

Sklerodermie – „die harte Haut“

Scleroderma: “the hard skin”

Autoren

Jil Speidel, Nicolas Hunzelmann, Pia Moinzadeh

Institut

Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Köln

Schlüsselwörter

Sklerodermie, lokalisierte Sklerodermie, zirkumskripte Sklerodermie, Morphea, systemische Sklerose

Key words

scleroderma, systemic sclerosis, circumscribed scleroderma, morphea, localised scleroderma

Bibliografie

Akt Rheumatol 2022; 47: 290–302

DOI 10.1055/a-1887-5399

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Jil Speidel

Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venologie

Kerpener Str. 62

50937 Köln

Tel.: 015161482989

jil.speidel@uk-koeln.de

ZUSAMMENFASSUNG

Unter dem Begriff Sklerodermie ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die eine kutane Sklerose gemeinsam haben. Die einzelnen Erkrankungen variieren in der Beteiligung betroffener Strukturen wie Haut, Fettgewebe, Muskulatur, Gelenkstrukturen, Knochen, innerer Organe und der

damit einhergehenden Krankheitsausprägung. Es lassen sich grundsätzlich zwei verschiedene Subtypen unterscheiden: die lokalisierte Sklerodermie (LoS) und die systemische Sklerose (SSc), die sich jeweils in weitere Subgruppen unterteilen lassen. Es handelt sich um zwei verschiedene Erkrankungen, die sich in der Ausprägung der Hautsklerosierung, der Beteiligung innerer Organe, im Antikörper-Profil, im Krankheitsmanagement sowie der Prognose unterscheiden. Darüber hinaus gibt es Krankheitsbilder, die eine Sklerodermie imitieren und daher als sklerodermie-artige Erkrankungen oder auch als Pseudosklerodermien bezeichnet werden. Um die richtige Diagnose stellen zu können, ist ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen bedeutsam. Die frühe Diagnosestellung ist wichtig, um frühzeitige eine Therapie einleiten zu können, und so funktionelle kutane und extrakutane Einschränkungen und auch kosmetische Schäden gering halten zu können.

ABSTRACT

The term scleroderma covers a heterogeneous group of diseases sharing the characteristic feature of cutaneous sclerosis. The individual diseases vary in the involvement of affected structures such as skin, adipose tissue, muscles, joint structures, bones, internal organs and the associated disease expression. Basically, two different subtypes can be distinguished: localised scleroderma (LoS) and systemic sclerosis (SSc), each of which are subdivided into further subgroups. These are two distinct diseases that differ in the extent of skin sclerosis, involvement of internal organs, antibody profile, disease management and prognosis. In addition, there are clinical pictures that mimic scleroderma and are therefore referred to as scleroderma-like diseases or pseudoscleroderma. In order to make the correct diagnosis, a standardised diagnostic procedure is significant. Early diagnosis is important in order to initiate early treatment and thus minimise functional cutaneous and extracutaneous impairment as well as cosmetic damage.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

SSc	Systemische Sklerose
LoS	Lokalisierte Sklerodermie
lcSSc	Limitiert kutane Systemische Sklerose
dsSSc	Diffus kutane systemische Sklerose
mLoSSI	modified Localized Scleroderma Skin Severity Index
LoSDI	Localized Scleroderma Skin Damage Index
LoSCAT	Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool
DLQI	Dermatology Life Quality Index
RP	Raynaud Phänomen
CK	Kreatinkinase
RF	Rheumafaktor
CT	Computertomographie
CCP	Cyclisches Citrulliniertes Peptid
PUVA	Psoralen plus Ultraviolet A
MTX	Methotrexat
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mRSS	modified Rodnan Skin Score
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-Scl-70	Anti-topoisomerase I
PM/Scl	Polymyositis/Sklerodermie
U1-snRNP	small nuclear ribonucleoprotein
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
HR-CT	Hochauflösendes CT
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
EKG	Echokardiographie
PDE-5	Phosphodiesterase-5
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ssSSc	systemische Sklerose sine Sklerodermie
ZNS	zentrales Nervensystem

Einleitung

Der Begriff Sklerodermie bezieht sich auf eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch eine kutane Sklerose gekennzeichnet sind. Diese entwickelt sich aufgrund einer Fibrose des betroffenen Gewebes durch Überproduktion und Anhäufung von Kollagen und extrazellulären Matrixproteinen [1, 2]. Es lassen sich zwei verschiedene Erkrankungen unterscheiden: die lokalisierte Sklerodermie (LoS) und die systemische Sklerose (SSc). Sie unterscheiden sich in der Manifestation an Haut und inneren Organe, im Antikörper-Profil, im Krankheitsmanagement sowie der Prognose und sind als jeweils eigenständige Krankheitsentitäten anzusehen [1, 3]. Ein Übergang der LoS in die SSc findet nicht statt. Auch eine Koexistenz ist selten und wurde bei einer Kohorte von 330 Patient:innen mit 2,4% beschrieben [4].

Die **LoS**, welche auch als Morphea oder zirkumskripte Sklerodermie bekannt ist, kann in 6 Subgruppen unterteilt werden. Hierzu zählen die limitiert lokalisierte Sklerodermie, die lineare lokalisierte Sklerodermie, die generalisierte lokalisierte Sklerodermie, die gemischte lokalisierte Sklerodermie, die tiefe Morphea (Mor-

phea profunda) und die eosinophile Faszitis, denen wiederum weitere Unterformen angehören (siehe ► **Abb. 1**).

Diese variieren in der Beteiligung betroffener Strukturen wie Haut, Fettgewebe, Muskulatur, Gelenkstrukturen, Knochen und der damit einhergehenden Ausprägung der Erkrankung [3, 5].

Auch bei der **SSc** existieren verschiedene Untergruppen: die **limitiert kutane systemische Sklerose (lcSSc)**, die **diffus kutane systemische Sklerose (dcSSc)**, die **systemische Sklerose sine Sklerodermie** und das **SSc-Overlap-Syndrom**. Zusätzlich wird die SSc bei Patient:innen mit sehr milden Symptomen als undifferenzierte SSc bezeichnet [6]. Auch diese Krankheitsbilder unterscheiden sich anhand der Ausprägung der Hautverhärtung, der Organbeteiligung und des Antikörperprofils.

Darüber hinaus können Patient:innen eine Hautverhärtung entwickeln, welche eine Sklerodermie nachahmt. Sie werden als **Pseudo-sklerodermien** oder **sklerodermie-artige Syndrome** bezeichnet und müssen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden [7]. Die Genese ist vielgestaltig und kann sowohl immunvermittelt, entzündlich, genetisch, medikamenten-induziert, toxisch, metabolisch, aber auch vaskulär bis hin zu (para)neoplastisch assoziiert sein [3]. In diesem Übersichtsartikel sollen die Hautveränderungen im Rahmen der LoS und der SSc, die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sowie mögliche Differentialdiagnosen dargestellt werden.

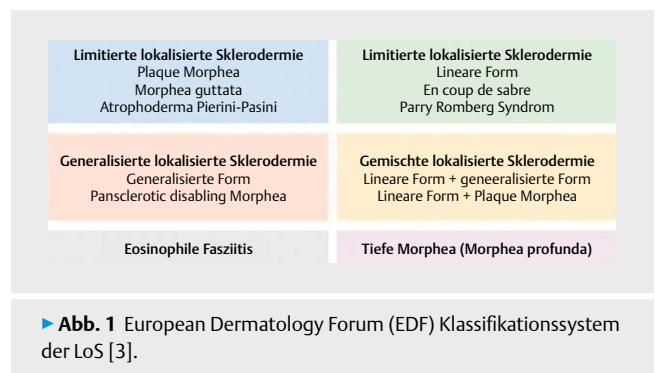
Hauptteil

Hautveränderungen bei der lokalisierten Sklerodermie (LoS)

Klinisches Bild

Die Einteilung der **LoS** kann entsprechend der aktuellen europäischen Leitlinien für die Diagnostik und Therapie sklerosierender Erkrankungen der Haut in 6 Subgruppen erfolgen, denen wiederum verschiedene Unterformen angehören (siehe ► **Abb. 1**, ► **Tab. 1**). Durch die unterschiedliche Beteiligung betroffener Strukturen, variiert das jeweilige klinische Bild sehr deutlich. Allerdings ist die Beteiligung der LoS fast einheitlich auf die vom Mesoderm abgeleitete Gewebe beschränkt.

