

TOCILIZUMAB - O TERAPIE PROMIȚĂTOARE
ÎN MANAGEMENTUL MORFEEI LA COPIITOCILIZUMAB - A PROMISING THERAPY IN THE
MANAGEMENT OF MORPHEA IN CHILDREN

MIRCEA TAMPA*, **, CRISTINA IULIA MITRAN*, MĂDĂLINA IRINA MITRAN*, CLARA MATEI*,
SIMONA ROXANA GEORGESCU*, **

Rezumat

Morphea este o boală autoimună rară caracterizată prin inflamația și fibroza pielii și a țesuturilor moi. Etiologia sa rămâne necunoscută, dar au fost postulate mai multe teorii care afirmă interacțiunea dintre factorii genetici, de mediu și imuni. În prezent, nu există un remediu pentru morfee. Cu toate acestea, prin investigarea celulelor, mediatorilor și căilor implicate în patogeneza bolii, au fost identificate noi potențiale terapii pentru a preveni fibroza, desfigurarea și afectarea fizică produse de progresia bolii. În contextul pandemiei de COVID-19, tocilizumab, un antagonist al IL-6, a câștigat atenția datorită potențialului rol în gestionarea cazurilor severe de infecție cu SARS-CoV-2. În ultimii ani, au fost raportate mai multe cazuri de morfee tratate cu succes cu tocilizumab. Acest articol analizează cazurile de morfee tratate cu tocilizumab și oferă noi perspective asupra rolului acestuia în managementul bolii.

Cuvinte cheie: morfee, interleukina-6, tocilizumab.

Intrat în redacție: 9.06.2022

Acceptat: 8.07.2022

Summary

Morphea is a rare autoimmune disease characterized by inflammation and fibrosis of the skin and soft tissue. Its etiology remains unknown, but several theories have been postulated and assert the interplay between genetic, environmental and immune factors. Currently, there is no cure for morphea. However, by investigating the cells, mediators, and pathways involved in disease pathogenesis, new potential therapies have been identified to prevent fibrosis, disfigurement, and physical impairment caused by disease progression. In the setting of COVID-19 pandemic, tocilizumab, an IL-6 antagonist, has gained attention due to a potential role in management of severe cases of infection with SARS-CoV-2. In recent years, several cases of morphea successfully treated with tocilizumab have been reported. This article reviews morphea cases treated with tocilizumab and provides new insights into its role in the management of the disease.

Keywords: morphea, interleukin-6, tocilizumab.

Received: 9.06.2022

Accepted: 8.07.2022

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România.
“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

** Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Victor Babeș”, București, România.
“Victor Babeș” Clinical Hospital for Infectious Diseases, Bucharest, Romania.

Introducere

Morfeea sau sclerodermia localizată este o boală autoimună sclerozantă a pielii cu etiologie necunoscută care afectează copiii și adulții. În patogeneza bolii sunt implicați factori genetici, modificări ale răspunsului imun și factori de mediu [1]. Sclerodermia localizată juvenilă are o rată de incidență estimată de 3,4 cazuri per milion de copii [2] și afectează frecvent copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 14 ani, fiind diagnosticată mai frecvent la fete [3]. În aproximativ 50% din cazuri, remiterea spontană a bolii sau îmbunătățirea aspectului pielii apare în medie la 3 ani de la debut. Cu toate acestea, în multe cazuri persistă sechelele cauzate de leziunile active anterior precum atrofia, contracturile sau hiperpigmentarea [4]. Mecanismele fiziopatologice nu sunt pe deplin elucidate, dar se știe că evenimentele inițiale sunt alterarea microcirculației și dereglarea răspunsului imun mediat de celulele T, fenomene care sunt asociate cu producția anormală de colagen și fibroză [5]. În funcție de numărul, dimensiunea, forma și localizarea leziunilor, au fost descrise cinci tipuri principale de morfee, incluzând tipul liniar, circumscriș, generalizat, pansclerotic și mixt. Morfeea liniară este cel mai frecvent tip la copii, implicând de obicei capul și membrele. Când extremitatea cefalică este afectată, pot apărea complicații oculare, dentare sau neurologice [6].

