

5.4 Sklerodermie

von <[Martin Kaatz](#) und [Johannes Norgauer](#)>

5.4.1 Systemische Sklerodermie

Synonym: Systemische Sklerose, SSC

Die systemische Sklerodermie ist eine Multisystemerkrankung, die durch drei pathogenetische Merkmale gekennzeichnet ist:

- Kollagenvermehrung durch eine Aktivierung von Fibroblasten in Haut und inneren Organen
- Mikrozirkulationsstörung durch strukturelle Schädigung kleiner Blutgefäße und Kapillaren
- Störung der humoralen und zellulären Immunität mit Ausbildung von Autoantikörpern

Epidemiologie (Mayes 2003, Guern 2004, Charles 2006)

Seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,45-1,9/100.000 Einwohner/Jahr und einer Prävalenz von 6,5-26,5 (1,1-35)/100.000 Einwohner. Geschlechterverteilung: w:m:4-10:1. Auftreten meist im jüngeren bis mittleren Erwachsenenalter mit einem Altersgipfel zwischen dem 40.-55. Lebensjahr. Die diffuse Form tritt im Mittel früher auf als die lokalisierte Form.

Ätiologie

Weitgehend unbekannt.

Genetische Disposition: Weibliche Prädominanz, vermehrtes Auftreten von Sklerodermieerkrankungen in Familien mit verstärkter Bildung nukleärer Autoantikörper und bei bestimmten ethnischen Gruppen (z.B. Choctaw-Indianer) sowie die Assoziation zu spezifischen HLA-Haplotypen sprechen für eine genetische Disposition. Allerdings konnten eindeutige Vererbungsmuster bisher nicht nachgewiesen werden (Krieg 2006, Selm 2006).

Sklerodermieähnliche Erkrankungen wurden zusätzlich durch direkte Einwirkung von Chemikalien (z.B. Vinylchlorid, Lösemittel, Kunstharze), Arzneimittel (Bleomycin), Silikon oder verunreinigtem Speiseöl (toxic oil Syndrom) beobachtet. Die exogene Komponente scheint dabei aber in vielen Fällen nur bei einem bestimmten HLA-Typ zur Auslösung einer Sklerosierung zu führen (Cardaba 2006). Auch eine virale Genese (Parvovirus B 19, Zytomegalie-Virus) vermittelt über den Mechanismus eines „molecular mimicry“ wird diskutiert.

Pathophysiologie

Es findet sich ein entzündlich fibrotischer Prozess mit Vermehrung von Kollagenfasern (Typ I und III), insbesondere im Bereich der retikulären Dermis. Neben der Verhärtung des Bindegewebes kommt es unter Einbeziehung der angrenzenden Schichten (papilläre Dermis, Fettgewebe, Subkutis) zu einer Schrumpfung des Bindegewebes. Gleichzeitig weisen insbesondere die kleineren Arterien und Kapillaren eine vor allem endotheliale Funktionsstörung auf. Ähnliche Prozesse mit vermehrter Ablagerung von Bindegewebsproteinen können auch viszerale Organe mit nachfolgendem Funktionsverlust betreffen (Krieg 2006).

Bisher konnten zahlreiche Autoantikörper isoliert und identifiziert werden, die insbesondere eine Aussage über den klinischen Verlauf ermöglichen und manchmal schon längere Zeit vor Auftreten von klinischen Symptomen nachweisbar sind (Krieg 2006). Ein direkter Einfluß nukleärer Autoantikörper auf die Pathogenese konnte jedoch nicht bestätigt werden. Die Autoantikörper bestehen zudem auch nach einer Knochenmarktransplantation weiter. Dagegen gibt es Hinweise, dass antienotheliale nicht-nukleäre Antikörper direkt in die Pathogenese eingreifen (Worda 2003).

Gleichzeitig sind die Veränderungen am Gefäßsystem, die sich zuerst als Raynaud-Phänomen manifestieren von entscheidender Bedeutung. Dabei produzieren die perivaskulär nachweisbaren aktivierten T-Zellen zahlreiche Zytokine (TGF- β [Transforming growth factor], Interleukin 4 und weitere fibrogene Faktoren), die unter anderem die Synthese endothelialer, für die Angiogenese wichtiger Wachstumsfaktoren behindern. Außerdem überwiegen bei Sklerodermiepatienten vasokonstriktorische Faktoren (Endothelin) gegenüber dilatatorischen Faktoren.

Die Kollagenvermehrung und damit zunehmende Fibrosierung beruht auf einer Dysbalance zwischen Ab- und Aufbau der extrazellulären Matrix. Die Produktion dieser Matrixproteine wird durch eine Überproduktion von Wachstumsfaktoren (TGF- β und CTGF [connective tissue growth factor]) durch Fibroblasten und T-Lymphozyten gesteuert. Gleichzeitig weist das Kollagen von Sklerodermiepatienten eine fehlerhafte Quervernetzung auf.