Im Gegensatz zu Patient:innen mit einer SSc zeigen Patient:innen mit einer LoS in der Regel kein Raynaud Phänomen (RS), keine kapillarmikroskopischen Auffälligkeiten im Bereich der Nagelfalz und weisen auch keine Sklerodaktylie auf.



► **Tab. 1** Klassifikation und klinische Präsentation der lokalisierten Sklerodermie [3, 9, 10, 19, 26, 27]. LoS, lokalisierte Sklerodermie.

Subgruppen der LoS	Lokalisation	Unterformen	Klinisches Bild
Limitierte LoS	Überwiegend am Stamm	<i>Morphea vom Plaque-Typ</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ovale Läsionen, umgeben von lividem Randsaum („lilac ring“) als Zeichen für aktives Stadium ▪ In späteren Stadien mit zentraler Sklerose und weißlicher oder elfenbeinfarbener Färbung; alte Läsionen können atroph und hypopigmentiert werden ▪ Hierdurch Haarausfall und Verlust der Hautanhangsgebilde möglich
		<i>Morphea guttata</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mehrere gelbliche oder weißliche, sklerotische Läsionen (< 1 cm) mit glänzender Oberfläche ▪ Frühe entzündliche Läsionen können auch nur als erythematöse Makulae auftreten
	Stamm oder Extremitäten	<i>Atrophoderma Pierini-Pasini (oberflächliche Morphea)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Symmetrische, einzelne oder mehrere, scharf begrenzte, hyperpigmentierte, nicht indurierte Läsionen (< 1 cm)
Generalisierte LoS	≥ 2 von 7 anatomischen Regionen	<i>Generalisierte Form</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 verhärtete Plaques > 3 cm, die ≥ 2 von 7 anatomischen Regionen (Kopf-Hals, jede Extremität, vorderer und hinterer Rumpf) betreffen ▪ Oft symmetrisch verteilt, großflächig und konfluierend
	Gesamtes Integument inkl. Gesicht und Kopfhaut	<i>Pansclerotic disabling Morphea</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgedehnter Befall von Haut, Fettgewebe, Faszien, Muskeln und Knochen – „Einmauern des Patienten/der Patientin“ ▪ Durch Fibrose häufig schwere Kontrakturen und schlecht heilende, große Ulzerationen und Nekrosen ▪ Alopezie ▪ Paramamilläre Höfe bleiben frei
Lineare LoS	Extremitäten	<i>Lineare Form</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lineare, bandartige Läsionen, die Blaschko-Linien folgen können ▪ Abheilung mit verbleibender Hyperpigmentierung möglich ▪ Schwere Wachstumsverzögerungen, Muskel- und/oder Knochenatrophie, Beugekontrakturen, Myositis und Arthritis möglich
	Überwiegend frontoparietal	„ <i>En coup de sabre</i> “	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dellenbildung durch Atrophie des subkutanen und knöchernen Gewebes ▪ Ggf. Alopezie ▪ Veränderung zentralnervöser Strukturen ▪ Krampfanfällen, Migräne, Kopfschmerzen und Augenbeteiligung
	Gesicht	<i>Progressive faziale Hemiatrophie (Parry-Romberg-Syndrom)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortschreitende Hemiatrophie des Gesichts mit Beteiligung des subkutanen Gewebes (Fettgewebe, Muskeln, Knochen) ▪ I.d.R. ohne Hautsklerosierung ▪ Kann zu schwerer Gesichtsasymmetrie führen ▪ Überlappung mit „en coup de sabre“ Form in bis zu 40 %
Gemischte LoS		<i>Lineare Form + generalisierte Form</i>	
		<i>Lineare Form + Morphea vom Plaque-Typ</i>	
Tiefe Morphea (Morphea profunda)	Überwiegend an Extremitäten		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meist symmetrisch auftretend ▪ Betrifft v. a. subkutane Strukturen (Unterhautfettgewebe, Faszien und darunter liegende Muskeln)
Eosinophile Fasziitis (Shulman-Syndrom)	Überwiegend an Extremitäten		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rascher Beginn mit erythematöser, symmetrischer, ödematöser Schwellung der Haut ▪ Später Sklerosierung des kutanen und subkutanen Gewebes mit typischem „peau d'orange“-ähnlichem Aussehen ▪ Hautvenen können im Vergleich zum umgebenden Gewebe gedrückt erscheinen („negatives Venenzeichen“)

Organe, die in der Region der jeweiligen Hautveränderungen liegen, können auch bei der LoS (lineare Form) betroffen sein. Hierzu zählen insbesondere Gelenke, Augen, Strukturen des zentralen

Nervensystems (ZNS) und des Zahnapparats [8]. Bei einigen Formen finden sich auch zirkulierende antinukleäre Autoantikörper (ANA)¹.



► **Abb. 2** Plaque mit „lilac ring“



► **Abb. 3** Generalisierte LoS mit Aussparung der paramamillären Höfe; LoS, lokalisierte Sklerodermie.

Die **limitierte LoS** kann in die Unterformen *Plaque-Morphea*, *Morphea guttata* und *Atrophoderma Pierini-Pasini* eingeteilt werden. Während die ersten beiden Formen v. a. am Stamm lokalisiert sind, kann die dritte Form neben dem Stamm auch die Extremitäten betreffen. Die *Plaque-Morphea* stellt die häufigste Form im Erwachsenenalter dar und präsentiert sich zu Beginn häufig mit ovalen, erythematösen Makulae. Im aktiven Stadium zeigt sich meist ein sehr charakteristischer livider Randsaum, der als „lilac ring“ bezeichnet wird (siehe ► **Abb. 2**). Das Zentrum dieser Makulae kann im weite-

ren Verlauf in eine weißlich bis elfenbeinfarbene kutane Sklerose übergehen. Ebenso gibt es Patient:innen ohne deutlich fibrotische Umwandlung im Zentrum der Makulae, hier stellen sich die Hautveränderungen oft nur livide bis erythematös oder hyperpigmentiert dar. In späteren, inaktiven Krankheitsstadien zeigen sich oft atrophe, hypo- oder hyperpigmentierte Makulae. Aufgrund der übermäßigen Kollagenablagerung können in den betroffenen Hautarealen Haarfollikel und Hautanhangsgebilde untergehen, was wiederum Haarverlust und Anhidrose zur Folge haben kann [1]. Die Induration ist in der Regel auf die Epidermis und Dermis beschränkt. Häufig entwickeln sich die Morphea-Plaques in druckexponierten Arealen, wie im Bereich des Hosensbundes und submammär [3, 10]. Möglicherweise basiert dies auf einer Art Köbner-Phänomen [1]. Oft werden die Plaques auch unbehandelt innerhalb von 3 bis 5 Jahren weicher. Längere Krankheitsverläufe und wiederkehrende Hautveränderungen sind jedoch typisch [11]. Die beiden anderen, der LoS zugehörigen Formen, sind durch deutlich kleinere Hautveränderungen von meist unter einem Zentimeter gekennzeichnet. Beginnend mit erythematösen Makulae zeigen sich bei der *Morphea guttata* im Verlauf nummuläre, gelblich oder weißliche, teils sklerotische Plaques mit glänzender Oberfläche. Die Hautveränderungen im Rahmen der *Atrophoderma Pierini-Pasini* treten häufig symmetrisch auf und imponieren meist scharf begrenzt, bräunlich-grau, glatt-atroph und nicht induriert [3, 10, 12]. Sie liegen meist unterhalb des Hautniveaus mit einem gut abgegrenzten, scharf abfallenden Randsaum [12]. Teilweise bemerken Patient:innen keine Beschwerden, teilweise gehen die Hautveränderungen aber auch mit Schmerzen, Pruritus und Parästhesien einher [1].