Abordarea terapeutică în morfee se bazează pe următoarele trei principii, activitatea bolii, profunzimea leziunilor și extinderea bolii [1]. Nu există un consens cu privire la tratamentul bolii și de-a lungul timpului au fost utilizate mai multe scheme terapeutice. Terapiile topice constau în corticosteroizi, tacrolimus, calcipotriol sau imiquimod. Terapia topică este rezervată pacienților diagnosticați cu leziuni circumscrișe, superficiale și neprogresive sau leziuni de morfee liniară care nu implică articulațiile [6]. Fototerapia este unul dintre cele mai utilizate tratamente în morfee. Cu toate acestea, rămâne ineficientă în cazul leziunilor profunde care se extind la nivelul fasciilor și mușchilor. Este recomandată pacienților cu vârste peste 12 ani [1]. Terapia sistemică este recomandată pentru formele moderate și severe și include imunosupresoare precum prednison, metotrexat, micofenolat mofetil sau

Introduction

Morphea or localized scleroderma is an autoimmune sclerosing skin disease with unknown etiology that affects children and adults. Genetic factors, alterations of the immune response and environmental factors are involved in the pathogenesis of the disease [1]. Juvenile localized scleroderma has an estimated incidence rate of 3.4 per million children [2] and commonly affects children aged 2 to 14 years, being diagnosed more frequently in girls [3]. In about 50% of cases, spontaneous remission of the disease or skin softening occurs on average 3 years after onset. However, in many cases the sequelae caused by previously active lesions such as atrophy, contractures or hyperpigmentation persist [4]. The pathophysiological mechanisms are not fully elucidated, but it is known that the initial events are the alteration of microcirculation and dysregulation of the immune response mediated by T cells, which are associated with abnormal collagen production and fibrosis [5]. Depending on the number, size, shape and location of the lesions, five main types of morphea were described including linear, circumscribed, generalized, pansclerotic and mixed type. Linear morphea is the most common type in children, usually involving the head and limbs. When the cephalic extremity is affected, ocular, dental, or neurological complications may occur [6].

The therapeutic approach in morphea is based on the following three principles, the activity of the disease, the depth of the lesions and the extent of the disease [1]. There is no consensus on the treatment of the disease and over time many regimens have been used. Topical therapies consist of corticosteroids, tacrolimus, calcipotriol or imiquimod. Topical therapy is reserved for patients diagnosed with circumscribed, superficial, and non-progressive lesions or linear scleroderma lesions that do not cross a joint [6]. Phototherapy is one of the most used treatments in morphea. However, it remains ineffective in the case of deep lesions that extend into the fascial and muscular compartments. It is recommended for patients over 12 years [1]. Systemic therapy is recommended for moderate and severe forms and includes immunosuppressants such as prednisone, methotrexate,

ciclosporină. Tratamentele cu infliximab și imatinib au fost asociate cu rezultate satisfăcătoare [7]. Alte terapii care au demonstrat rezultate promițătoare sunt abatacept și rituximab. Metotrexatul singur sau în combinație cu corticosteroizi este tratamentul de elecție în primele 3 luni [2]. În ultimii ani, au fost raportate mai multe cazuri de morfee la copii care au fost tratate cu tocilizumab, un antagonist al interleukinei (IL)-6. În acest articol, rezumăm aceste cazuri și subliniem rolul tocilizumabului în managementul morfeeii.