Klassifikation der SSc

Für die Erkrankung wurden bisher keine eindeutigen Diagnosekriterien formuliert. Die vorläufigen Kriterien sind insbesondere zu Beginn der Erkrankung und bei limitiertem Befall nur von eingeschränkter Aussagekraft. Eine bessere Differenzierung ist jedoch aufgrund der verkürzten Lebenserwartung im Rahmen einer systemischen Sklerodermie notwendig.



Abb. 1: Tabaksbeutelmund, Teleangiektasien, straffe Gesichtshaut bei CREST-Syndrom (71 j. Patientin)

Tabelle 1: Vorläufige Klassifikationskriterien für die SSc der American Rheumatism Association (Arthritis Rheum 1980)

- Sklerodermie proximal der Fingergrundgelenke (Hauptkriterium)
- Sklerodaktylie
- Grübchenförmige Narben oder Substanzverlust der distalen Fingerweichteile
- Bilaterale basale Lungenfibrose

Tabelle 2: Einteilungskriterien zur Unterscheidung der Systemischen Sklerose in eine diffuse und eine lokalisierte Form (nach LeRoy)

Symptome/Befunde	Diffuse Form Hautbefall (dcSSc)	Limitierte Form Hautbefall (lcSSc)
Hautbefall	Stamm und Akren betroffen	Sklerose, Ödem, Nekrose im Bereich von Händen, Füßen und Unterarmen oder Gesicht
Raynaudphänomen	Beginn meist erst nach Auftreten von Hautveränderungen (meist im Verlauf eines Jahres)	Seit Jahren bis Jahrzehnten
Organbeteiligung	Frühes Auftreten: Interstitielle Lungenerkrankung, oligurisches Nierenversagen, gastrointestinale Beteiligung, Myokardbeteiligung	Spätes Auftreten: Vor allem pulmonale Hypertonie ohne Lungengerüsterkrankung, Trigeminusneuralgie, Hautvercalcungen, Teleangiectasien, Ösophagusmotilitätsstörungen
Kapillarmikroskopie	Dilatierte und destruierte Nagelfalzkapillaren	Dilatierte, selten destruierte Nagelfalzkapillaren
Autoantikörper	Anti-Topoisomerase (bei ca. 30%), keine Centromer-Antikörper	Centromer-Antikörper (bei 70-80% aller Patienten?)

Histopathologie

Im Frühstadium diskretes Entzündungsinfiltrat aus Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen perivaskulär und z.T. interstitiell insbesondere um die Ausführungsgänge ekkriner Drüsen sowie in den Septen der Subkutis. Im ödematösen Stadium zusätzlich Verquellung der Kollagenfaserbündel.

Im Spätstadium Verdickung der Gefäßwände und gleichzeitig zunehmende Devaskularisation. Dickenzunahme der Dermis unter Einbeziehung der Subkutis.

Im Gegensatz zum Lichen sclerosus et atrophicus in der Elastikafärbung kein Verlust der elastischen Fasern.

Klinik

Prodromi: Zu Beginn entwickeln die Patienten meist unspezifische Symptome mit Kopfschmerz, subfebrilen Temperaturen, depressiven Verstimmungen, Müdigkeit oder Abgeschlagenheit. In der kühleren Jahreszeit treten zusätzlich vasomotorische Symptome (Cutis marmorata, Akrozyanose) auf, die mit folgenden Phänomenen einhergehen:

Irisblendenphänomen: Entsteht bei Druck auf den Handrücken. Nach einer dabei erzeugten Anämie füllen sich die kleinen Blutgefäße von peripher nur langsam.

Raynaudphänomen: Anfallsartiger Gefäßspasmus, insbesondere an den Händen, seltener auch im Bereich von Nase und Ohren. Die abgeblassten Finger werden auch als Digitus mortuus (Leichenfinger) oder Reill'sche Finger bezeichnet, ein Früh-

symptom, insbesondere bei der limitierten Sklerodermie, das bei 60-90% der Patienten nachweisbar ist. Das Raynaudphänomen kann artifiziell z.B. durch ein kaltes Wasserbad oder ein Kaltluftgebläse (4°C) ausgelöst werden.

Tabelle 3: Raynaudphänomen: 2 von 3 Merkmalen müssen erfüllt sein

- **Abblassen:** Gut abgegrenztes Weisswerden der Haut, häufig nicht auf alle Finger bezogen (obligat)
- **Zyanose:** Dunkelblaue Verfärbung, die bei Erwärmung verschwindet
- **Erythem:** Gut abgegrenzt

Die Erkrankung verläuft stadienhaft initial mit einer ödematösen Schwellung, später mit einer zunehmenden Sklerosierung und Schrumpfung der Haut, die bei der limitierten Form meist zuerst die Akren betrifft. Ist das Gesicht betroffen, entwickelt sich eine mimische Starre und eine Straffung, die die Patienten jünger wirken lässt. Im Spätstadium können sich ausgedehnte Kontrakturen und durch die Gefäßbeteiligung Nekrosen insbesondere im Bereich der Finger entwickeln. Im Endstadium wird die Haut atrophisch.

