P, Hauser, H, Grillet, JP, and Borradori, L. Primary atrophic solitary morphea profunda. Dermatology. (2008) 217:207–10.
38. Mansour, M, Liy Wong, C, Zulian, F, Li, S, Morishita, K, Yeh, EA, et al. Natural history and extracutaneous involvement of congenital morphea: multicenter retrospective cohort study and literature review. Pediatr Dermatol. (2018) 35:761–8.
39. Chen HW, Walker AM, Stein AB, Chen SL, Schollaert-Fitch KL, Torok KS, Jacobe HT. Clinical Characteristics Associated with Musculoskeletal Extracutaneous Manifestations in Pediatric and Adult Morphea: A Prospective, Cohort Study. J Invest Dermatol. 2023 Oct;143(10):1955-1963.e3.
40. Knobler, R, Moinzadeh, P, Hunzelmann, N, Kreuter, A, Cozzio, A, Mouthon, L, et al. 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. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2017) 31:1401–24.
41. Wu, EY, Li, SC, Torok, KS, Virkud, YV, Fuhlbrigge, RC, Rabinovich, CE, et al. Baseline description of the juvenile localized scleroderma subgroup from the childhood arthritis and rheumatology research alliance legacy registry. ACR Open Rheumatol. (2019) 1:119–24.
42. Arkachaisri, T, Fertig, N, Pino, S, and Medsger, TA. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adult-onset linear scleroderma. A Single-Center Study J Rheumatol. (2008) 35:2439–44.
43. Chiu, YE, Vora, S, Kwon, EKM, and Maheshwari, M. A significant proportion of children with morphea en coup de sabre and parry-Romberg syndrome have neuroimaging findings. Pediatr Dermatol. (2012) 29:738–48.
44. Constantin, T, Foeldvari, I, Pain, CE, Pálinkás, A, Höger, P, Moll, M, et al. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. Eur J Pediatr. (2018) 177:961–77.
45. Ranosz-Janicka, I, Lis-Święty, A, Skrzypek-Salamon, A, and Brzezińska-Wcisło, L. An extended high-frequency ultrasound protocol for assessing and quantifying of inflammation and fibrosis in localized scleroderma. Skin Res Technol. (2019) 25:359–66.
46. Wortsman, X, Wortsman, J, Sazunic, I, and Carreño, L. Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. J Am Acad Dermatol. (2011) 65:942–8.
47. Salgueiro, C, Baeza, J, Moll, C, Alfaro-Sepúlveda, D, Mellado, G, Villaseca-Hernández, M, et al. Sun sign in the ultrasound diagnosis and activity assessment of Morphea. J Ultrasound Med. (2022) 41:1817–24.
48. Errichetti, E, and Stinco, G. Dermoscopy in general dermatology: a practical overview. Dermatol Ther (Heidelb). (2016) 6:471–507.
49. Lutz, V. High frequency of genital lichen Sclerosus in a prospective series of 76 patients with Morphea. Arch Dermatol. (2012) 148:24.