Mit großflächig auftretenden Hautläsionen stellt die **generalisierte LoS** eine der ausgeprägtesten Formen der LoS dar (siehe ► **Abb. 3**). Betroffen sind etwa 7 bis 9 % der Patient:innen mit LoS, hiervon insbesondere Frauen [11, 13]. Es zeigen sich bei diesem Subtyp meist 4 oder auch mehr verhärtete Plaques von mehr als 3 Zentimeter Durchmesser. Diese entstehen in mindestens 2 von 7 anatomischen Regionen (Kopf-Hals-Region, Extremitäten, Rumpf beidseits). Die Läsionen sind meist symmetrisch angeordnet, großflächig und können konfluieren [3, 10]. Die paramamillären Höfe bleiben typischerweise ausgespart. Ödematöse Schwellungen und Sklerose der Finger erschweren möglicherweise die Abgrenzung zur SSc [1]. Die generalisierte LoS kann bei betroffenen Patient:innen zu Dyspnoe führen, da die normale Atemexkursion aufgrund der Hautverhärtung im Bereich des Rumpfes nur eingeschränkt möglich ist. Eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität kann zusätzlich durch Myalgien, Arthralgien und Fatigue bedingt sein [11, 14, 15]. Eine Unterform und die ausgeprägteste Variante stellt die „*pansclerotic disabling Morphea*“ dar. Der ausgedehnte Befall von Haut, Fettgewebe, Faszien, Muskeln und Knochen führt zur einer „Einmauerung“ der Patient:innen. Im Unterschied zur generalisierten Form können hier, neben dem gesamten Integument, auch das Gesicht und die Kopfhaut betroffen sein. Auch hier kann durch den Untergang von Haarfollikeln im Bereich behaarter Körperregionen eine Alopezie auftreten. Zusätzlich können betroffene Patient:innen im Rahmen der Hautsklerosierung dermatogene Kontrakturen im Bereich der Gelenke entwickeln, auch schlecht heilende Ulzerationen können entstehen. In diesem Zusammenhang ist auch das Risiko für Plattenepithelkarzinome erhöht [3, 10].



► **Abb. 4** Lineare Form der LoS; LoS, lokalisierte Sklerodermie.

Eine weitere Subgruppe bildet die **lineare LoS** mit den 3 Unterformen *lineare Form*, „*en coup de sabre*“ Form und *progressive faziale Hemiatrophie (Parry-Romberg-Syndrom)*. Betroffen sind überwiegend Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren [16]. Die *lineare Form* (siehe ► **Abb. 4**) betrifft v. a. die Extremitäten und ist charakterisiert durch inflammatorisch-erythematöse Hautveränderungen, die entlang der Extremitäten linear bzw. bandförmig angeordnet sind und zum Teil auch den Blaschko-Linien folgen können. Kommt es zu einer ausgeprägten Hautsklerosierung mit Beteiligung subkutaner Strukturen, kann dies zu Wachstumsverzögerungen der betroffenen Extremität, Muskel- und/oder Knochenatrophien, dermatogenen Kontrakturen, Myositis und Arthritis führen. Hüftschiefstand durch Längendifferenzen der Beine sollte früh ausgeglichen werden, um spätere Schäden zu vermeiden. Die *lineare LoS* vom Typ „*en coup de sabre*“ (siehe ► **Abb. 5**) ist frontoparietal lokalisiert [17]. Es präsentiert sich eine meist einseitig lineare Läsion, die initial erythematös-livide erscheint und sich meist im Bereich der Stirn paramedian bis hin zur Augenbraue entwickelt. Sie kann sich auch auf die Nase sowie die Oberlippe ausbreiten. Im Verlauf kann durch eine Atrophie der subkutanen Strukturen (subkutanes Fett, Muskeln, Knochen) eine eingedellte Plaque entstehen, die aufgrund der Sklerosierung mit einer narbigen Alopezie einhergehen kann. Die Oberfläche der betroffenen Haut erscheint oft glatt, glänzend und manchmal hypo- oder hyperpigmentiert. Zeigt sich eine ausgedehntere lineare Hautsklerosierung fazial, können Kieferdeformitäten und damit einhergehende Zahnanomalien auftreten. Weitere mögliche Folgen sind die Beteiligung zentralnervöser

Strukturen mit Krampfanfällen, Migräne und Augenbeteiligungen [3, 10, 18].

Eine seltenere Unterform stellt die *progressive faziale Hemiatrophie* dar, die auch als *Parry-Romberg-Syndrom* bezeichnet wird. Durch die einseitige atrophe Umwandlung subkutaner Gewebe (Fettgewebe, Muskeln, Knochen) entsteht eine fortschreitende halbseitige Gesichtsasymmetrie. Betroffen sind meist die Dermatome eines oder mehrerer Äste des Nervus trigeminus. Diese Form zeichnet sich dadurch aus, dass die Haut nicht sklerotisch verändert ist. Überlappungen mit der „*en coup de sabre*“ Form finden sich in bis zu 40 % [3, 10, 19–21].

Mit weniger als 5 % der Fälle stellt die **tiefe Morphea (Morphea profunda)** die seltenste Form der LoS dar (siehe ► **Abb. 6**) [8]. Sie tritt meist symmetrisch, oft am Rumpf, auf. Wie der Name bereits suggeriert, sind neben der Haut auch die darunter liegenden subkutanen Strukturen, wie Fettgewebe, Faszien und Muskeln, in variablem Ausmaß betroffen [22]. Typischerweise gehen der tiefen Morphea keine entzündlichen kutanen Läsionen voraus. Die darüber liegende Haut kann normal, atroph oder verhärtet sein, ist aber immer eingesunken und haftet am darunter liegenden Gewebe [23, 24].

Bei etwa 15 % der Patient:innen mit LoS werden **gemischte Formen** beobachtet, wobei häufiger Kinder betroffen sind [13–15]. Es kommt zum Auftreten von zwei verschiedenen Subgruppen der LoS, insbesondere der linearen Form mit der generalisierten Form oder der Plaque-Morphea [3, 10].

Über die Zuordnung der **eosinophilen Faszitis** zu den verschiedenen Subtypen der LoS gibt es in der Literatur unterschiedliche Auffassungen. Die aktuellen europäischen Leitlinien führen die eosinophile Faszitis als eigene Subgruppe. Eine mögliche Zugehörigkeit zur generalisierten oder tiefen Form wird weiterhin kontrovers disku-

tiert. Sie ist gekennzeichnet durch eine akut, meist symmetrisch auftretende, erythematöse, ödematöse Schwellung der Haut, v. a. an den Extremitäten. Im Verlauf zeigt sich eine Sklerosierung im Bereich der Muskelfaszie, wodurch das typische „peau d’orange“-ähnliche Aussehen entsteht [3, 10]. Die palmaren und plantaren Aussparungen, sowie das Fehlen des RP und der ANAs, sind ein Unterscheidungsmerkmal zur Sklerodaktylie bei der SSc [1]. Im Vergleich zum umliegenden Gewebe können die Hautvenen eingedrückt erscheinen („negatives Venenzeichen“) [3, 10]. Auch hier kann es zu Gelenkkontrakturen und Sehnenretraktion kommen, die an den Händen für das sogenannte „prayer sign“ verantwortlich sind. Myalgien und eine proximale Muskelschwäche sowie eine Polyarthrit der kleinen und großen Gelenke mit Morgensteifigkeit können durch eine entzündliche Beteiligung des darunter liegenden Perimysiums bedingt sein. Gewichtsverlust, Asthenie und Karpaltunnelsyndrom sind ebenfalls häufige Begleitsymptome [25].