Befunde der körperlichen Untersuchung

Gesicht: Straffe Gesichtshaut, dadurch häufig der Eindruck einer Verjüngung, Teleangiektasien, Tabaksbeutelmund (radiäre Fältelung um den Mund, Abb. 1), Mikro- und Xerostomie, häufig verbunden mit einer erhöhten Neigung zu Karies und Parodontose, Verkürzung des Zungenbändchens, Sicca-Symptomatik mit Keratokonjunktivitis sicca und Rhinitis sicca.

Hände: Beginn mit ödematöser Schwellung meist im Bereich der Finger. Eine nachfolgende Sklerosierung und Schrumpfung führt zum Entstehen der sog. Madonnenfinger. Später greift der Befund auch auf Hand und Unterarme über. Dadurch ist der Faustschluss behindert, zunehmende Kontrakturen können zur Bewegungseinschränkung führen. Zusätzlich oft Nachweis eines sklerosierten und schmerzempfindlichen Nagelhäutchen mit Punktblutungen sowie eines Pterygium der Fingernägel. Im Bereich der Fingerbeeren Ausbildung von Nekrosen (sog. Rattenbissnekrosen). Zusätzlich sind Infarzierungen der Finger und schmerzhafte Kalkeinlagerungen (Thibièrge-Weissenbach-Syndrom) an Fingern, Händen und Unterarmen möglich (Abb. 2, 3).

Weitere kutane Manifestationen: Straffe Atrophie der Kopfhaut mit diffusem Effluvium, stammbetonte Sklerosierung mit Verlust der Hautanhangsgebilde, Atembehinderung bei Ummauerung des Thorax möglich; Sklerosierung im Bereich der Genitalorgane.

Muskel/Skelett: Arthralgien, bei dcSSc auch symmetrische Polyarthrit; Gelenkschmerzen, Kontrakturen und Immobilität entstehen meist indirekt durch Schrumpfung der Haut (Beteiligung großer Gelenke möglich), Tendosynovitis. Karpaltunnelsyndrom.

Zwei Formen der Muskelbeteiligung:

- Milde nonprogressive Myopathie (Skleroderma-Myopathie)
- Aggressive Form im Rahmen eines Overlap-Syndroms (Sklerodermatomyositis).

Gastrointestinaltrakt: Neben der Haut Hauptzielorgan der Erkrankung (75-90% der Patienten betroffen); Ursache ist eine Fibrose der glatten Muskulatur.

Ösophagusbeteiligung (80%): Störung der Gesamtmotilität und Verringerung des Drucks im Bereich des unteren Sphincters führen zur Refluxösophagitis und gestörter Clearance des Ösophagus (Symptome: Dysphagie, Regurgitation, epigastrische Schmerzen), später Barrettösophagus und Strikturen möglich.

Eine Beteiligung von Magen, Dünn- und Dickdarm kann zu eingeschränktem Transport und Aufschluss der Nahrung mit klinisch manifester Malabsorption führen. Ferner Blutungen und starke postprandiale Schmerzen.

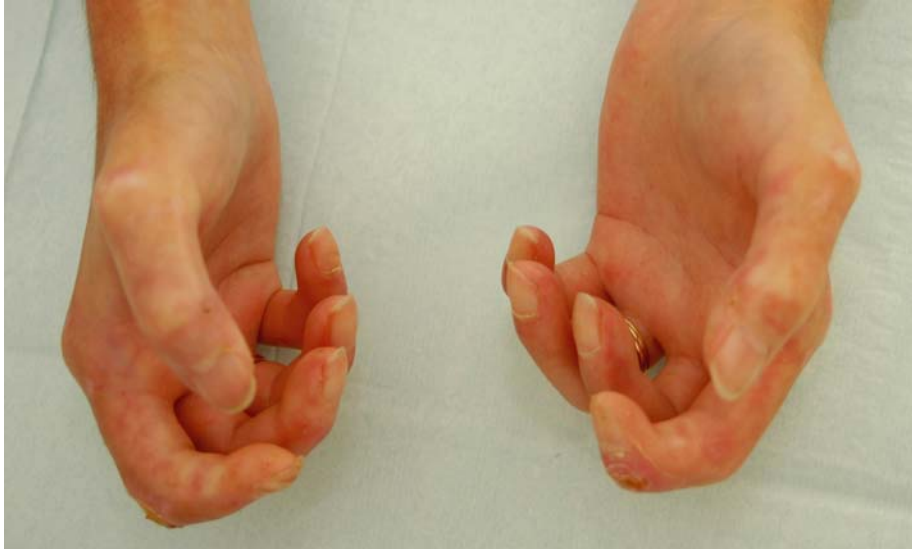


Abb. 2: Sklerodaktylie, Nekrosen über den Gelenken, Beugekontrakturen



Abb. 3: Ausgeprägte Akrozyanose mit beginnender Nekrose der Fingerkuppe

Lunge: Beteiligung in ca. 70%, häufigste Todesursache; Lungenfibrose mit progredienter restriktiver Funktionsstörung. Durch begleitende Alveolitis milchglasartiger Aspekt im Röntgenbild, Endzustand Wabenlunge; bei 10-15% symptomatische pulmonale Hypertension (PAH), Nachweis mittels Echokardiographie oder Rechtsherzkatheter in 20-40%, nicht zwingend mit Fibrose verbunden.