Rolul IL-6 în morfee

IL-6 a fost identificată cu aproximativ 30 de ani în urmă și a fost descrisă inițial ca un factor de diferențiere a limfocitelor B [8]. De fapt, IL-6 este o citokină pro-inflamatorie, cu numeroase efecte în organismul uman, fiind implicată în inflamație, răspuns imun și hematopoieză. IL-6 a fost asociată pentru prima dată cu o afecțiune, în cazul unui mixom cardiac, observație raportată de Hirano și colab. în 1987 [9]. Astăzi, este bine cunoscut faptul că IL-6 este asociată cu apariția a diferite afecțiuni, inclusiv boli autoimune, boli inflamatorii cronice și neoplasme [10]. IL-6 se leagă de celule printr-un complex receptor specific care include două proteine, receptorul α pentru IL-6 și gp130. Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant direcționat împotriva receptorilor solubili și membranari ai interleukinei 6 (IL-6R) [11] și a fost aprobat pentru prima dată în Japonia pentru tratamentul bolii Castleman [12]. Medicamentul neutralizează activitatea IL-6 și IL-6R și, prin urmare, blochează atât căile clasice, cât și transmemnalizarea. Tocilizumab prezintă capacitatea de a disocia complexul IL-6 – sIL-6R, dar nu și complexul IL-6 – sIL-6R – sgp130 [12]. În timpul pandemiei de COVID-19, tocilizumab a fost propus ca o posibilă opțiune terapeutică pentru cazurile severe de infecție cu SARS-CoV-2. Cu toate acestea, meta-analiza realizată de Lan și colab. a indicat că nu există date suficiente pentru a atesta faptul că tocilizumab poate oferi beneficii suplimentare pentru pacienții cu forme severe de COVID-19 și sunt necesare studii suplimentare [13].

mycophenolate mofetil or cyclosporine. Treatments with infliximab and imatinib have been associated with satisfactory results [7]. Other therapies that show promising results are abatacept and rituximab. Methotrexate alone or in combination with corticosteroids is the treatment of choice in the first 3 months [2]. In recent years, several cases of morphea in children treated with tocilizumab, an interleukin (IL)-6 antagonist, have been reported. In this review, we summarize these cases and emphasize the role of tocilizumab in morphea management.

The role of IL-6 in morphea

IL-6 was identified about 30 years ago and was originally described as a B-cell differentiation factor [8]. In fact, IL-6 is a potent pro-inflammatory cytokine, with numerous effects in the human body, being involved in inflammation, immune response and hematopoiesis. IL-6 has been associated for the first time with a disorder, in the case of a cardiac myxoma, an observation reported by Hirano et al. in 1987 [9]. Today, it is well known that IL-6 is associated with the development of various conditions, including autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases, and neoplasms [10]. IL-6 binds to cells through a specific receptor complex including two proteins, IL-6 receptor α and gp130. Tocilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody directed against both soluble and membrane-bound interleukin 6 receptors (IL-6R) [11] and was first approved in Japan for the treatment of Castleman's disease [12]. The drug neutralizes IL-6 and IL-6R activity and therefore it blocks both classic and trans-signaling pathways. Tocilizumab exhibits the ability to dissociate the IL-6 – sIL-6R complex, but not the IL-6 – sIL-6R – sgp130 complex [12]. During the COVID-19 pandemic, tocilizumab was proposed as a possible therapeutic option for severe cases of infection with SARS-CoV-2. However, the meta-analysis by Lan et al. indicated that there is insufficient data to attest that tocilizumab may offer additional benefits for patients with severe COVID-19 and further studies are needed [13].

Profibrotic cytokines TGF beta, IL-4, and IL-6 play a crucial role in the pathogenesis of