► **Abb. 5** Lineare LoS vom Typ „en coup de sabre“; LoS, lokalisierte Sklerodermie.



► **Abb. 6** Tiefe Morphea (Morphea profunda).

Diagnostik

Die klinische Präsentation und die körperliche Untersuchung führen in vielen Fällen zu einer eindeutigen Diagnose. Verschiedene Scores wurden entworfen, um die Hautveränderungen besser einordnen zu können (siehe ► **Tab. 2**). Der erste validierte Score mit der Bezeichnung „**modified Localized Scleroderma Skin Severity Index**“ (**mLoSSI**) wurde 2009 entwickelt, und stuft die Hautveränderungen entsprechend ihrer Aktivität ein [28]. Der später entstandene „**Localized Scleroderma Skin Damage Index**“ (**LoSDI**) bewertet den Hautschaden im Rahmen der LoS [29]. Zusammen mit dem Physician’s Global Assessment bilden der mLoSSI und der LoSDI das „**Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool**“ (**LoSCAT**). Dieser Score vereint die Parameter Physician’s Global Assessment, Krankheitsaktivität und Hautschaden (siehe ► **Tab. 2**).

Ist der klinische Befund unklar oder bestehen Unsicherheiten, ist die Biopsie aus einer typischen Hautveränderung ein weiteres diagnostisches Mittel. Diese sollte ausreichend tief entnommen werden, da bei einigen LoS-Subgruppen v. a. subkutane Strukturen betroffen sein können. Mit Hilfe der Histopathologie ist es jedoch weder möglich zwischen LoS und SSc zu unterscheiden noch zwischen verschiedenen LoS-Subgruppen zu differenzieren. Daher ist die klinische Korrelation der Hautveränderungen mit dem histopathologischen Auffälligkeiten unabdingbar. Im frühen, entzündlich-aktiven Stadium der LoS zeigen sich verdickte Kollagenbündel in der retikulären Dermis, die parallel zur Hautoberfläche verlaufen. Außerdem können dichte Entzündungsinfiltrate aus überwiegend

► **Tab. 2** Klinische Scores zur Beurteilung der Hautveränderungen der LoS [3].

mLoSSI („modified Localized Scleroderma Skin Severity Index“)	LoSDI („Localized Scleroderma Skin Damage Index“)
<ul style="list-style-type: none"> Beurteilung: 18 anatomische Regionen Parameter: Hauterythem, Hautdicke, Neuauftreten oder Vergrößerung von Hautläsionen Skala: 0 bis 3 	<ul style="list-style-type: none"> Beurteilung: 18 anatomische Regionen Parameter: dermale und subkutane Atrophie, Dyspigmentierung Skala: 0 bis 3
LoSCAT („Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool“)	
<ul style="list-style-type: none"> Kombination Physician’s Global Assessment, mLoSSI und LoSDI Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Hautschadens 	

Lymphozyten, Plasmazellen, aber auch Histiozyten und eosinophile Granulozyten sichtbar sein, die sich besonders zwischen den Kollagenbündeln, perivaskulär und periadnexiell zeigen. Die darüber liegende Epidermis kann sich entweder unverändert oder atroph darstellen. Im späten Fibrosierungs-Stadium zeigen sich deutlich mehr avaskuläre Areale mit nur geringer Inflammation. In der Regel zeigen sich hier dicht gepackte, kondensierte, eosinophile Kollagenfasern. Die Schweißdrüsen sind atroph oder nicht vorhanden. Kollagen kann Fettzellen im subkutanen Gewebe ersetzen [10, 30].

Laborchemisch empfiehlt sich die Bestimmung eines Differentialblutbildes sowie weiterer Routinelaborparameter (insbesondere Nieren- und Leberwerte, Entzündungsparameter wie BSG und CRP, LDH) und zusätzlich der Kreatinkinase (CK) bei Muskelbeschwerden [3]. Bei Patient:innen mit linearer LoS der Extremitäten und gleichzeitiger Gelenkbeteiligung können erhöhte Werte des Rheuma-Faktors (RF) vorhanden sein, die manchmal mit dem klinischen Grad der Arthritisaktivität korrelieren [31]. Des Weiteren werden manchmal ANA nachgewiesen [8].

Patient:innen mit linearer LoS können unter neurologischen Symptomen leiden, weshalb eine Bildgebung mittels MRT in Betracht gezogen werden sollte. Andererseits sind viele Patient:innen asymptomatisch, selbst wenn Anomalien festgestellt werden. MRT- und Computertomographie (CT)-Untersuchungen können zur Erkennung von Muskel-, Gelenk- oder Knochenbeteiligung, z. B. bei linearer LoS der Extremitäten, hilfreich sein [3].

In klinischen Studien wurde über komplexe apparative diagnostische Techniken berichtet, z. B. Ultraschalluntersuchung, Cutometer, Durometer, Thermografie, Laser-Doppler-Durchflussmessung und ein Computerized Skin Score. Diese können den Verlauf objektiver erfassen, konnten sich in der Routinediagnostik jedoch nicht etablieren [3].

Therapiemöglichkeiten

Ebenso wie das klinische Bild, variiert auch der Krankheitsverlauf von selbstlimitierend über langsam bis sehr rasch progredient [6]. Obwohl eine kausale Therapie bisher nicht existiert, stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, abhängig vom Ausmaß und Schweregrad der LoS, zur Verfügung. Während limitierte, auf die Dermis beschränkte Formen topisch behandelt werden, erfordern generalisierte, lineare oder tiefe Formen in der Regel eine Systemtherapie. Insbesondere die aktiven Stadien bedürfen einer frühzeitigen Behandlung.

Hoch- oder mittelpotente topische Glukokortikosteroide über einen begrenzten Zeitraum sind bei limitierten Formen im aktiven Stadium initial Mittel der Wahl. Alternativen sind Calcipotriol-haltige Externa oder topische Calcineurininhibitoren [3, 10]. Bei unzureichendem Therapieansprechen oder multiplen Herden kann ergänzend oder alternativ eine Phototherapie durchgeführt werden [3, 10]. Die besten Ergebnisse in Studien zeigten sich für die UVA1-Phototherapie, welche meist nur in spezialisierten Zentren oder Unikliniken zur Verfügung steht [32]. Falls UVA1 nicht zur Verfügung steht, kann alternativ eine Bade-PUVA Behandlung gewählt werden. Bei Kindern sollte eine Phototherapie entsprechend der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht oder nur kurzzeitig mit Vorsicht eingesetzt werden [8].

Bei Formen mit Beteiligung tieferer subkutaner Strukturen besteht das Risiko zunehmender Funktionseinschränkungen, was wiederum die Lebensqualität der betroffenen Patient:innen deutlich beeinträchtigen kann. Die frühzeitige Einleitung einer systemischen Therapie ist hier von großer Bedeutung, um den Krankheitsprogress frühzeitig aufzuhalten. Mittel der ersten Wahl ist Methotrexat (MTX), das sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eingesetzt werden kann. Die Therapiedauer sollte mindestens 12 Monate betragen und kann in den ersten Therapiewochen mit systemischen Glukokortikosteroiden intensiviert werden [33–36]. Mycophenolat-Mofetil (MMF) sollte als Zweitlinientherapie in Erwägung gezogen werden, wenn MTX eine unzureichende Wirkung zeigt oder nicht vertragen wird. Der Einsatz anderer Systemtherapeutika ist nur für schwere Fälle mit Kontraindikationen oder bei Versagen der Standardtherapie in Betracht zu ziehen. Die Dosierungen sollten sich nach den deutschen und europäischen Leitlinien richten [3, 10].