Herz: Myokardiale Fibrose, Myokarditis, Perikarditis, Klappenfibrosen.

Niere: Insbesondere Patienten mit dcSSc können von einer renalen Krise betroffen sein, die die wichtigste Akutkomplikation der SSc darstellt. Durch den Einsatz von ACE-Hemmern haben die Patienten jedoch eine bessere Prognose mit geringerer Dialyse-Rate. Neben der renalen Krise werden häufiger milde Proteinurien und vor allem ein renal bedingter Hypertonus beobachtet.

Andere: Bei Männern und Frauen tritt häufig eine sexuelle Dysfunktion auf, die durch Sklerose, Sklerodermie-bedingte Neuropathie oder Sicca-Symptomatik verursacht wird. Die Gefäßbeteiligung scheint dagegen eine geringere Bedeutung zu haben. Bei Frauen, die nach Ausbruch der Erkrankung schwanger werden, besteht eine erhöhte Gefährdung für Aborte, Frühgeburten oder ein unterentwickeltes Neugeborenes bei termingerechter Geburt. Gleichzeitig ist eine Beteiligung peripherer, sensibler und Hirnnerven möglich.

Diagnostik

Autoantikörper

ANA können bei ca. 95% der Patienten mit SSc nachgewiesen werden. Spezifische Antikörper, die Aussagen über Verlauf und Organbefall ermöglichen, werden in ca. 90% der Fälle identifiziert. Mit einem Gesamtanteil von ca. 40% lassen sich Antikörper gegen Scl 70, Centromer und RNA-Polymerasen am häufigsten nachweisen.

Tabelle 4: Autoantikörper bei Sklerodermie (Mierau 2006)

Autoantikörper gegen (häufig)	Überwiegende klinische Symptomatik
Scl 70 (Antitopoisomerase I)	dcSSc, früher Befall innerer Organe, Lungenfibrose
Centromer	lcSSc, CREST, geringere Progredienz, pulmonaler Hochdruck
RNA-Polymerase	Diffuse Sklerodermie, häufig Herz- und Nierenbeteiligung
Autoantikörper gegen (selten)	
Fibrillarin	dcSSc, häufig Lungen-, Muskel- oder gastrointestinale Beteiligung
To (Th-RNP)	Akrale Sklerodermie, häufig Lungenbeteiligung
U1-RNP	Overlap-Syndrom
Pm-Scl	Overlap-Syndrom mit Arthritis, Myositis und Hautbeteiligung
Ku	Overlap-Syndrom mit Myositis

Weitere Antikörper mit zunehmender Bedeutung: Antikörper gegen endotheliale Zellen (AECA), AK gegen Matrix-Metalloproteinase 1 und 3 (MMP), AK gegen den Rezeptor des *platelet derived growth factor* (PDGFR).

Weiteres Labor: BSG, CRP, Differentialblutbild, Nierenwerte- und Urinstatus, Leberwerte, TSH, Rheumafaktoren, Cardiolipin-AK. Ergänzung je nach klinischer Symptomatik oder bei Verdacht auf Overlap-Syndrom.

Kapillarmikroskopie: Technik zur Darstellung der Kapillaren im Bereich des Nagelfalzes. Mit der Videokapillaroskopie kann zudem die Kapillardicke bestimmt werden. Pathologische Befunde:

- Erweiterte Kapillarschlingen mit Stase (Extremform: Megakapillaren)
- Verzweigungen von Kapillaren, Büschelkapillaren, Kapillarneubildungen
- Nachweis avaskulärer Zonen mit vollständigem Kapillarverlust
- Veränderter Hintergrund mit Pigmenteinlagerungen und perlmuttartigem Aspekt

Apparative Diagnostik: HR-CT der Lunge (früher Nachweis einer Lungenfibrose), Lungenfunktionsuntersuchungen, Bodyplethysmografie, 20-MHz-Sonografie der Haut, Röntgen der Hände und Füße (Akroosteolysen, Verkalkungen), EKG, Echokardiographie, Ösophagusmanometrie, Breischluck und ggf. pH-Metrie, EMG. Je je nach Befund weitere Diagnostik.

- Blutdruckkontrolle
- Tiefe, ausreichend große Spindel-PE (zur Erfassung der Subkutis)

Konsiliaruntersuchungen: Von Symptomatik abhängig: Nephrologe, Neurologe, Physiotherapeut, Pulmologe, Rheumatologe.