Citokinele profibrotice TGF beta, IL-4 și IL-6 joacă un rol crucial în patogeneza sclerodermiei, conform studiilor recente [14]. IL-6 modulează activitatea fibroblastelor, induce producția de colagen și inhibă sinteza colagenazelor [15]. Kurzinsky și colab. au revizuit studiile privind profilul citokinelor la pacienții cu sclerodermie localizată. S-a demonstrat că citokinele eliberate de limfocitele Th1, Th2 și Th17 sunt implicate în patogeneza bolii. Au fost raportate niveluri serice crescute de IL-6 la pacienții cu sclerodermie localizată, comparativ cu grupul control. În plus, au fost detectate niveluri mai mari de IL-6 la pacienții cu sclerodermie localizată, comparativ cu cei cu sclerodermie sistemică. Niveluri crescute de IL-6 au fost detectate în special la pacienții cu morfee generalizată și liniară. S-a observat că nivelurile serice de IL-6 scad pe măsură ce boala se ameliorează, sugerând că IL-6 poate fi considerată un marker al activității bolii. În plus, a fost identificată o corelație pozitivă între nivelurile serice de IL-6 și prezența anticorpilor anti-histone, indicând faptul că IL-6 poate fi, de asemenea, un marker al severității bolii [16]. Włodarczyk și colab. nu au identificat diferențe semnificative cu privire la nivelurile serice de IL-6 atunci când au comparat pacienți cu sclerodermie localizată și indivizi sănătoși. Cu toate acestea, autorii au observat o corelație pozitivă între IL-6 și viteza de sedimentare a eritrocitelor în rândul acestor pacienți, sugerând posibila implicare a IL-6 în inflamația cronică [17]. Un studiu recent a arătat că expresia anormală a IL-6 este legată de alterarea epidermului la pacienții cu sclerodermie localizată. Secreția anormală de IL-6 derivată din keratinocite contribuie la îngroșarea epidermului și induce xeroză [18].

Utilizarea tocilizumabului la pacienții cu morfee

Lythgoe și colab. au raportat 5 cazuri de sclerodermie localizată juvenilă refractară la terapiile clasice care au avut evoluție favorabilă după terapia cu tocilizumab. Pacienții au fost tratați cu tocilizumab pe o perioadă de 12 până la 25 de luni. Nu au fost înregistrate reacții adverse grave la niciunul dintre pacienți. Scorurile de activitate a bolii s-au îmbunătățit; a fost obținută

scleroderma, according to recent studies [14]. IL-6 modulates fibroblast activity, induces collagen production and inhibits collagenase synthesis [15]. Kurzinsky et al. reviewed studies on the cytokine profile in patients with localized scleroderma. Cytokines released by Th1, Th2 and Th17 cells have been shown to participate in the pathogenesis of the disease. Elevated serum IL-6 levels have been reported in patients with localized scleroderma compared to a control group. In addition, higher levels of IL-6 were detected in patients with localized scleroderma compared to those with systemic sclerosis. Elevated levels of IL-6 have been detected especially in patients with generalized and linear morphea. It has been observed that serum IL-6 levels decrease as the disease improves, suggesting that IL-6 may be considered a marker of disease activity. Furthermore, a positive correlation was found between serum IL-6 levels and the presence of antihistone antibodies, indicating that IL-6 may also be a marker of disease severity [16]. Włodarczyk et al. did not identify significant differences in serum IL-6 levels when comparing patients with localized scleroderma and healthy individuals. However, they observed a positive correlation between IL-6 and erythrocyte sedimentation rate among these patients, suggesting the possible involvement of IL-6 in chronic inflammation [17]. A recent study has shown that the abnormal expression of IL-6 is related to epidermal alteration in patients with localized scleroderma. Abnormal keratinocyte-derived IL-6 secretion contributes to the thickening of the epidermis and induces dryness [18].

The use of tocilizumab in morphea patients

Lythgoe et al. reported 5 cases of juvenile localized scleroderma refractory to classical therapies that had a favorable outcome following tocilizumab therapy. The patients were treated with tocilizumab for a period of 12 to 25 months. No serious adverse reactions were registered in any of the patients. Disease activity scores improved; a statistically significant improvement was achieved for the physician's global assessment of activity (PGA-A) at 6 months. However,

o ameliorare semnificativă statistic cu privire la evaluarea globală a activității bolii realizate de medic (*the physician's global assessment of activity - PGA-A*) la 6 luni. Cu toate acestea, nu s-au înregistrat progrese în ceea ce privește modificările produse de boală și calitatea vieții pacienților. Trebuie remarcat faptul că modificările în cursul bolii sunt adesea ireversibile și utilizarea tocilizumabului în stadii incipiente poate avea beneficii mai mari [19]. În următoarele subsecțiuni prezentăm cazurile clinice de morfee tratate cu tocilizumab, raportate în literatura medicală.

