

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Я.Ю. Альшевский<sup>3</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, М.А. Леонова<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Е.С. Павлова<sup>1</sup>, О.Р. Катунина<sup>1</sup>, К.А. Куликов<sup>1</sup>

 $^{1}$  Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

# Overlap-синдром (сочетание локализованной склеродермии и дискоидной красной волчанки) у ребенка: клинический случай

#### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 12.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

**Обоснование.** Сочетание системной склеродермии и системной красной волчанки описано в литературе достаточно подробно. Перекрест локализованных форм склеродермии и дискоидной красной волчанки у детей описан в единичных клинических наблюдениях. **Описание клинического случая.** Представлен редкий клинический случай overlapсиндрома, продемонстрированы результаты медикаментозной терапии, освещаются вопросы дифференциальной диагностики и патогенетические особенности патологии. **Заключение.** Диагностика overlap-синдромов представляет значительные трудности. Несвоевременная верификация диагноза приводит к назначению малоэффективной терапии. В результате развиваются стойкие функциональные и косметические дефекты кожи, оказывающие негативное влияние на качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** клинический случай, overlap-синдром, локализованная склеродермия, дискоидная красная волчанка, питокины

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Альшевский Я.Ю., Епишев Р.В., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Павлова Е.С., Катунина О.Р., Куликов К.А. Overlap-синдром (сочетание локализованной склеродермии и дискоидной красной волчанки) у ребенка: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):262–266. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2935

#### ОБОСНОВАНИЕ

Overlap-синдром — редкое клиническое состояние, при котором у одного пациента одновременно наблюдаются признаки двух и более диффузных заболеваний соединительной ткани, причем каждое из них диагностически представлено не полностью, но с наличием специфических клинических, иммунологических или морфологических проявлений [1]. Перекрестные аутоиммунные

кожные заболевания у детей составляют менее 2% от всех случаев болезней кожи [1]. При этом описаны единичные случаи сочетания локализованной склеродермии (morphea en coup de sabre) и дискоидной красной волчанки (ДКВ) [1, 2]. Представленное ниже наблюдение редкого варианта overlap-синдрома у ребенка позволяет рассматривать заболевание как уникальную модель перекрестных механизмов поражения соедини-

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Alexandr I. Materikin<sup>1</sup>, Yaroslav Yu. Alshevskiy<sup>3</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Mariya A. Leonova<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Ekaterina S. Pavlova<sup>1</sup>, Oksana R. Katunina<sup>1</sup>, Kirill A. Kulikov<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
- <sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
- <sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Overlap Syndrome (Localized Scleroderma and Discoid Lupus Erythematosus) in a Child: Case Study

**Background.** The combination of systemic scleroderma and systemic lupus erythematosus is described sufficiently detailed in the literature. However, overlap of localized forms of scleroderma and discoid lupus erythematosus in children is described only in single clinical observations. **Case description.** Rare case study of overlap syndrome is presented, the results of drug treatment are demonstrated, differential diagnosis issues and disease pathogenetic features are highlighted. **Conclusion.** Diagnosis of overlap syndromes presents significant difficulties. Its untimely verification leads to ineffective management. As a result, persistent functional and cosmetic skin defects develop, leading to negative impact on patients' quality of life.

Keywords: case study, overlap syndrome, localized scleroderma, discoid lupus erythematosus, cytokines

For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexandr I., Alshevskiy Yaroslav Yu., Epishev Roman V., Leonova Mariya A., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Pavlova Ekaterina S., Katunina Oksana R., Kulikov Kirill A. Overlap Syndrome (Localized Scleroderma and Discoid Lupus Erythematosus) in a Child: Case Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(4):262–266. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2935

262

тельной ткани в детском возрасте, связанных с участием в развитии кожного аутоиммунного воспаления и фиброза общих цитокиновых каскадов — интерлейкина (IL) 6, IL-17 [3–5]. Отмечается также роль трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) [6–8].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### 0 пациенте

Мальчик N., возраст 9 лет, поступил в отделение дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (Москва) с жалобами на распространенные высыпания, субъективно не беспокоящие.