Therapie

Keine ursächliche Therapie bisher bekannt. Ziel der Therapie ist die Linderung der Symptome und eine Verhinderung des weiteren Fortschreitens. Die Therapie muss dabei individuell an den jeweiligen Patienten angepasst werden. Viele der Therapien nur im Off-label use möglich.

Allgemeine Maßnahmen

- Kälteschutz: Beheizbare Kleidung (Handschuhe, Unterbekleidung), Taschenöfen, Wärmepackungen
- Häufige Einnahme kleiner Mahlzeiten mit ausreichendem Abstand zur Nachtruhe, Oberkörper hochlagern
- Nikotinkarenz
- Ergotherapie, leichte körperliche Tätigkeiten zur Erhaltung der manuellen Funktion

Immunsuppression

Indiziert bei raschem Progress, hoher entzündlicher Aktivität und bei bestimmten viszeralen Befallsmustern (Charles 2006, Genth 2001, Zandman-Goddard 2005, Chung 2006):

- Steroide: Stoßtherapie mit Dexamethason 100mg i.v. über 3 Stunden an drei aufeinander folgenden Tagen über maximal 6 Monate (führt zur Besserung des Skin-Scores, nicht zur Besserung anderer Symptome!). Prednisolon (initial 1mg/kg KG/d p.o., dann Reduktion auf Zieldosis von 5-20mg/d über 3-6 Monate); keine Evidenz!: Eine Dosis von 20mg/d führte zu einer Besserung der kardialen Beteiligung, längerzei-

tige Anwendung von Dosen >15mg/d führen jedoch zu einer erhöhten Inzidenz einer renalen Krise.

- Methotrexat: 15-25mg einmalig p.o., s.c., i.v./Woche; nachgewiesener Effekt auf den Skin-Score und die BSG.
- Cyclophosphamid: Dosis 2mg/kgKG/d. Nachgewiesener Effekt bei aktiver Alveolitis, außerdem Verminderung der Hautdicke
- Azathioprin: 2-2,5mg/kgKG/d auch als Langzeittherapie, ggf. in Kombination mit Kortikosteroiden (Datenlage eingeschränkt)
- Cyclosporin A: 3-4mg/kgKG/d: Verbesserung des Skin-Score (Datenlage eingeschränkt)

Weitere systemische Behandlungsformen

- Relaxin (Schwangerschaftshormon): Gewebe-modellierende und antifibrotische Effekte, Therapie mit 25µg/d als subkutane Infusion über 24 Wochen, Besserung des Skin-Scores, Trend zur Besserung weiterer Parameter (Seibold 2000).
- Extrakorporale Photophorese: Therapiezyklen in 4-wöchentlichen Abständen, Besserung eines modifizierten Scores, der kutane und extrakutane Manifestationen einbezog. Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern notwendig (Details siehe Kap. 17.3)
- Stammzelltransplantation: Nur bei Patienten mit sehr frühem Auftreten und massivem Progress (Therapiebedingte Mortalität zwischen 9 und 17%)

Spezifische organbezogene Therapie

Haut: Bindegewebsmassage, Lymphdrainage, Paraffinbäder, Lichttherapie: UVA1-Therapie: Niedrig- (30J/cm²) oder Mitteldosisbehandlung (60J/cm²) vor allem bei Akrosklerose; Bade-PUVA (0,25 bis 0,4J/cm²) über 3-8 Wochen (kumulative Dosis 3,5-9,6 J/cm²). (Details siehe Kap. 17.3.).

Gastrointestinaltrakt: Refluxösophagitis: Antacida (Magaldrat 4xtgl. 1-2 Tabletten), H-2-Blocker (Ranitidin: 300mg nach dem Abendessen), Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol, Pantoprazol jeweils 20-40mg/d); bei Dys- bzw. Atonie: Prokinetika (Metoclopramid: 3-4x10mg/d), bei Pseudoobstruktion ggf. Octreotid ggf. in Kombination mit Erythromycin, bei Strikturen endoskopische Bougierung, bei Blutungen Sklerotherapie oder Laserkoagulation.

Lunge: Vakzination gegenüber Influenzaviren und Pneumokokken, bei pulmonaler Hypertension Primärtherapie mit Bosentan (2x62,5mg/d über 4 Wochen, dann 2x125mg/d), Alternativen: Prostazyklinderivate (Epoprostenol, Treprostinil, Beraprost oder Iloprost), Sildenafil (Phosphodiesterase-5 Inhibitor; 3x20mg/d). Bei rasch fortschreitender Fibrose ggf. Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid (600mg/m² Körperoberfläche i.v. monatlich über 6 Monate) und Prednisolon 20mg p.o. alle 2 Tage, gefolgt von Azathioprin 2,5mg/kgKG (Trend zur Besserung, keine statistische Signifikanz, Hoyles 2006). Ultima ratio: Lungentransplantation.