Sclerodermia liniară „en coup de sabre”

Au fost descrise două cazuri de sclerodermie liniară „en coup de sabre” cu manifestări neurologice, tratate cu tocilizumab. Osminina și colab. au raportat un caz de sclerodermie liniară „en coup de sabre” asociată cu epilepsie și uveită. Boala a debutat la un copil de sex feminin de 2 ani și 10 luni cu episoade de epilepsie. Mai târziu, pacienta a dezvoltat leziuni cutanate de morfee și uveită. Inițial a fost tratată cu agenți imunosupresori (prednison, metotrexat) iar evoluția bolii a fost favorabilă timp de 2 ani. Cu toate acestea, leziunile au progresat și au devenit refractare la terapia convențională. Terapia cu tocilizumab a fost inițiată și continuată pe o perioadă de 26 de luni. La un an de la oprirea tratamentului cu tocilizumab, boala nu a progresat, iar pacienta a continuat tratamentul cu metotrexat [20]. Magro și colab. au raportat un caz de sclerodermie liniară „en coup de sabre” la un copil de sex feminin care a dezvoltat epilepsie refractară și tulburări cognitive. Pe o perioadă de 7 ani s-a observat o deteriorare neurologică progresivă și boala a devenit refractară la terapia clasică. A fost efectuată o biopsie cerebrală și examenul histopatologic a evidențiat ischemie corticală acută și cronică asociată cu vasculită limfocitară a vaselor mici. Imunofluorescența directă a arătat depuneri de C5b-9 și IgG în endoteliu. Un test pozitiv pentru anticorpi anticelule endoteliale a fost de asemenea prezent. Pacienta a început terapia cu tocilizumab, ceea ce a condus la rezultate satisfăcătoare. IL-6 pare să fie implicată în apoptoza celulelor endoteliale [21]. Patschan și colab. au demonstrat că tocilizumab stimulează populația de celule progenitoare endoteliale, un grup de celule implicate în vasculogeneză la adulți [22]. Aceste 2 cazuri

no progress has been made in terms of disease damage and patient quality of life. It should be noted that changes in the course of the disease are often irreversible and the use of tocilizumab in earlier stages may have greater benefits [19]. In the following subsections we present the reported clinical cases of morphea treated with tocilizumab.

Linear scleroderma “en coup de sabre”

Two cases of linear scleroderma “en coup de sabre” with neurological manifestations, treated with tocilizumab have been described. Osminina et al. reported a case of linear scleroderma “en coup de sabre” associated with epilepsy and uveitis. The disease started in a girl of 2 years and 10 months with episodes of epilepsy. Later, the girl developed skin lesions of morphea and uveitis. Initially, she was treated with immunosuppressive agents (prednisone, methotrexate) and the evolution of the disease was favorable for 2 years. However, the lesions progressed and became refractory to conventional therapy. Treatment with tocilizumab was started and lasted for 26 months. One year after stopping the treatment with tocilizumab, there was no progression of the disease and the patient continued treatment with methotrexate [20]. Magro et al. reported a case of linear scleroderma “en coup de sabre” in a child who developed refractory epilepsy and cognitive impairment. Over a period of 7 years, a progressive neurological deterioration was observed and the disease became refractory to classical therapy. A brain biopsy was performed and the histopathological examination revealed acute and chronic cortical ischemia associated with small vessel lymphocytic vasculitis. Direct immunofluorescence examination showed C5b-9 and IgG deposits in endothelium. A positive anti-endothelial cell antibody assay was also present. The patient started tocilizumab, which led to satisfactory results. IL-6 seems to be involved in endothelial cell apoptosis [21]. Patschan et al. have shown that tocilizumab stimulates the population of endothelial progenitor cells, a group of cells involved in vasculogenesis in adults [22]. These 2 cases suggest the utility of tocilizumab in morphea with nervous system involvement.

sugerează utilitatea tocilizumabului în formele de morfee care implică afectarea sistemului nervos.