Анамнез болезни. Родителями пациента было сообщено, что первые высыпания появились около 2,5 лет назад. Обращались к дерматологу по месту жительства, установлен диагноз: «Аллергический дерматит». Спустя 4 мес ребенок был повторно консультирован дерматологом, выставлен диагноз: «Локализованная склеродермия». В последующем пациент наблюдался по месту жительства с периодичностью один раз в 6 мес — без динамики. Пациент применял местно мазь депротеинизированного диализата из крови здоровых молочных телят, стандартизированного химически и биологически, — без выраженной положительной динамики.

Анамнез жизни. Без особенностей.

**Семейный анамнез.** Наследственность по аутоиммунным заболеваниям родства не отягощена (не отмечены у родственников первой и второй степени родства).

#### Физикальная диагностика

При первичном осмотре общее состояние удовлетворительное, по основному заболеванию — тяжелое. Температура тела, пульс, частота дыхательных движений и массо-ростовые показатели пациента соответствуют варианту нормы. Патологии со стороны основных органов и систем не выявлено.

Кожный патологический процесс носил ограниченный, асимметричный характер, был представлен очагами атрофии мягких тканей и пятнами застойно-синюшного оттенка, окруженными фиолетовым венчиком, на коже правой и левой половин лица, а также в височной области. На коже в заушной области слева свежий блестящий очаг с фиолетовым венчиком. На коже лица наблюдались единичные папулы розового цвета диаметром около 0,5 см. В лобно-теменной области имелся подковообразный очаг атрофии с выраженным западением по периферии. Кожа в очаге бледная, морщинистая, напоминала смятую папиросную бумагу (рис. 1).

#### Лабораторные и инструментальные исследования

Клинический и биохимический анализ крови: без патологии.

УЗИ брюшной полости, щитовидной железы, почек и мочевого пузыря: патологии не выявлено.

Компьютерная томография органов грудной клетки: острых очаговых и инфильтративных изменений в органах грудной полости не выявлено.

Прижизненное морфологическое патологоанатомическое исследование биоптата, полученного из индуративного очага: патологические изменения соответствуют дискоидной волчанке, рекомендовано клинически исключить смешанный характер системного поражения соединительной ткани (mixt connective tissue disease) (рис. 2).

#### Предварительный диагноз

Локализованная склеродермия, прогрессирующая стадия, тяжелое течение.

**Рис. 1.** Пациент N., возраст 9 лет, с диагнозом: «Overlapсиндром (локализованная склеродермия + дискоидная красная волчанка), стадия индурации»

**Fig. 1.** Patient N., 9 years old, with diagnosis of "Overlap syndrome (localized scleroderma and discoid lupus erythematosus), induration stage"





Источник: Архив НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей, 2025.

Source: Archive of the Research Institute of Pediatric Dermatology of National Medical Research Center of Children's Health, 2025.

#### Динамика и исходы

На основании данных физикальной диагностики, клинических, лабораторных и морфологических исследований установлен диагноз: «Overlap-сидром (дискоидная красная волчанка + локализованная склеродермия), кожная форма, хроническое течение, активная стадия, фаза индурации, очаговая атрофия». В этой связи в стационаре назначено лечение, нацеленное на предотвращение новых высыпаний и их регресс. В качестве препарата выбора был назначен метотрексат в дозировке 7,5 мг (из расчета 11 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела) 1 раз в 7 сут. Наружная терапия включала в себя топические глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина. Однако по причине недостаточного терапевтического эффекта при повторной госпитализации дополнительно к метотрексату был назначен метилпреднизолон в дозировке 0,5 мг/кг/сут в течение 2 мес с постепенной отменой препарата. В результате проведенной терапии у пациента отмечено уменьшение выраженности эритемы и инфильтрации в очагах ДКВ, произошла стабилизация очагов склеродермии: новые очаги не появлялись, старые не увеличивались по площади. Также уменьшилась активность очагов поражения, выразившаяся в регрессе перифокального розово-фиолетового венчика (рис. 3).

#### Прогноз

При продолжении назначенной терапии — прогноз благоприятный, ожидается достижение стойкой клинической ремиссии.