50. Morganroth, PA, DeHoratius, D, Curry, H, and Elenitsas, R. Postirradiation Morphea. Am J Dermatopathol. (2013) 1:1.
51. Kroft, EBM, Groeneveld, TJ, Seyger, MMB, and de Jong, EMGJ. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. Am J Clin Dermatol. (2009) 10:181–7.
52. Dytoc, M, Wat, H, Cheung-Lee, M, Sawyer, D, Ackerman, T, and Fiorillo, L. Evaluation of the efficacy and safety of topical imiquimod 5% for plaque-type morphea: a multicenter, prospective, vehicle-controlled trial. J Cutan Med Surg. (2015) 19:132–9.
53. El-Mofty, M, Mostafa, W, Esmat, S, Youssef, R, Bousseila, M, Nagi, N, et al. Suggested mechanisms of action of UVA phototherapy in morphea: a molecular study. Photodermatol Photoimmunol Photomed. (2004) 20:93–100.
54. Vasquez, R, Jabbar, A, Khan, F, Buethe, D, Ahn, C, and Jacobe, H. Recurrence of morphea after successful ultraviolet A1 phototherapy: a cohort study. J Am Acad Dermatol. (2014) 70:481–8.
55. Lythgoe, H, Almeida, B, Bennett, J, Bhat, C, Bilkhu, A, Brennan, M, et al. Multi-Centre national audit of juvenile localised scleroderma: describing current UK practice in disease assessment and management. Pediatr Rheumatol Online J. (2018) 16:80.
56. Joly, P, Bamberger, N, Crickx, B, and Belaich, S. Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. Arch Dermatol. (1994) 130:663–4.
57. Arthur, M, Fett, NM, Latour, E, Jacobe, H, Kunzler, E, Florez-Pollack, S, et al. Evaluation of the effectiveness and tolerability of mycophenolate Mofetil and mycophenolic acid for the treatment of Morphea. JAMA Dermatol. (2020) 156:521–8.
58. Schoch, JJ, Schoch, BS, Werthel, JD, McIntosh, AL, and Davis, DMR. Orthopedic complications of linear morphea: implications for early interdisciplinary care. Pediatr Dermatol. (2018) 35:43–6.
59. Palmero, MLH, Uziel, Y, Laxer, RM, Forrest, CR, and Pope, E. En coup de sabre scleroderma and parry-Romberg syndrome in adolescents: surgical options and patient-related outcomes. J Rheumatol. (2010) 37:2174–9.
60. Distler, JHW, Jüngel, A, Huber, LC, Schulze-Horsel, U, Zwerina, J, Gay, RE, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. Arthritis Rheum. (2007) 56:311–22.
61. Richeldi, L, Fernández Pérez, ER, Costabel, U, Albera, C, Lederer, DJ, Flaherty, KR, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. (2020) 8:25–33.
62. Cardoneanu, A, Burlui, AM, Macovei, LA, Bratoiu, I, Richter, P, and Rezus, E. Targeting systemic sclerosis from pathogenic mechanisms to clinical manifestations: why IL-6? Biomedicine. (2022) 10:318.
63. Zhang, A, Nocton, J, and Chiu, Y. A case of Pansclerotic Morphea treated with tocilizumab. JAMA Dermatol. (2019) 155:388–9.
64. Wenzel D, Haddadi NS, Ahsfari K,Richmond JM, Rashighi M. Upcoming treatments for morphea. Immun Inflamm Dis. 2021;9:1101–1145.
65. Zhao M, Wu J, Wu H, Sawalha AH, Lu Q. Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2022 Apr;62(2):273-291.

66. Akbas A, Kılınç F. Clinical and Demographic Characteristics of Pediatric Patients Diagnosed with Localized Scleroderma: A Retrospective Analysis. Turkish J Pediatr Dis 2022; 16: 25 - 31.

67. Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Moinzadeh P, Kuhn A, Aberer E, Scharffetter-Kochanek K, Horneff G, Reil E, Weberschock T, Hunzelmann N. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Feb;14(2):199-216.
68. Thomas RM, Worswick S, Aleshin M. Retinoic acid for treatment of systemic sclerosis and morphea: A literature review. Dermatol Ther. 2017 Mar;30(2).
69. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts. Clin Dermatol. 2018 Jul-Aug;36(4):475-486.
70. Szczęch J, Samotij D, Jaworecka K, Tobiasz A and Reich A. Quality of Life in Patients with Morphea: A Cross-Sectional Study and a Review of the Current Literature. Biomed Res Int . 2020. 13:9186274.
71. Bulur I, Kaya Erdoğan H, Karapınar T, Saracoglu ZN. Morphea in Middle Anatolia, Turkey: a 5-year single-center experience. Adv Dermatol Allergol 2017; XXXIV (4): 334–338
72. Johnson W and Jacobe H. Morphea in adults and children cohort II: Patients with morphea experience delay in diagnosis and large variation in treatment. J Am Acad Dermatol. 2012 Nov;67(5):881-9.
73. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. J Am Acad Dermatol 2011;65:925-41.
74. Mosbeh AS, Soha Aboeldahab,2 and Mohamed El-Khalawany. Superficial Morphea: Clinicopathological Characteristics and a Novel Therapeutic Outcome to Excimer Light Therapy. Dermatol Res Pract . 2019 Sep 19:2019:1967674.
75. Kunzler E, Florez-Pollack S, Teske B, O'Brien J, Prasad S, and Jacobe H. Linear morphea: Clinical characteristics, disease course, and treatment of the Morphea in Adults and Children cohort. J Am Acad Dermatol 2019;80:1664-70
76. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS: Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. J Am Acad Dermatol 2008;59:385-96.
77. Toledano C, Rabhi S, Kettaneh A, et al: Localized scleroderma: a series of 52 patients. Curr Opin Rheumatol 2009;20:331-6.
78. Das S, Bernstein I, and Jacobe H. Correlates of self-reported quality of life in adults and children from the Morphea in Adults and Children cohort I. J Am Acad Dermatol. 2014; 70(5): 904–910.
79. Hong JH, Kim JE, Ko JY, Ro YS. A clinicopathologic study of morphea in Korean patients. J Cutan Pathol. 2015 Dec;42(12):929-936.
80. Parlak N, Akay BN, Şanlı HE, Akyol A. Morfealı hastalarda klinik özellikler, laboratuvar bulguları, seçilen tedavi yöntemi ve takip sonuçları. Türkderm. 2013; 47: 209-13
81. Wu, EY, Li, SC, Torok, KS, Virkud, YV, Fuhlbrigge, RC, Rabinovich, CE, et al. Baseline description of the juvenile localized scleroderma subgroup from the childhood arthritis and rheumatology research alliance legacy registry. ACR Open Rheumatol. (2019) 1:119–24.
82. Rosenberg AM, Uziel Y, Krafchik BR, et al. Antinuclear antibodies in children with localized scleroderma. J Rheumatol 1995;22(12):2337–2343.