Meneghetti și colab. au prezentat cazul unui copil de sex masculin în vârstă de 4 ani cu sindrom Pary Romberg asociat cu sclerodermie liniară „en coup de sabre” tratat cu succes cu tocilizumab. Pacientul avea leziuni semnificative la nivelul maxilarului. Imagistica prin rezonanță magnetică a evidențiat resorbția rădăcinii dentare și inflamația severă a regiunii periodontale. Studiile au arătat că procesul inflamator joacă un rol crucial în activitatea morfeei, iar ameliorarea procesului inflamator ar putea încetini progresia bolii [23]. A fost inițiată terapie cu tocilizumab și micofenolat mofetil. După 6 luni, durerea de la nivelul cavității orale și disfagia au scăzut în intensitate, imagistica prin rezonanță magnetică a evidențiat o reducere a edemului osos periodontal, iar scorurile pentru evaluarea bolii au scăzut [23].

Morfeea pansclerotică

Ventejou și colab. au raportat cazul unei paciente în vârstă de 8 ani diagnosticată cu morfee pansclerotică, un subtip rar de sclerodermie localizată. Pacienta a fost tratată cu corticosteroizi, metotrexat și tocilizumab și s-a obținut o remisiune completă și susținută. Autorii sugerează că administrarea timpurie de tocilizumab poate conduce la vindecare completă. Având în vedere că pacienta a primit terapie triplă, este dificil să se indice rolul exact al tocilizumabului. Cu toate acestea, evoluția nesatisfăcătoare a bolii în urma terapiei imunosupresoare convenționale trebuie luată în considerare [15]. Zhang și colab. au prezentat cazul unei paciente de 6 ani cu morfee pansclerotică refractară la terapiile imunosupresoare clasice, care a avut o evoluție favorabilă după terapia cu metotrexat în asociere cu tocilizumab. Autorii consideră că adăugarea de tocilizumab la metotrexat poate fi utilă în morfeea refractară [24].

Martini și colab. au raportat 2 cazuri de morfee pansclerotică tratate cu tocilizumab. Primul caz este al unei fete de 16 ani diagnosticată cu morfee mixtă (morfee pansclerotică pe membrul inferior drept și morfee profundă pe trunchi). Boala a debutat la vârsta de 4 ani. De-a lungul timpului, ea a urmat tratamente cu prednison, metotrexat și micofenolat mofetil cu rezultate încurajatoare. Mai târziu, în cursul bolii,

Meneghetti et al. presented the case of a 4-year-old child with Pary Romberg syndrome associated with scleroderma “en coup de sabre” successfully treated with tocilizumab. The patient had significant damage to the jaw. Magnetic resonance imaging showed resorption of the dental root and severe periodontal bone inflammation. Studies have shown that the inflammatory process plays a crucial role in the activity of morphea, and the decrease in the inflammatory process could slow its progression [23]. Tocilizumab and mycophenolate mofetil were initiated. After 6 months, oral pain and dysphagia improved, magnetic resonance imaging revealed a reduction in periodontal bone edema, and the scores for disease assessment decreased [23].

Pansclerotic morphea

Ventejou et al. reported the case of an 8-year-old girl diagnosed with pansclerotic morphea, a rare subtype of localized scleroderma. The patient was treated with corticosteroids, methotrexate, and tocilizumab, and complete and sustained remission was achieved. The authors suggest that early administration of tocilizumab may lead to complete cure. Since the patient received triple therapy, it is difficult to show the exact role of tocilizumab. However, the unsatisfactory course of the disease under conventional immunosuppressive therapy should be considered [15]. Zhang et al. presented the case of a 6-year-old girl with refractory pansclerotic morphea to classical immunosuppressive therapies, who had a favorable evolution following methotrexate in combination with tocilizumab. The authors consider that the addition of tocilizumab to methotrexate may be useful in refractory morphea [24].