Bei der Bewertung der Behandlungswirksamkeit muss berücksichtigt werden, dass eine Verbesserung der Hautverhärtung frühestens 8 bis 12 Wochen nach Beginn der Therapie einsetzt [3]. Regelmäßige Verlaufskontrollen sind zu empfehlen, um einen Krankheitsprogress mit neuen und/oder zunehmenden Hautveränderungen, Gelenkfehlstellung, Längendifferenzen betroffener Extremitäten und/oder weiteren extrakutanen Manifestationen frühzeitig zu detektieren. Physiotherapeutische Maßnahmen (Krankengymnastik, Lymphdrainage) sind zur Vorbeugung dermatogener Kontrakturen von großer Bedeutung und sollten regelmäßig durchgeführt werden. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit u. a. Dermatologen, Rheumatologen, Orthopäden, Neurologen, Ophthalmologen und auch Physiotherapeuten ist für die bestmögliche Versorgung der Patient:innen sehr wichtig [8].

Hautveränderungen bei der systemischen Sklerodermie (SSc)

Klinisches Bild

Die **SSc** ist eine chronische Autoimmunerkrankung des Bindegewebes, die am häufigsten durch das RP, Hautsklerose und proximale Nagelfalzveränderungen gekennzeichnet ist und auch innere Organe wie die Lunge, das Herz, den Magen-Darm-Trakt, den Bewegungsapparat und die Nieren betreffen kann. Anhand der seit 1980 zur Verfügung stehenden ACR-Kriterien konnten nur ausgeprägte SSc-Fälle erfasst werden, sodass frühe Formen mit milden Symptomen oft nicht identifiziert wurden. Im Jahre 2013 wurden daher neue ACR/EULAR-Kriterien erstellt, die Patient:innen noch einfacher und eindeutiger als SSc identifizieren sollen. Diese Klassifizierung erfolgt mit einem Punktesystem und deckt auch Patient:innen mit sehr frühen/milden klinischen Symptomen auf, die aber im Laufe der Zeit ein gesteigertes Risiko haben, eine definitive SSc zu entwickeln [37].

Mittels der LeRoy-Klassifikationskriterien lässt sich die SSc anhand der Ausprägung der Hautbeteiligung in die **limitiert kutane SSc (lcSSc)** und die **diffus kutane SSc (dcSSc)** einteilen [38]. Neben diesen 2 Hauptgruppen (dcSSc und lcSSc) werden auch weitere Subgruppen unterschieden; hierzu zählen zusätzlich das **SSc-Overlap-Syndrom**, Patient:innen mit einer **SSc sine Sklerodermie** und Patient:innen mit einer **undifferenzierten/“very early“ SSc** (siehe ▶ **Tab. 3**) [6, 39].

► **Tab. 3** Einteilung der systemischen Sklerose [6, 38, 39]. lcSSc, limitiert kutane systemische Sklerodermie; dcSSc, diffus kutane systemische Sklerodermie.

Subgruppen der SSc	Lokalisation	Eigenschaften
lcSSc	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akrale Sklerose ▪ Hautbeteiligung an den Extremitäten distal der Ellenbogen- und Kniegelenke ▪ Mögliche Beteiligung des Gesichts 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lange Dauer des Raynaud Phänomens (bis Hautveränderungen auftreten) ▪ Späte pulmonal-arterielle Hypertonie ▪ Oft Nachweis von Anti-Zentromer Antikörpern (ACA9)
dcSSc	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Progressive systemische Sklerose ▪ Frühe Beteiligung von Rumpf, Gesicht und Extremitäten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frühzeitiges Auftreten des Raynaud Phänomens (innerhalb von 1 Jahr nach den Hautveränderungen) ▪ Lungenfibrose ▪ Oft Nachweis von Scl-70 Antikörpern
Systemische Sklerose sine Sklerodermie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Hautsklerose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beteiligung anderer Organe außer der Haut
Overlap-Syndrom		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gleichzeitiges Auftreten einer SSc und einer weiteren Autoimmunerkrankung (z. B. rheumatoide Arthritis)
Undifferenzierte SSc/„very early“ Sklerodermie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „Puffy fingers“ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auftreten eines Raynaud Phänomens neben SSc-typischen kapillarmikroskopischen Veränderungen, PAH und/oder möglichen SSc-assoziierten Antikörpern ▪ Oft sehr milde Symptomausprägung



► **Abb. 7** Teleangiektasien im Gesicht und am Kapillitium bei SSc; SSc, systemische Sklerose.

Die Klassifizierung anhand der Hautbeteiligung ist wichtig, da z. B. die diffuse Form mit einem deutlich höheren Risiko für Organbeteiligungen einhergeht und entsprechend eine schlechtere Gesamtprognose hat. Die Ätiologie der SSc ist weitestgehend unklar; diskutiert werden jedoch multifaktorielle Prozesse, die eine Endothelzellschädigung, Immunaktivierung und erhöhte Produktion von Kollagen und anderen extrazellulären Matrixproteinen implizieren [40, 41].

Das RP tritt als meist erstes Symptom bei mehr als 90 % der Patient:innen auf. Typischerweise präsentiert es sich an den Händen, den Füßen, aber auch Zunge, Ohren und Nase können in seltenen Fällen betroffen sein [42–44]. Das RP wird durch Kälte und emotionalen Stress ausgelöst und wird verursacht durch eine (1) akute Verengung digitaler Arterien mit oft schmerzhafter Weißfärbung der Finger und Zehen. Darauf folgt eine (2) Sauerstoffunterversorgung, was man an der Blauverfärbung der Akren erkennen kann. In der dritten Phase kommt es zu einer (3) reaktiven Hyperämie mit intensiver Rötung der Haut. Diese Farbfolge weiß-blau-rot wird auch als Tricolor-Phänomen bezeichnet. Ein weiteres kutanes Zeichen für eine Vasculopathie und eine gestörte Vaskularisation ist das Auftreten von Teleangiektasien, v. a. im Gesicht (siehe ► **Abb. 7**) und an den Handinnenflächen (siehe ► **Abb. 8**) [40]. Diese Teleangiektasien treten meist bei der limitierten Form der SSc auf.

Bei der **dcSSc** treten meist innerhalb des ersten Jahres nach Beginn des RP weitere Haut- und/oder Organbeteiligungen auf. In der frühen, aktiven Phase, insbesondere bei der dcSSc, neigen die Patient:innen zu geschwollenen Fingern und Händen, auch “puffy fingers/hands“ genannt (siehe ► **Abb. 9**). Die Schwellungen bleiben oft über einen längeren Zeitraum bestehen. Später folgen sklerotische Veränderungen, die man als Sklerodaktylie bzw. als sogenannte Madonnenfinger bezeichnet (spindelförmige, spitz zulaufende Finger) (siehe ► **Abb. 8**). Die Haut verursacht durch ihre



► **Abb. 8** Sklerodaktylie („Madonnenfinger“), palmare Teleangiektasien, digitale Pits und Ulzeration bei SSc; SSC, systemische Sklerose.



► **Abb. 10** Dermatogene Beugekontraktoren der Finger bei SSc; SSC, systemische Sklerose.



► **Abb. 9** „puffy fingers/hands“.

Sklerosierung/Verhärtung funktionelle Einschränkungen. Es besteht die Gefahr dermatogene Beugekontraktoren zu entwickeln (siehe ► **Abb. 10**). Außerdem kann es aufgrund rezidivierender Hypoxien im Rahmen der Raynaud Attacken sowie durch eine obliterative Vaskulopathie zu Gewebsschäden an den Fingerspitzen kommen, was man als kleine narbige Einziehungen (Pits) erkennen kann, welche wiederum zu schmerzhaften Ulzerationen führen können (siehe ► **Abb. 11**). Diese digitalen Ulzerationen heilen nicht

nur aufgrund der schlechten Durchblutung, sondern auch aufgrund der Hautsklerosierung deutlich schlechter.