#### Временная шкала

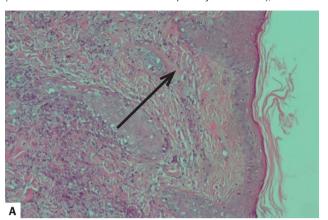
Хронология развития, ключевые события болезни и прогноз для пациента N. с диагнозом: «Overlap-синдром (локализованная склеродермия + дискоидная красная волчанка)» представлены на рис. 4.

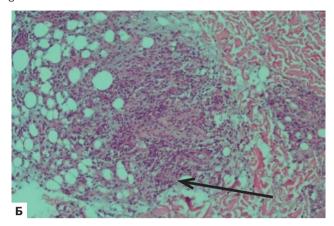
#### ОБСУЖДЕНИЕ

Overlap-синдром, сочетающий локализованную склеродермию и ДКВ, может вызвать следующие затруднения в дифференциальной диагностике. Во-первых, эти патологии способны выражаться исключительно ограниченными (очаговыми) изменениями, что не

**Рис. 2.** Морфологическое исследование биоптата кожи (A) с участком подкожной жировой клетчатки (Б) пациента N. с диагнозом: «Overlap-синдром (локализованная склеродермия + дискоидная красная волчанка), стадия индурации»

Fig. 2. Morphological examination of skin biopsy material (A) with subcutaneous fat (Β) of patient N. with diagnosis of "Overlap syndrome (localized scleroderma and discoid lupus erythematosus), induration stage"





Примечание. А — эпидермис атрофичен, его слои дифференцированы, небольшой рыхлый кератоз с формированием роговых пробок в устьях фолликулов; вокруг сосудов поверхностного сплетения и периаднексально (вокруг волосяных фолликулов и потовых желез) плотные муфтообразные лимфогистиоцитарные инфильтраты (белая стрелка); Б — в отдельных срезах воспалительный инфильтрат распространяется в подкожную жировую клетчатку; в глубоких отделах дермы между коллагеновыми волокнами обнаруживаются отложения аморфных базофильно окрашенных масс (белая стрелка). Место взятия биоптата — индуративный очаг. Окраска — гематоксилин-эозин. Ув. ×100. Источник: Куликов К.А., Катунина О.Р., 2025.

Note. A — epidermis is atrophic, its layers are differentiated, small loose keratosis with formation of keratic plugs in the follicles' openings; cuff lymphohysteocytic infiltrates around the superficial plexus vessels and around hair follicles and sweat glands (white arrow);  $\mathsf{B}$  — inflammatory infiltrate spreads to the subcutaneous fat in several cuts; amorphous basophilic colored masses deposits (white arrow) can be revealed in deep parts of the dermis between collagen fibers. The place where the biopsy sample was taken presents indurative focus. Staining — hematoxylin-eosin, phf  $\times 100$ . Source: Kulikov K.A., Katunina O.R., 2025.

Рис. 3. Пациент N., возраст 9 лет, с диагнозом: «Overlapсиндром (локализованная склеродермия + дискоидная красная волчанка)» на фоне терапии системными и топическими глюкокортикоидами в сочетании с метотрексатом

Fig. 3. Patient N., 9 years old, with diagnosis of "Overlap syndrome (localized scleroderma and discoid lupus erythematosus)" on treatment with systemic and topical glucocorticoids in combination with methotrexate



Источник: Архив НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей, 2025.

Source: Archive of the Research Institute of Pediatric Dermatology of National Medical Research Center of Children's Health, 2025.