Martini et al. reported 2 cases of pansclerotic morphea treated with tocilizumab. The first case is of a 16-year-old girl diagnosed with mixed morphea (pansclerotic morphea on her right limb and deep morphea on her trunk). The disease started at the age of 4 years. Over time, she underwent treatments with prednisone, methotrexate, and mycophenolate mofetil with encouraging results. Later, in the course of the disease, new lesions were observed on her trunk and worsening of fibrosis on her right limb. The

au fost observate noi leziuni pe trunchi și agravarea fibrozei la nivelul membrului inferior drept. Pacienta a refuzat tratamentul cu metotrexat sau micofenolat mofetil, în consecință, a fost inițiat tratamentul cu imatinib, dar în ultimii 4 ani boala a continuat să se agraveze semnificativ. Indicele de activitate și progresie a bolii LoSCAT a fost 58 (mLoSSI 15, LoSDI 43). Pacientei i s-a administrat tocilizumab, iar după 18 luni de tratament s-a observat o îmbunătățire semnificativă (LoSCAT 47, mLoSSI 7, LoSDI 40) [25]. Al doilea caz se referă la o pacientă care fusese diagnosticată de asemenea la vârsta de 4 ani. Ea a fost tratată inițial cu prednison și metotrexat, dar când leziunile s-au agravat, terapia a fost înlocuită cu micofenolat mofetil. În următorii trei ani evoluția a fost favorabilă, dar ulterior leziunile s-au extins și au devenit refractare la terapia imunosupresoare (LoSCAT 57, mLoSSI 24, LoSDI 33). A fost tratată cu tocilizumab timp de 6 luni, iar la 24 de luni de la ultima doză de tocilizumab, boala era încă inactivă (LoSCAT 43, mLoSSI 10, LoSDI 33) [25].

Concluzii

Morfeea este o afecțiune inflamatorie a pielii care poate evolua spre leziuni severe care provoacă desfigurare și mobilitate anormală și este asociată cu un impact semnificativ asupra calității vieții. Terapiile actuale sunt dezamăgitoare. Cu toate acestea, terapiile biologice par să aducă speranță în acest domeniu. Terapia cu tocilizumab, un antagonist al IL-6R, indică rezultate încurajatoare în mai multe cazuri de morfee severă la copii, refractare la terapiile imunosupresoare convenționale. Datele sunt încă puține și sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili recomandările, momentul inițierii și durata tratamentului cu tocilizumab și necesitatea asocierii cu terapii imunosupresoare.

Bibliografie / Bibliography

1. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts. *Clinics in Dermatology*. 2018 Jul;36(4):475–86.
2. Foeldvari I. Update on the Systemic Treatment of Pediatric Localized Scleroderma. *Pediatr Drugs*. 2019 Dec;21(6):461–7.
3. Wenzel D, Haddadi N, Afshari K, Richmond JM, Rashighi M. Upcoming treatments for morphea. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec;9(4):1101–45.
4. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Nov;65(5):925–41.

patient refused treatment with methotrexate or mycophenolate mofetil, consequently, treatment with imatinib was started, but in the last 4 years the disease continued to worsen significantly. Disease activity and damage index LoSCAT was 58 (mLoSSI15, LoSDI 43). The patient was given tocilizumab, and after 18 months of treatment a significant improvement was observed (LoSCAT 47, mLoSSI 7, LoSDI 40) [25]. The second case refers to a patient who had also been diagnosed at the age of 4 years. She was initially treated with prednisone and methotrexate, but when the lesions worsened, the therapy was shifted to the mofetil mycophenolate regimen. Over the next three years the evolution was favorable, but subsequently the lesions extended and became refractory to immunosuppressive therapy (LoSCAT 57, mLoSSI 24, LoSDI 33). She was treated with tocilizumab for 6 months, and 24 months from the last dose of tocilizumab, the disease was still inactive (LoSCAT 43, mLoSSI 10, LoSDI 33) [25].

Conclusions

Morphea is an inflammatory skin condition that can evolve into severe lesions that cause disfigurement and abnormal mobility, and is associated with a significant impact on quality of life. The current therapies are disappointing. However, biological therapies seem to bring hope into the field. Therapy with tocilizumab, an IL-6R antagonist, shows encouraging results in several cases of severe morphea in children, refractory to conventional immunosuppressive therapies. Data are still scarce and further studies are needed to establish the recommendations, timing and duration of tocilizumab regimen and the need for combination with immunosuppressive therapies.