Die Hautverhärtung verursacht auch eine sehr straffe Gesichtshaut, die eine maskenhafte Hypomimie bedingt. Zudem entwickelt sich eine Mikrostomie (eingeschränkte Mundöffnung) mit den charakteristischen radiären, perioralen Falten (sog. Tabaksbeutelmund) (siehe ► **Abb. 12**). Eine typische Verkürzung des Zungenbändchens (Frenulumsklerose) mit verringerter Beweglichkeit der Zunge sollte ebenfalls kontrolliert werden. Gelegentlich treten zusätzliche Symptome wie Haarausfall, vermindertes Schwitzen, Hyperpigmentierung, Depigmentierung (salt & pepper-skin) oder schwerer Pruritus auf [3, 40]. Bei der dcSSc korreliert die diffuse Hautbeteiligung mit progredienter Sklerose von Rumpf, Gesicht und Extremitäten mit der Beteiligung innerer Organe [3, 40]. Typische Antikörper sind Anti-Topoisomerase (ATA, Scl70) Antikörper und RNA-Polymerase Antikörper (RNAP). Diese Patient:innen haben ein höheres Risiko eine kardiopulmonale Beteiligung (Lungenfibrose, PAH, Myokardfibrose), Ösophagusbeteiligung (Reflux, Dysphagie) und eine Nierenbeteiligung/renale Krise (deutlich erhöhtes Risiko wenn RNAP+) zu entwickeln.

Bei der **lcSSc** geht der Hautsklerose meist das RP für längere Zeit (d. h. viele Jahre) voraus. Die im Verlauf auftretende Sklerose ist v. a. akral und an den distalen Extremitäten (unterhalb der Knie- und Ellenbogengelenke) lokalisiert. Eine Beteiligung des Gesichts ist möglich. Zusätzlich kann die kutane Vaskulopathie zusammen mit entzündlichen Prozessen der Haut die Ablagerung von Kalk induzieren. Diese als Calcinosis cutis bezeichneten Verhärtungen können grundsätzlich bei allen SSc-Formen auftreten. Die subkutanen Kalziumkarbonatablagerungen können entweder keine Beschwerden verursachen, sie können aber auch zu oberflächlichen Erosionen bis hin zu Ulzerationen führen. Liegen die Kalkablagerungen in Gelenknähe oder kommt es dadurch zur Kompression anderer Strukturen, können sie auch schmerzhaft und funktionseinschränkend sein [3, 40]. Diese Patient:innen weisen häufig den Anti-Zentromer Antikörper (ACA) auf und entwickeln weniger Organbeteiligungen. Meist sind sie durch eine Ösophagusbeteiligung (Reflux, Dysphagie) und im späteren Verlauf durch eine PAH belastet.



► **Abb. 11** Digitale Ulzerationen bei SSc; SSc, systemische Sklerose.



► **Abb. 12** Mikrostomie mit radiärer Fältelung („Tabaksbeutel-mund“) bei SSc; SSc, systemische Sklerose.

Nicht selten tritt die SSc gemeinsam mit anderen Autoimmunerkrankungen auf. In solchen Fällen spricht man von **SSc-Overlap-Syndromen**. Bei diesen Patient:innen zeigen sich neben SSc-typischen Hautveränderungen und Organbeteiligungen häufig auch Symptome anderer rheumatologischer/autoimmunologischer Erkrankungen. Überlappungen sind mit einer Polymyositis/Dermatomyositis, einer rheumatoiden Arthritis, einem Lupus erythematoses, oder einem Sjögren's Syndrom möglich. Auch weitere seltenere Overlap-Syndrome wurden mit einer SSc beschrieben. Neben den Symptomen helfen hier auch spezifische Autoantikörper (PmScl, U1RNP etc) dabei die Patient:innen besser einzustufen [3, 45].

Die **systemische Sklerose sine Sklerodermie** (systemic sclerosis sine scleroderma, ssSSc) hingegen zeichnet sich durch eine fehlende Hautverhärtung aus. Diese Patient:innen zeigen oft lcSSc-typische Organbeteiligungen und auch den entsprechenden ACA. Nachdem eine Organbeteiligung diagnostiziert wurde, kann es bei einzelnen Patient:innen auch zum Auftreten von charakteristischen Hautveränderungen, wie z. B. Teleangiektasien kommen [46].

Die **undifferenzierte SSc** oder **„very early“ Sklerodermie** ist gekennzeichnet durch das Auftreten eines RP neben SSc-typischen kapillarmikroskopischen Veränderungen, „puffy fingers“, PAH und/oder möglichen SSc-assoziierten Antikörpern. Die LeRoy ACR Kriterien haben diese beiden Subtypen oft aufgrund der sehr milden Symptome nicht erfasst [6, 39].

Diagnostik

Die Diagnostik der SSc ist aufgrund der Heterogenität der Krankheitsmanifestationen und des Krankheitsverlaufs komplex. Um den Allgemein- und Organstatus der Patient:innen zu untersuchen, ist eine Reihe von klinischen, labortechnischen und radiologischen Untersuchungen angezeigt. Mit Hilfe der neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien werden nun auch Patient:innen mit sehr milden oder sehr frühen Formen erfasst und als SSc verdächtig eingestuft [37]. Meist stellen sich die Patient:innen initial mit einem RP vor, welches den ersten Haut- und/oder Organbeteiligungen je nach Subtyp weniger als ein (dcSSc) bis mehrere Jahre (lcSSc) vorausgeht. Um zwischen einem primären Raynaud Syndrom (physiologisch, familiär gehäuft, funktionell bedingt) und einem sekundären Raynaud Syndrom im Rahmen einer autoimmunologischen Grunderkrankung zu unterscheiden, sollte eine Kapillarmikroskopie durchgeführt werden. Die Kapillarmikroskopie ist eine nicht-invasive diagnostische Methode, die Veränderungen der Kapillardichte, aber auch Formveränderungen der Kapillaren im Bereich der Nagelfalz identifizieren kann [42]. Beim primären Raynaud Syndrom zeigen sich keine pathologischen Veränderungen, während man bei dem sekundären Raynaud Syndrom zwischen Veränderungen im frühen Stadium (Kapillarektasien), aktivem Stadium (Rarefizierung des Kapillarbetts, Megakapillaren, Hämorrhagien) und spätem Stadium (deutliche Rarefizierung der Kapillaren, Büschelkapillaren/Neovaskularisation) unterscheiden kann [47]. Zusätzlich sollten verschiedene Laborparameter bestimmt werden. Hierzu zählen Autoantikörper, die sich gegen zirkulierende nukleäre Antigene richten und charakteristisch für die SSc sind [3]. Die Nachweisfrequenz von ANA bei SSc-Patient:innen liegt bei ca. 95% [48]. Zu den am häufigsten nachgewiesenen ANA zählen Antikörper gegen fünf spezifische Antigene: ACA, die am häufigsten bei Patient:innen mit lcSSc und ssSSc nachweisbar sind, Anti-Topoisomerase (ATA, Scl70) Antikörper und RNA-Polymerase Antikörper (RNAP), die meist mit einer diffusen Hautsklerosierung assoziiert

sind und PmScl, sowie U1-RNP Antikörper, die oft bei Overlap bzw MCTD (mixed connective tissue disease) Patient:innen nachweisbar sind [6]. Bei den Autoantikörpern ist zu beachten, dass sie ähnlich wie die Ausprägung der Hautbeteiligung als Marker für das Risiko einer Organbeteiligung genutzt werden können. Um die Hautsklerosierung im Verlauf besser objektivieren zu können, nutzt man den modified Rodnan Skin Score (mRSS). Der mRSS wird durch manuelle Palpation einer Hautfalte an 17 verschiedenen anatomischen Regionen ermittelt. Der Score beträgt 0, 1, 2 und 3 für nicht betroffene Haut, leichte Verdickung, mäßige Verdickung bzw. schwere Verdickung der Haut. Anschließend wird die Summe aller anatomischen Regionen als Gesamthautscore ermittelt. Der mRSS wird in klinischen Studien genutzt und wurde bereits für die Erst- als auch Folgeuntersuchung der Haut validiert. Die Anwendung erfordert jedoch eine gewisse Erfahrung [3].