является типичным для аутоиммунного процесса [1, 4]. Во-вторых, ДКВ и локализованная склеродермия, особенно в фазе индурации и рубцевания, характеризуются схожими клиническими признаками — эритематозные очаги с фиолетовым венчиком, атрофия кожи, гипо- и гиперпигментация, телеангиэктазии. Это нередко приводит к диагностике исключительно одной нозологии, особенно на амбулаторном этапе наблюдения [3, 9]. Гистологическое описание кожного процесса также может демонстрировать элементы обеих патологий одновременно, что усиливает диагностическую дилемму. Например, наличие плотного муфтообразного лимфогистиоцитарного инфильтрата вокруг придатков кожи, атрофии эпидермиса и роговых пробок в фолликулах (характерных для ДКВ) наряду с выраженным отложением аморфного коллагена и глубоким дермальным фиброзом (свой-

ственным локализованной склеродермии) создает морфологическую зону перекрытия [1, 5, 9]. В этих условиях необходима поэтапная дифференциальная диагностика с исключением других дерматозов: кожных проявлений системной красной волчанки, хронического радиационного дерматита, красного плоского лишая и атрофодермии. Дополнительные затруднения возникают в случаях, когда биопсия выполнена в поздней стадии каждого из описанных заболеваний — при уже сформировавшемся рубце, когда воспалительный компонент минимален [3]. Ценным клинико-морфологическим ориентиром является модель, описанная С. Magro и Z. Schwartz (2020). В их работе был представлен случай overlap-синдрома, peaлизующегося в пределах одного очага с одновременным присутствием признаков склеродермической формы ДКВ и волчаночного панникулита. Авторы подчеркивают, что такие формы представляют собой не просто совпадение двух заболеваний, а последовательное клинико-патогенетическое развитие аутоиммунного кожного процесса. В этом случае воспаление и фиброз развиваются параллельно и взаимно усиливают друг друга [1]. Это требует расширения диагностического мышления у дерматологов и педиатров, проведения анализа морфологических, иммуногистохимических и серологических критериев в совокупности, а также ведения пациента с позиции динамического синдромального наблюдения, а не изолированной нозологической модели.

Проявления ДКВ и локализованной склеродермии в составе overlap-синдрома объясняются общими патогенетическими механизмами этих заболеваний, обусловленными гиперпродукцией IL-6, IL-17 и TGF-β [10-12]. Последние действуют как перекрестные медиаторы воспаления и фиброза [13]. IL-6 усиливает выработку провоспалительных белков в кератиноцитах и фибробластах [13, 14], стимулирует экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) на клетках эндотелия и кожи [13, 15]. В присутствии TGF-β

**Рис. 4.** Пациент N.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз **Fig. 4.** Patient N.: disease course, key events, and prognosis



IL-6 способствует созреванию Th17-клеток [14], которые при ДКВ усиливают хроническое воспаление, повреждению базальной мембраны [15], при локализованной склеродермии — участвуют в формировании начального воспалительного инфильтрата и запускают фиброз [14]. Помимо этого, IL-17 нарушает целостность эпидермально-дермального соединения, способствуя апоптозу кератиноцитов [16], характерному для гиперкератоза, атрофии и рубцевания при ДКВ, а также для аналогичных изменений при локализованной склеродермии [4]. Увеличение под действием IL-17 продукции оксида азота клетками эндотелия обостряет хроническую ишемию в очагах поражения и приводит к трофическим изменениям [17]. TGF-β стимулирует трансформацию фибробластов в активные миофибробласты, которые продуцируют коллаген I, III и фибронектин [6]. Вместе с тем, TGF-β ингибирует разрушение внеклеточного матрикса. подавляя экспрессию металлопротеиназ (ММР-1, ММР-3), а также активирует тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТІМР-1). TGF-β стимулирует пролиферацию перицитов и сужение капиллярного русла, может индуцировать апоптоз эпидермальных клеток, что является важным патогенетическим звеном как ДКВ, так и локализованной склеродермии [4, 9, 18].