Herz: Bei milder Perikarditis NSAR (z. B. 2x200mg Ibuprofen/d) und/oder Steroide in mittlerer Dosis, z.B. Prednisolon: 20mg/d, Benefit nachgewiesen, bei Myokarditis Hochdosistherapie mit Steroiden. Bei fortgeschrittener Fibrose ggf. Herztransplantation.

Niere: Bei dcSSc regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks. Bei Anstieg um 30mmHg (auch wenn noch im Normbereich) sofortige Therapie, Mittel der Wahl ACE-Hemmer (z.B. Enalapril: Initial 5mg bis 20mg/d).

Raynaudphänomen: Nifedipin (2-3x10mg/d), ACE-Hemmer, Losartan, Sildenafil; in ausgewählten Fällen Sympathektomie.

Hautulzerationen: Iloprost (2ng/kg/min i.v. über 8 Stunden/d an 3-5 Tagen), Alprostadil (60µg i.v. in 3 Stunden/d über 10-14 Tage), bei zusätzlicher Infektion staphylokokkenwirksames Antibiotikum (z.B. Flucloxacillin 3x1000mg/d).

Kalzinose: Bisher keine wirksame Therapie bekannt, wenn möglich chirurgische Entfernung.

Gelenkschmerzen: NSAR (z.B. Ibuprofen 400-800[max.1200]mg/d), Cox-2 Inhibitoren (z.B. Celecoxib 2x100mg/d).

Prognose

Eine erhöhte BSG (>15-25mm/h) und eine deutliche Anämie sind mit einem 2,5-3fach erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Zusätzliche Risikofaktoren sind männliches Geschlecht und Beginn der Erkrankung in höherem Lebensalter. Das Mortalitätsrisiko ist gleichzeitig vom Antikörpermuster und Serummarkern (KL-6, Surfactant-Proteine) abhängig (Meyer, 2006). Die mittlere Überlebenszeit beträgt ca. 11 Jahre. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate ca. 60%, nach 20 Jahren 35%. Daneben besteht je nach Verlauf eine erhebliche Morbidität durch Einschränkungen der Beweglichkeit und des Allgemeinbefindens (Mayes, 2003).

Differenzialdiagnosen

Skleromyxödem Arndt-Gottron, Scleroedema adultorum Buschke, Morphea, Overlap-Syndrom, Eosinophile Fasziitis, Porphyria cutanea tarda, Pseudosklerodermie durch Chemikalien, GvHD, diabetische Skleropathie, nephrogene fibrosierende Dermopathie, POEMS-Syndrom.

5.4.2 Morphea

(Syn.: Lokalisierte oder zirkumskripte Sklerodermie)

Die Morphea ist eine seltene, chronisch entzündliche Erkrankung des kollagenen Bindegewebes mit einer Beteiligung von Haut und Subkutis. Die Erkrankung reicht von minimal ausgeprägten Plaques bis zu großflächigem Befall mit funktionellen Einschränkungen und Deformität. Innere Organe sind dagegen selten betroffen. Die Erkrankung lässt sich über ihr klinisches Erscheinungsbild von der SSc abgrenzen.

Ob eine strenge Trennung von Morphea und SSc noch gerechtfertigt ist oder ob beide Entitäten die Pole ein und derselben Erkrankung darstellen, wird gegenwärtig diskutiert. Ein Übergang der Morphea in die SSc ist in seltenen Fällen möglich.

Epidemiologie

Inzidenz von 2,7/100.000 Einwohner/Jahr (ca. 2-3x häufiger als die SSc, im Kindesalter 10x häufiger), Prävalenz von 50/100.000 Einwohner. Geschlechterverteilung: w:m:2,6:1. Auftreten meist im jüngeren bis mittleren Erwachsenenalter mit einem Altersgipfel zwischen dem 20.-40. Lebensjahr (Peterson 1997).

Ätiologie

Unbekannt, geringerer Anhalt für genetische Prädisposition als bei der SSc. In Europa und Asien teilweise Nachweis einer Borrelieninfektion, nicht jedoch in Nordamerika. Dabei ist unklar, ob es sich um eine Borrelien-assoziierte Pseudosklerodermie oder um eine durch Borrelien ausgelöste Morphea handelt (Chung 2006; Aberer 1991).

Pathophysiologie

Siehe SSc Kap. 5.4.1

Histopathologie

Siehe SSc Kap. 5.4.1

KlinikMorphea

- **M. superficialis:** Ein bis mehrere 1-10cm große sklerosierte Herde mit Prädilektion am Rumpf, die während der aktiven Phase einen roten Randsaum aufweisen (Lilac-Ring). Die kleinfleckige Form ist durch multiple Herde mit zartem Lilac-Ring gekennzeichnet (Abb. 4).
- **M. profunda:** Primärer Befall des subkutanen Fettgewebes. Klinisch zeigen sich ovale oder runde tief indurierte symmetrische Herde, oftmals mit Faszienbefall. Die darüberliegende Haut kann unauffällig sein. Bei Auftreten im Gelenkbereich Bewegungseinschränkung möglich (Abb. 5).