Aufgrund der möglichen Beteiligung innerer Organe, ist eine weitere organbezogene Diagnostik indiziert. Wichtig ist es bei dieser Multisystemerkrankung die Patient:innen im frühen Stadium zu identifizieren, damit bei Organmanifestationen frühzeitig therapiert werden kann und so Schäden vermieden werden können. Aufgrund der Chronizität der SSc wird eine lebenslange, mindestens jährliche Nachsorge empfohlen. Bei Patient:innen mit Krankheitsaktivität und fortschreitender Erkrankung, sollten die Nachsorgeintervalle verkürzt werden [3].

Therapiemöglichkeiten der „harten Haut“

Derzeit gibt es keine zugelassene, kurative Behandlung der Hautsklerosierung. Den Patient:innen wird insgesamt empfohlen die Haut gut zu pflegen und vor Kälte, Feuchtigkeit und Traumata zu schützen. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten zur Vorbeugung dermatogener Kontrakturen genutzt werden. Diese therapeutischen Maßnahmen können bei leichten, nicht fortschreitenden Formen der Erkrankung ausreichen. In frühen Phasen mit begrenztem oder lokalisiertem Hautbefall sollte eine Phototherapie mit UVA1 oder Bade-PUVA in Erwägung gezogen werden. Patient:innen verspüren meist eine Verbesserung des Juckreizes und auch die Hautverhärtung kann sich durch die UV-Therapie verbessern [3].

Da die SSc zu den chronisch entzündlichen Multisystemerkrankungen zählt, ist eine immunsupprimierende Behandlung besonders in der frühen, aktiven Phase von großer Bedeutung, um den Schaden gering zu halten. Betroffene Patient:innen sollten je nach weiterer Organbeteiligung an spezialisierten Zentren interdisziplinär behandelt werden Patient:innen [40, 49].

Da Patient:innen mit ausgeprägter Hautsklerosierung auch häufig von einer Lungenbeteiligung (Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose) betroffen sind, wird aktuell MMF als bestmögliche Therapieoption angesehen. Sollte MMF keine Verbesserung erzielen, kommen Cyclophosphamid oder Rituximab als Alternativen in Frage [50, 51]. MTX hat zwar auch eine Verbesserung der Hautsklerosierung in zwei Studien zeigen können [52, 53], wobei der Evidenzgrad relativ niedrig ist. Dennoch wird MTX in den EULAR-Therapieempfehlungen für die Behandlung in frühen Stadien vorgeschlagen [54]. Für schwere und schnell fortschreitende Fälle besteht in spezialisierten Zentren die Möglichkeit einer autologen Stammzelltransplantation [40]. Die Wirksamkeit weiterer Therapiemöglichkeiten mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Nintedanib oder dem Interleukin-6-Rezeptorinhibitor Tocilizumab scheint sich nur auf

die Lungenbeteiligung zu beziehen [57]. Darüber hinaus ist Tocilizumab aktuell nur in den USA in der Behandlung der SSc mit interstitieller Lungenerkrankung zugelassen [58]. Weitere klinische Studien sind notwendig, um auch andere Therapieansätze für die Hautsklerosierung identifizieren zu können.

Für die Therapieempfehlungen der einzelnen Organbeteiligungen verweisen wir auf die EDF Leitlinien [3], EULAR/EUSTAR-Therapieempfehlungen [54] und BSR/BHPR Leitlinien [55].

Vergleich lokalisierte und systemische Sklerose

Bei der lokalisierten und systemischen Sklerodermie handelt es sich um zwei separate Krankheitsbilder, die nicht ineinander übergehen können. Sie sind histologisch nicht voneinander zu unterscheiden. Merkmale wie der Verlust der Haarfollikel und Hautanhangsdrüsen, Pruritus und das Risiko dermatogener Kontrakturen können in beiden Krankheitsentitäten aufgrund der Hautsklerosierung entstehen. Es existieren aber andere klinische Merkmale, die den behandelnden Ärzt:innen helfen, die beiden Erkrankungen klar voneinander zu trennen (siehe ► **Abb. 13**).

Differentialdiagnosen – sklerodermie-artige Erkrankungen

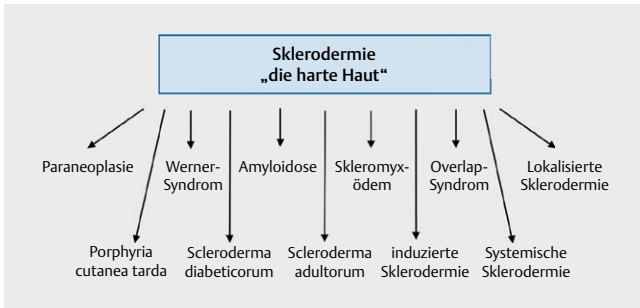
Neben der Sklerodermie existiert eine Reihe an Sklerodermie-artigen Erkrankungen, sogenannten Pseudosklerodermien, die klinisch eine Sklerodermie imitieren können. Aufgrund der Vielgestaltigkeit der Krankheitsverläufe kann sich die Diagnose, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, schwierig gestalten. Ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen ist hierbei von Vorteil, welches zunächst aus Anamnese und klinischer Untersuchung besteht. Die Verteilung der Hautfibrose, die Abklärung eines RP und weiterer Symptome und der Nachweis von Autoantikörpern können dabei helfen, die Diagnose einer sklerosierenden Erkrankung enger zu fassen. Sind weder ANA noch ein RP nachweisbar, ist das Vorliegen einer SSc sehr unwahrscheinlich. Mittels Hautbiopsie können möglicherweise histologische Hinweise gewonnen werden (► **Abb. 14**) [56].

Zusammenfassung

Zusammenfassend handelt es sich bei der Sklerodermie um eine klinisch sehr heterogene Erkrankung. Sie äußert sich meist in einer

Lokalisierte Sklerodermie		Systemische Sklerose
Generalisierte Hautsklerose	Verlust der Haarfollikel	Digitale Ulzerationen
Limitierte Hautsklerose	Verlust von Drüsen	Teleangiektasien
Lineare Hautsklerose	Juckreiz	"puffy fingers"
Hautulzerationen	Dermatogene Kontrakturen	Raynaud Phänomen
Keine Organbeteiligung		Hypomimie des Gesichts
Kein Raynaud Phänomen		"salt & pepper"
		Frenulum-Sklerose
		Sklerodaktylie
		Organbeteiligung

► **Abb. 13** Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen LoS und SSc (Quelle: Pia Moinszadeh, Vortrag: Lokalisierte Sklerodermie); LoS, lokalisierte Sklerodermie; SSc, systemische Sklerose.



► **Abb. 14** Differentialdiagnosen der Sklerodermie [3, 10].

entzündlich-fibrotischen Erkrankung der Haut und darunter liegenden Strukturen. Der Begriff „Sklerodermie“ wird für zwei grundsätzlich unterschiedliche Krankheiten verwendet, die LoS und die SSc. Beide Krankheitsbilder können wiederum in weitere Subgruppen unterteilt werden, was dabei hilft betroffene Patient:innen und deren Krankheitsverläufe besser definieren zu können. Grob unterscheidet sich die LoS durch das Fehlen eines RP, einer Sklerodaktylie und durch fehlende Organbeteiligung von der SSc.

Je nach Subgruppe der LoS gibt es mildere und progressivere klinische Phänotypen und Verläufe, die frühzeitige therapeutische Maßnahmen erfordern, um den Krankheitsprogress aufzuhalten. Das therapeutische Spektrum reicht von Lokaltherapien mit hoch- oder mittelpotente Glukokortikosteroide, Calcipotriol-haltigen Externa oder Calcineurininhibitoren, über UV-Therapien, bis hin zu immunsupprimierenden Systemtherapien mit z. B. MTX oder MMF.