83. Beltramelli M, Vercellesi P, Frasin A, Gelmetti C, Corona F. Localized severe scleroderma: a retrospective study of 26 pediatric patients. Pediatr Dermatol 2010; 27: 476–480.
84. Krasowska D, Rudnicka L, Dan´czak-Pazdrowska A, Chodorowska G, et al. Localized scleroderma (morphea). Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019; 106:333– 353.
85. Goodlad JR, Davidson MM, Gordon P, Billington R, Ho-Yen DO. Morphoea and Borrelia burgdorferi: results from the Scottish Highlands in the context of the world literature. Mol Pathol. 2002 Dec;55(6):374-8
86. Malewska-Woźniak A, Jałowska M, Lodyga M, Osmola-Mańkowska A, Adamski Z. Serological Evidence of Borrelia burgdorferi in Patients with Morphea from West-Central Poland: An Original Paper and Review of Literature. Vector Borne Zoonotic Dis. 2021 Sep;21(9):653-658.
87. Yazdanpanah MJ, Sharifi N, Khooei A, Banihashemi M, Khaje-Daluee M, Shamsi A, Ghazvini K. Frequency of Borrelia in Morphea Lesion by Polymerase Chain Reaction in Northeast of Iran. Jundishapur J Microbiol. 2015 Aug 27;8(8):e19730.
88. Ozkan S, Atabey N, Fetil E, Erkizan V, Günes AT. Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus. Int J Dermatol. 2000 Apr;39(4):278-83.
89. Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, Pótó L, Battyáni Z, Ruzicka T."Borrelia-associated early-onset morphea": a particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases. J Am Acad Dermatol. 2009 Feb;60(2):248-55
90. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphoea caused by Borrelia burgdorferi? A review. Br J Dermatol 2000;142:636-44
91. Walker AM, Bermas BL, Jacobe HT. Morphea disease activity during pregnancy: A case series. J Dermatol. 2022 Dec;49(12):1278-1283.
92. Torres JE, Sanchez JL. Histopathologic differentiation between localized and systemic scleroderma. Am J Dermatopathol. 1998; 20:242–5.
93. McNiff JM, Glusac EJ, Lazova RZ, et al. Morphea limited to the superficial reticular dermis: an underrecognized histologic phenomenon. Am J Dermatopathol. 1999; 21:315–9.
94. Fleischmajer R, Nedwich A. Generalized morphea. I. Histology of the dermis and subcutaneous tissue. Arch Dermatol. 1972; 106:509–14.
95. Yvonne E C, Abban EC, Konicke K, Segura a, Sokumbi O. Histopathologic Spectrum of Morphea. Am J Dermatopathol . 2021 Jan 1;43(1):1-8.
96. Zwischenberger B, Jacobe H. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. J Am Acad Dermatol. 2011;65:925-941.
97. Khan MA, Shaw L, Eleftheriou D, Prabhakar P, Chong WK, Glover M, et al. Radiologic improvement after early medical intervention in localised facial morphea. Pediatr Dermatol. 2016;33:e95-e98.
98. Brady SM, Shapiro L, Mousa SA. Current and future direction in the management of scleroderma. Arch Dermatol Res. 2016;308:461-471.
99. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 606-13.
100. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, Haines KA, Punaro MG, O'Neil KM. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists J Rheumatol 2010;37:175-81.

101. Kreuter A, Hyun J, Stucker M, Sommer A, Altmeyer P,Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 2006;54:440-7.
102. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degitz K. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005;21:157-65.