Abb. 4: Morphea-Läsion mit lilac Ring



Abb. 5: Morphea profunda

Lineäre Sklerodermie

- Sclerodermie en coup de sabre (Säbelhieb): Bandförmige frontoparietale zirkumskripte Sklerodermie häufig unter Mitbeteiligung des Knochens und zu einer permanenten Alopezie führend (Abb. 6). EEG-Veränderungen möglich
- Lineäre zirkumskripte Sklerodermie der Extremitäten: Ausbildung derber Streifen in Längsrichtung, die über Gelenke hinwegziehen (Kontrakturen möglich). Bei Kindern Knochenwachstumsstörungen und EMG-Veränderungen möglich. Bei der lineären Sklerodermie gibt es keine Geschlechtsprädisposition.

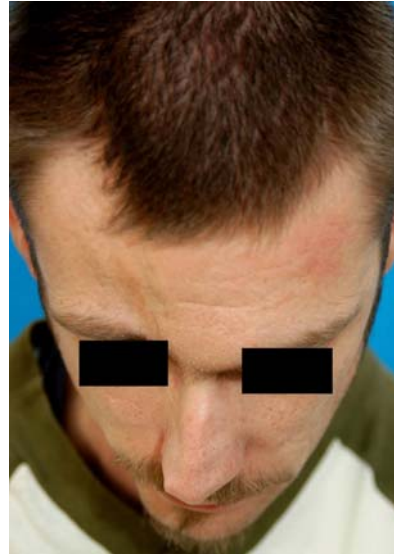


Abb. 6: Sclerodermie en coup de sabre

Generalisierte Morphea

- Beginn mit mehreren Plaques von mindestens 3cm Größe, die später konfluieren und mindestens zwei anatomische Regionen betreffen (Abb. 7).
- Pansklerotische Morphea: Sehr seltene Extremform mit Kombination von lineärer und disseminierter Morphea, die den ganzen Körper einbezieht. Deutlich verkürzte Lebenserwartung und Morbidität durch Wachstumsverzögerung, Kachexie, Mutilationen, sekundäre Tumorentwicklung.
- Noduläre oder Keloidmorphea: Ausprägung knotiger Herde (selten).

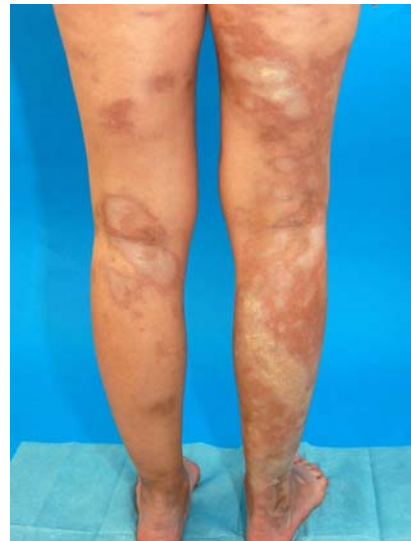


Abb. 7: Generalisierte Morphea

- Weitere Sonderformen sind die bullöse (vesikulöse) Morphea und die Hemiatrophia faciei bzw. corporis, bei der alle Schichten einschließlich des Knochens betroffen sind und die zu einer massiven Entstellung führt.
- Mischtypen mit der Kombination verschiedener Morphologien sind möglich.
- Es wird diskutiert, ob auch die Eosinophile Fasziitis, die Atrophoderma Pasini-Pierini und der Lichen sclerosus et atrophicus der Morphea zuzuordnen sind.

Extrakutane Beteiligung

Ca. 25% der Patienten mit Morphea zeigen eine extrakutane Manifestation, vor allem Patienten mit linearer zirkumskripter Sklerodermie. Am häufigsten tritt eine Arthritis (19%) auf. Eine neurologische (4%), gastrointestinale, pulmonale, kardiale und renale Beteiligung ist möglich, jedoch selten (unter 3%).

Diagnostik

- Tiefe, ausreichend große Spindel-PE.
- ANA mit Differenzierung: Bei Kindern in 40%, bei Erwachsenen in 73% positiv; Differenzierungsantigene: Scl 70 nur bei Kindern (3%), Centromer-AK bei Erwachsenen in 12%.
- Weiters Labor: Rheumafaktoren, BSG, Borrelienserologie, Diff.-BB. Je nach Befund weitere Parameter (z.B. Cardiolipinantikörper).
- Apparative Diagnostik: 20-MHz-Sonografie, ggf. EEG, EMG, Röntgenuntersuchungen.