Терапия метотрексатом при аутоиммунных заболеваниях направлена на снижение продукции провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), и подавление активности Т- и В-клеток. Кроме того, метотрексат способствует восстановлению иммунной толерантности, блокируя аутоиммунную реакцию, лежащую в основе воспалительно-фиброзного каскада. Его применение позволяет стабилизировать течение болезни, замедлить прогрессирование фиброза и уменьшить воспалительный компонент как при ДКВ, так и при локализованной склеродермии [8-18]. Глюкокортикоиды, в частности метилпреднизолон, занимают важное место в терапии воспалительно-активных кожных аутоиммунных процессов. При ДКВ метилпреднизолон подавляет лимфоцитарную инфильтрацию, снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и стабилизирует базальную мембрану, предотвращая апоптоз кератиноцитов и последующее рубцевание [5, 9, 18]. При локализованной склеродермии метилпреднизолон эффективен на ранней стадии индурации: он снижает воспалительную активность, тормозит трансформацию фибробластов в миофибробласты и способствует обратному развитию фиброзных изменений [3, 4]. В условиях overlap-синдрома, когда воспаление и фиброз развиваются одновременно, использование метилпреднизолона — как в виде наружных форм (метилпреднизолона ацепонат 0,1%), так и системно при тяжелом течении — позволяет эффективно подавить активность Th17-ассоциированного каскада, опосредованного IL-6 и IL-17, и тем самым предотвратить переход очага в атрофическую фазу [4, 19, 20].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представленный клинический случай подчеркивает важность раннего выявления overlap-синдромов у детей и необходимость длительного наблюдения в динамике. Комбинированный подход, включающий системную и местную терапию, позволяет сдерживать прогрессирование патологии. Данный пациент нуждается в продолжении терапии, социальной поддержке и наблюдении в условиях специализированной клиники.

#### **ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

Получено письменное информированное согласие законного представителя (родителя) пациента на публикацию его изображений, в том числе лица, в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 04.07.2025).

#### **INFORMED CONSENT**

Patient's legal representative (parent) has signed written informed voluntary consent on the publication patient's photos (face included) in medical journal (electronic version included) (signed on 04.07.2025).

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**H.H. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, 000 «Зелдис-Фарма».

**Л.А. Опрятин** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

**А.И. Материкин, Р.В. Епишев** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний

Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### **DISCLOSURE OF INTEREST**

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, Zeldis Pharma.

**Leonid A. Opryatin** — receiving fees for scientific counseling from companies Eli Lilly, Jansen.

Alexandr I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Receiving fees for scientific counseling from company Mölnlycke Health Care AB.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Н.Н. Мурашкин** — администрирование проекта.

**А.И. Материкин** — работа с данными.

**Я.Ю. Альшевский** — написание черновика рукописи.

**Л.А. Опрятин** — работа с данными.

**Р.В. Епишев** — пересмотр и редактирование рукописи.

**М.А. Леонова** — пересмотр и редактирование рукописи.

**Е.С. Павлова** — пересмотр и редактирование рукописи.

Р.А. Иванов — пересмотр и редактирование рукописи.

**О.Р. Катунина** — обеспечение исследования.

К.А. Куликов — обеспечение исследования.

#### **AUTHORS' CONTRIBUTION**

Nikolay N. Murashkin — project administration.

Alexandr I. Materikin — data processing.

Yaroslav Yu. Alshevskiy — manuscript draft writing.

**Leonid A. Opryatin** — data processing.

**Roman V. Epishev** — manuscript review and editing.

Mariva A. Leonova — manuscript review and editing.

**Ekaterina S. Pavlova** — manuscript review and editing.

Roman A. Ivanov — manuscript review and editing.

Oksana R. Katunina — study management.

Kirill A. Kulikov — study management.