5. Rodríguez-Salgado P, García-Romero MT. Morphea: a practical review of its diagnosis, classification and treatment. *GMM*. 2020 Feb 24;155(5):3731.
6. Peña-Romero AG, García-Romero MT. Diagnosis and management of linear scleroderma in children: Current Opinion in Pediatrics. 2019 Aug;31(4):482–90.
7. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2015 Feb;90(1):62–73.
8. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a Major Cytokine in the Central Nervous System. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254–66.
9. Hirano T, Taga T, Yasukawa K, Nakajima K, Nakano N, Takatsuki F, et al. Human B-cell differentiation factor defined by an anti-peptide antibody and its possible role in autoantibody production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987;84(1):228–31.
10. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295.
11. Sebba A. Tocilizumab: The first interleukin-6-receptor inhibitor. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008 Aug 1;65(15):1413–8.
12. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017 Sep 2;13(9):1972–88.
13. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 Sep;56(3):106103.
14. Torok KS, Li SC, Jacobe HM, Taber SF, Stevens AM, Zulian F, et al. Immunopathogenesis of pediatric localized scleroderma. *Frontiers in immunology*. 2019;10:908.
15. Ventéjou S, Schwieger-Briel A, Nicolai R, Christen-Zaech S, Schnider C, Hofer M, et al. Case Report: Pansclerotic Morphea—Clinical Features, Differential Diagnoses and Modern Treatment Concepts. *Front Immunol*. 2021 Mar 9;12:656407.
16. Kurzinski K, Torok KS. Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features. *Cytokine*. 2011 Aug;55(2):157–64.
17. Budzyńska-Włodarczyk J, Michalska-Jakubus MM, Kowal M, Krasowska D. Evaluation of serum concentrations of the selected cytokines in patients with localized scleroderma. *PDIA*. 2016;1:47–51.
18. Zhu X, Jiang L, Zhang Q, Kong X, Zhang R, Zhu L, et al. Abnormal expression of interleukin-6 is associated with epidermal alternations in localized scleroderma. *Clinical Rheumatology*. 2022;1–9.
19. Lythgoe H, Baildam E, Beresford MW, Cleary G, McCann LJ, Pain CE. Tocilizumab as a potential therapeutic option for children with severe, refractory juvenile localized scleroderma. *Rheumatology*. 2018 Feb 1;57(2):398–401.
20. Osminina M, Geppe N, Afonina E. Scleroderma “en coup de sabre” With Epilepsy and Uveitis Successfully Treated With Tocilizumab. *Reumatología Clínica*. 2020 Sep;16(5):356–8.
21. Magro CM, Halteh P, Olson LC, Kister I, Shapiro L. Linear scleroderma “en coup de sabre” with extensive brain involvement—Clinicopathologic correlations and response to anti-Interleukin-6 therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Dec;14(1):110.
22. Patschan S, Nemirovsky K, Henze E, Scholze J, Müller G, Patschan D. Tocilizumab increases EPC regeneration in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2014;43(6):528–30.
23. Meneghetti TC, Silva JYB da, Kluppel LE, Carvalho VO de. Parry Romberg disease with En Coup de Sabre Scleroderma: Effect of tocilizumab on periodontal bone inflammation. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2021 Jun;6(2):206–10.
24. Zhang A, Nocton J, Chiu Y. A Case of Pansclerotic Morphea Treated With Tocilizumab. *JAMA Dermatol*. 2019 Mar 1;155(3):388.
25. Martini G, Campus S, Raffener B, Boscarol G, Meneghel A, Zulian F. Tocilizumab in two children with pansclerotic morphea: a hopeful therapy for refractory cases? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017;5 (Suppl.106)

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Cristina Iulia Mitran
E-mail: cristina.iulia.mitran@gmail.com

Correspondance address: Cristina Iulia Mitran
E-mail: cristina.iulia.mitran@gmail.com