Therapie

Topische Therapie (sehr eingeschränkte Datenlage, weitgehend Off-label use, Chung 2006)

- Glukokortikoide: In Salbenform (auch okklusiv), intraläsional als Triamcinolonkristallsuspension im Verhältnis von 1:3-1:5 mit Lokalanästhetika (Mepivacain) verdünnt.
- Imiquimod: 3x/Woche, später tägliche Applikation über 3-6 Monate (Besserung der Hautdicke in 4-33%, Halbseitenversuch teilweise positiv) (Dytoc 2005).
- Tacrolimus: 0,1% unter Okklusion über 3 Monate (Rückgang des Erythems und der Sklerosierung) (Mancuso 2005).
- Calcipotriol: 0,005% über 3 Monate unter Okklusion (Rückgang von Erythem, Induration, Hyperpigmentierung und Teleangiektasien) (Cunningham 1998).
- Phototherapie: UVA1-Therapie: Niedrig- bis Mitteldosistherapie (30 bzw. 60J/cm²: 3-4x wöchentlich über mindestens 5 Wochen (kumulative Dosis ca. 600J/cm², Hochdosistherapie (130J/cm² 3x/Woche). (Details siehe Kap. 17.3). Alternative: Bade-PUVA-Therapie.

Systemische Therapie

- Methotrexat: 15mg p.o., s.c. oder i.v. einmal/Woche über 24 Wochen..
- Orale Kortikosteroide: Wirksam in Dosen von 0,5-1,0mg/kg KG/d oder als Pulsdosistherapie (1g/d über 3 Tage je Monat).
- Hochdosierte Penicillintherapie (umstritten): 10Mega IE Penicillin G /d i.v. über jeweils 10 Tage (mindestens 3 Zyklen).

Zusätzliche Maßnahmen

Physikalische Therapie: Lymphdrainage, Massage, Krankengymnastik.

Differenzialdiagnosen

Siehe SSc, zusätzlich bei Morphea:

Interstitielles Granuloma anulare, Arzneimittelreaktion, Lichen sclerosus et atrophicus, CTCL, Mastozytose, Erythema ab igne, phototoxische/photoallergische Reaktion, Elastolyse. Bei M. profunda: Pannikulitiden.

Prognose

Quoad vitam gut. Die Erkrankung kommt meist nach 1,5-5 Jahren spontan zum Stillstand. Je nach Ausprägungsgrad ist jedoch eine deutliche Morbidität möglich. Die sehr seltene pansklerotische Morphea ist mit einer verkürzten Lebenserwartung und einer infausten Prognose verbunden.

Literatur

- Aberer E, Klade H, Stanek G et al. Borrelia burgdorferi and different types of morphea. *Dermatologica* 1991; 182:145-54.
- Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P et al. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatology* 2004; 4:11.
- Cardaba B, del Pozo V, Gallardo S et al. Genetic approaches in the understanding of Toxic Oil Syndrome. *Toxicol Lett* 2006; 161:83-8.
- Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006; 367:1683-91.
- Chung L, Lin J, Furst DE et al. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 2006; 24:374-92.
- Cunningham BB, Landells ID, Langman C et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:211-5.
- Dytoc M, Ting PT, Man J et al. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005; 153:815-20.
- Farge D, Passweg J, von Laar JM et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR registry. *Ann Rheum Dis* 2004 63:974-81.
- Genth E. Evidenz-basierte Therapie der systemischen Sklerose. *Z Rheumatol* 2001; 60:464-8.
- Genth E, Krieg T. Systemische Sklerose – Diagnose und Klassifikation. *Z Rheumatol* 2006; 65:268-74.
- Hoyels RK, Ellis RW, Wellsbury J. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3962-70.
- Krieg T, Hunzelmann N. Current pathophysiological aspects of systemic sclerosis. *Z Rheumatol* 2006; 65:275-8.
- Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:606-13.
- LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573-6.

- Mancuso G, Berdondini R. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005; 152:180-2.
- Mayes MD, James VL, Beebe-Dimmer J et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2246-55.
- Medsgers TA. Progressive systemic sclerosis. *Clin Rheum Dis* 1983; 9:655-70.
- Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006; 73:490-4.
- Mierau R, Genth E. Scleroderma associated autoantibodies – clinical and diagnostic relevance. *Z Rheumatol* 2006; 65:279-84.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol* 1997; 24:73-80.
- Reich St, Radenhausen M, Altmeyer P et al. Extracorporeal photophoresis in progressive systemic sclerosis: discrimination of responders and non-responders. *JDDG* 2003; 1:945-51.
- Seibold JR, Korn JH, Simms R et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:871-9.
- Selmi C, Invernizzi P, Gershwin ME. The X chromosome and systemic sclerosis. *Current Opin Dermatol* 2006; 18:601-5.
- Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:35-42.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-90.
- Worda M, Sgonc R, Dietrich H et al. In vivo analysis of the apoptosis inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the choroallantoic assay. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2605-14.
- Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis – a critical analysis of the literature. *Clin Dev Immunol* 2005; 12:165-73.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)