#### ORCID

#### Н.Н. Мурашкин

https://orcid.org/0000-0003-2252-8570

#### М.А. Леонова

https://orcid.org/0000-0001-5739-0941

#### Л.А. Опрятин

https://orcid.org/0000-0002-0858-8780

#### А.И. Материкин

https://orcid.org/0000-0002-6034-8231

#### Р.В. Епишев

https://orcid.org/0000-0002-4107-4642

#### Р.А. Иванов

https://orcid.org/0000-0002-0081-0981

#### Е.С. Павлова

https://orcid.org/0009-0003-5367-3268

#### Я.Ю. Альшевский

https://orcid.org/0009-0001-9498-8990

#### К.А. Куликов

https://orcid.org/0000-0002-1107-8693

#### О.Р. Катунина

https://orcid.org/0000-0003-4773-2842

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1. Magro CM, Schwartz Z. Intralesional overlap syndrome: Sclerodermic lupus panniculitis and sclerodermic discoid lupus erythematosus. *JAAD Case Rep.* 2020;6(2):146–149. doi: https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2019.12.006
- 2. Batu ED, Günalp A, Şahin S, et al. Pediatric mixed connective tissue disease versus other overlap syndromes: a retrospective multicenter cohort study. *Rheumatol Int.* 2023;43(8):1485–1495. doi: https://doi.org/10.1007/s00296-023-05300-x
- 3. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103): 1685–1699. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- 4. Scherlinger M, Guillotin V, Truchetet ME, et al. Systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: All roads lead to platelets. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):625–635. doi: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.012
- 5. Sárdy M, Ruzicka T, Kuhn A. Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(2): 93–98. doi: https://doi.org/10.1007/s00403-008-0894-6
- 6. Lu J, Liu Q, Wang L, et al. Increased expression of latent TGF- $\beta$ -binding protein 4 affects the fibrotic process in scleroderma by TGF- $\beta$ /SMAD signaling. *Lab Invest*. 2017;97(9):1121. doi: https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.43
- 7. Man XY, Finnson KW, Baron M, Philip A. CD109, a TGF- $\beta$  co-receptor, attenuates extracellular matrix production in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R144. doi: https://doi.org/10.1186/ar3877
- 8. Robinson ES, Werth VP. The role of cytokines in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Cytokine*. 2015;73(2):326–334. doi: https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.031
- 9. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15(9):519–532. doi: https://doi.org/10.1038/s41584-019-0272-0 10. Cardoneanu A, Burlui AM, Macovei LA, et al. Targeting systemic sclerosis from pathogenic mechanisms to clinical manifestations: Why IL-6? *Biomedicines*. 2022;10(2):318. doi: https://doi.org/10.3390/biomedicines10020318
- 11. Piroozmand A, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR, et al. Serum interleukin-6 level and its association with pulmonary involvement in

- progressive systemic sclerosis: a case-control study. *Clin Mol Allergy*. 2023;21(1):7. doi: https://doi.org/10.1186/s12948-023-00188-1 12. Shima Y. Cytokines involved in the pathogenesis of systemic sclerosis: potential therapeutic targets. *Cells*. 2021;10(5):1104. doi: https://doi.org/10.3390/cells10051104
- 13. Al-Gburi S, Moinzadeh P, Krieg T. Pathophysiology in Systemic Sclerosis: Current Insights and Future Perspectives. *Sclerosis*. 2025;3(2):17. doi: https://doi.org/10.3390/sclerosis3020017
- 14. Bellando-Randone S, Della-Torre E, Balanescu A. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of systemic sclerosis: Pro-fibrotic or anti-fibrotic? *J Scleroderma Relat Disord*. 2021;6(3):227–235. doi: https://doi.org/10.1177/23971983211039421
- 15. Xing X, Yang J, Yang X, et al. IL-17A induces endothelial inflammation in systemic sclerosis via the ERK signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(12):e85032. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085032
- 16. Shima Y. Interleukin-6 in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. In: Systemic Sclerosis. Takehara K, Fujimoto M, Kuwana M, eds. Tokyo: Springer; 2016. pp. 103–115. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55708-1\_7
- 17. Huangfu L, Li R, Huang Y, Wang S. The IL-17 family in diseases: from bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):402. doi: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01620-3
- 18. Chasset F, Frances C. Current concepts and future approaches in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive.  $Drugs.\ 2019;79(11):1199-1215.\ doi:\ https://doi.org/10.1007/s40265-019-01151-8$
- 19. Inamo Y, Ochiai T. Successful combination treatment of a patient with progressive juvenile localized scleroderma (morphea) using imatinib, corticosteroids, and methotrexate. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(6):e191-e193. doi: https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01882.x
- 20. Qayoom S, Rather S, Manzoor S, Sameen F. Evaluation of corticosteroid and methotrexate therapy in the treatment of moderate to severe localized scleroderma (morphea) A 5 year study in a teaching hospital of North India. *Int J Contemp Med Res.* 2019;6(5):E1–E4. doi: https://doi.org/10.21276/ijcmr.2019.6.5.11