Auch bei der SSc gibt es Subgruppen, die progressiver verlaufen und demnach früher behandelt werden müssen. Der Fokus der Behandlung bezieht sich hier nicht nur auf die Haut. Mögliche Organbeteiligungen im Rahmen der SSc machen die Behandlung durch Spezialist:innen sowie regelmäßige organbezogene Verlaufskontrollen notwendig.

Darüber hinaus existieren Sklerodermie-artige Erkrankungen, die klinisch eine Sklerodermie imitieren können und die Diagnose somit erschweren. Ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen ist daher von großer Bedeutung.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A et al. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53: 306–336. doi:10.1007/s12016-017-8625-4

[2] Hawk A, English JC 3rd. Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 27–37. doi:10.1053/sder.2001.23093

[3] Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N 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: 1401–1424. doi:10.1111/jdv.14458

[4] Giuggioli D, Colaci M, Cocchiara E et al. Erratum to “From Localized Scleroderma to Systemic Sclerosis: Coexistence or Possible Evolution”. *Dermatol Res Pract* 2018; 2018: 6984282. doi:10.1155/2018/6984282

[5] Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 217–228. quiz 229-30. doi:10.1016/j.jaad.2010.05.045

[6] Hunzelmann N, Genth E, Krieg T et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1185–1192. doi:10.1093/rheumatology/ken179

[7] Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R et al. *Braun-Falco’s Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018

[8] Moizadeh P, Kreuter A, Krieg T et al. Morphea or localized scleroderma and extragenital lichen sclerosus. *Hautarzt* 2018; 69: 892–900. doi:10.1007/s00105-018-4266-7

[9] Kreuter A, Krieg T, Worm M et al. AWMF Guideline no. 013/066. Diagnosis and therapy of circumscribed scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: S1–S14. doi:10.1111/j.1610-0387.2009.07178.x

[10] Kreuter A, Krieg T, Worm M et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 199–216. doi:10.1111/ddg.12724

[11] Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS et al. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 385–396. doi:10.1016/j.jaad.2008.05.005

[12] Avancini J, Valente NYS, Romiti R. Generalized lenticular atrophoderma of Pasini and Pierini. *Pediatr Dermatol* 2015; 32: 389–391. doi:10.1111/pde.12434

[13] Zulian F, Athreya BH, Laxer R et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 614–620. doi:10.1093/rheumatology/kei251

[14] Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW et al. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol* 2009; 145: 545–550. doi:10.1001/archdermatol.2009.79

[15] Marzano AV, Menni S, Parodi A et al. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 171–176

[16] Herrick AL, Ennis H, Bhushan M et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 213–218. doi:10.1002/acr.20070

[17] Chiang K-L, Chang K-P, Wong T-T et al. Linear scleroderma “en coup de sabre”: initial presentation as intractable partial seizures in a child. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 294–298. doi:10.1016/S1875-9572(09)60081-4

[18] Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 257–263. doi:10.1016/j.jaad.2006.10.959

[19] Orozco-Covarrubias L, Guzmán-Meza A, Ridaura-Sanz C et al. Scleroderma ‘en coup de sabre’ and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 361–366. doi:10.1046/j.1468-3083.2002.00442.x

[20] Jappe U, Hölzle E, Ring J. Parry-Romberg syndrome. Summary and new knowledge based on an unusual case. *Hautarzt*. 1996; 47: 599–603. doi:10.1007/s001050050475

[21] Lehman TJ. The Parry Romberg syndrome of progressive facial hemiatrophy and linear scleroderma en coup de sabre. Mistaken diagnosis or overlapping conditions? *J Rheumatol* 1992; 19: 844–845

[22] Bielsa I, Ariza A. Deep morphea. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 90–95. doi:10.1016/j.sder.2007.02.005

[23] Blaszczyk M, Krysicka-Janiger K, Jabłońska S. Primary atrophic profound linear scleroderma. Report of three cases. *Dermatology* 2000; 200: 63–66. doi:10.1159/000018321

- [24] Malandrini A, Dotti MT, Federico A. Selective ipsilateral neuromuscular involvement in a case of facial and somatic hemiatrophy. *Muscle Nerve* 1997; 20: 890–892. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199707)20:7<890:aid-mus16>3.0.co;2-w
- [25] Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 449–458. doi:10.1016/j.berh.2012.08.001
- [26] Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 606–613. doi:10.1097/01.bor.0000245727.40630.c3
- [27] Weibel L, Harper JL. Linear morphoea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol* 2008; 159: 175–181. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08647.x
- [28] Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S et al. The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. *J Rheumatol* 2009; 36: 2819–2829. doi:10.3899/jrheum.081284
- [29] Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Torok KS et al. Development and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 373–381. doi:10.1093/rheumatology/kep361
- [30] Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009 48iii14-8. doi:10.1093/rheumatology/kep108
- [31] Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K et al. Soluble CD4 and CD8 in serum from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 358–362. doi:10.1007/BF02507103
- [32] Kreuter A, Hyun J, Stücker M et al. 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: 440–447. doi:10.1016/j.jaad.2005.11.1063
- [33] Marrani E, Foeldvari I, Lopez JA et al. Comparing ultraviolet light A photo(chemo)therapy with Methotrexate protocol in childhood localized scleroderma: Evidence from systematic review and meta-analysis approach. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 495–503. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.03.003
- [34] Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1013–1020. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07497.x
- [35] Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 231–242. quiz 243-4. doi:10.1016/j.jaad.2010.05.046
- [36] Fett NM. Morphea: evidence-based recommendations for treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 135–141. doi:10.4103/0378-6323.93628
- [37] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747–1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
- [38] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202–205
- [39] Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Very early diagnosis of systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122: 18–23
- [40] Sticherling M. Systemic sclerosis-dermatological aspects. Part 1: Pathogenesis, epidemiology, clinical findings. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 705–718. quiz 716. doi:10.1111/j.1610-0387.2012.07999.x
- [41] Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol* 2018; 36: 459–474. doi:10.1016/j.cindermatol.2018.04.004
- [42] Alivernini S, De Santis M, Tolusso B et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 426–435. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.025
- [43] Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM et al. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 120–123. doi:10.1136/ard.2007.072686
- [44] Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 469–479. doi:10.1038/nrrheum.2012.96
- [45] Pakozdi A, Nihtyanova S, Moizadeh P et al. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol* 2011; 38: 2406–2409. doi:10.3899/jrheum.101248
- [46] Kucharz EJ, Kopeć-Mędrék M. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26: 875–880. doi:10.17219/acem/64334
- [47] Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2020; 19: 102458. doi:10.1016/j.autrev.2020.102458
- [48] Mierau R, Moizadeh P, Riemekasten G et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R172. doi:10.1186/ar3495
- [49] Trang G, Steele R, Baron M et al. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2012; 32: 645–653. doi:10.1007/s00296-010-1697-6
- [50] Ebata S, Yoshizaki A, Oba K et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Rheumatology* 2021; 3: e489–e497. doi:10.1016/S2665-9913(21)00107-7
- [51] Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708–719. doi:10.1016/S2213-2600(16)30152-7
- [52] Pope JE, Bellamy N, Seibold JR et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351–1358. doi:10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351:AID-ART227>3.0.CO;2-I
- [53] van den Hoogen F H, Boerbooms AM, Swaak AJ et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 364–372. doi:10.1093/rheumatology/35.4.364
- [54] Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909
- [55] Denton CP, Hughes M, Gak N et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1906–1910. doi:10.1093/rheumatology/kew224
- [56] Fabri M, Hunzelmann N. Differentialdiagnose der Sklerodermien und Pseudosklerodermien. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06311_supp.x
- [57] Distler O, MD., B. Highland K., et al. Nintedanib for systemic sclerosis – associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518–2528. doi:10.1056/NEJMoa1903076
- [58] Khanna, DineshLucero, Eleonora et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* Volume 8: 963–974. doi:10.1016/S2213-2600(20)30318-0