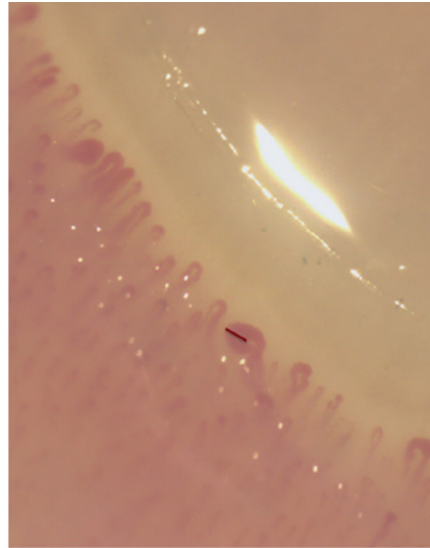




Raynaud-Syndrom



Erosion der Finger



Megakapillar des Nagelbetts



Lungenfibrose

## Systemische Sklerose

**Frühe Gefäßveränderungen, Entzündungen und eine fortschreitende Fibrose des Gewebes sind die Kennzeichen der systemischen Sklerose (SSc). Diese Gefäßveränderungen lassen sich im frühen Krankheitsverlauf durch Kapillaroskopie nachweisen, wodurch sich das primäre und das sekundäre Raynaud-Phänomen unterscheiden lassen (1).**

Endothelin-1 (ET-1), das im Früh- und Spätstadium der Krankheit übermäßig exprimiert wird, bindet an die Endothelinrezeptoren A und B und vermittelt die Gefäßpathologie. ET-1 bindet an ETA und vermittelt die Vasokonstriktion und Proliferation bei SSc, während es das gefässerweiternde ETB herunterreguliert. Zytokine und Chemokine lösen Entzündungen aus, und TGF- $\beta$  verursacht Entzündungen, vor allem aber Fibrose. Neben den Fibroblasten sind viele angeborene und adaptive Immunzellen an der Pathologie beteiligt, insbesondere plasmazytoide dendritische Zellen, Monozyten, CD4-Helfer-T-Zellen, Th17-Zellen und B-Zellen. Derzeitige genetische Daten über die Anfälligkeit für SSc zeigen eine Kopplung an den HLA-Komplex entsprechend den Subtypen (2).

Die Auswirkungen auf das Endothel und die Blutgefäßwände zeigen sich klinisch als sekundäres Raynaud-Phänomen als Reaktion auf Kälte, eine Folge der Gefäßverengung und mit häufiger überkompensatorischer Vasodilatation. **Anhaltende Durchblutungsstörungen, die als charakteristische avaskuläre Felder, Megakapillaren und träge Kapillardurchblutung an den Nagelfalzen** sichtbar werden, führen zu trophischen Veränderungen der Fingerspitzen und zum Verlust von Weichteilen und Knochen sowie zu «Rattenbiss»-Nekrosen.

In der Haut und im Weichteilgewebe äussert sich die Entzündung als Schwellung, während die **Fibrose zu einer Atrophie und Kontraktur führt.**

Die Bewegungseinschränkung der Haut kann die Öffnung des Mundes stark beeinträchtigen. Die Beteiligung der periartikulären Strukturen und Sehnen schränkt die Beweglichkeit der Gelenke ein. Auch die inneren Organe sind betroffen, wobei die interstitielle Lungenerkrankung und die Fibrose des Lungengewebes den Gasaustausch behindern, das Herz in seiner Kontraktions- und Relaxationsfähigkeit eingeschränkt ist und der Magen-Darm-Trakt Motilitätsprobleme und eine bakterielle Überwucherung aufweist. Die Entzündung beeinträchtigt die akzessorischen Drüsenfunktionen in der Haut und in den Schleimhäuten der Atemwege, des Magen-Darm-Trakts und des Urogenitaltrakts.

**Die limitierte und die diffuse Form der systemischen Sklerose werden anhand der klinischen Symptome und des Autoantikörperprofils unterschieden.** Bei beiden Formen kann eine Verkalkung der Haut und der Weichteile auffällig sein.

Bei der **limitierten Form (lcSS)** erstrecken sich die Hautveränderungen nicht proximal der Handgelenke, Spinnennävi sind häufig in der Haut des Gesichts und der Brustöffnung zu finden, in der Regel verbunden mit **einem langsamen Krankheitsverlauf**. Eine pulmonale arterielle Hypertonie (**PAH**) tritt in einer Minderheit der Fälle auf und ist oft schwierig zu behandeln. Das Vorliegen von Anti-Zentromer-Antikörpern ist mit lcSS von frühem Krankheitsstadium an assoziiert.

Bei der **diffusen Form (dcSS) ist die Haut grossflächig betroffen**, und die Lungenfibrose und die gastrointestinale Beteiligung sind ausgeprägt. Die **anti-Topoisomerase I (Scl 70)-Antikörper weisen auf die diffuse Form hin und sollten Anlass für eine pulmonale Untersuchung sein. Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper**, die ebenfalls spezifisch für SSc sind, werden mit einer schwereren, schnell fortschreitenden Erkrankung in Verbindung gebracht, insbesondere mit einer renalen hypertensiven Krise. Interessanterweise wurden Autoantikörper gegen die RPC1-Komponente der RNA-Polymerase III mit begleitenden Tumoren in Verbindung gebracht (3).

**Die Klassifizierungskriterien für SSc, die speziell zur Erkennung der frühen Erkrankung entwickelt wurden,**

basieren auf Hautverdickungen an Händen und Fingern, kapillaren Nagelfaltenveränderungen, Raynaud-Phänomen, Teleangiektasien und Antikörperprofilen, wobei klinische Merkmale für die Frühdiagnose zweckmässig sind (4).

#### Vorgeschlagene Autoantikörper-Analysen

**Antinukleäre Antikörper (Hep-2-Immunfluoreszenz)**  
1191.10; 45.0 Taxpunkten.

#### Einzelne Auto-Antikörper-Analyse

Anti-Topoisomerase I (Scl 70) (1172.00; 25.2 Taxpunkten)

Anti-Zentromer-Antikörper (ACA) 1106.00; 46.8 Taxpunkten) und

Anti-RNA-Polymerase III-Antikörper (1192.00; 46.8 Taxpunkten).

#### Multiparametrischer Test

1181.00; 1139.00; 1192.00 (2x); 1193.00 (4x): 260.8 Taxpunkten.

#### 2013 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für systemische Sklerose (4)

Item	Sub-item(s)	Weight/score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints ( <i>sufficient criterion</i> )	–	9
Skin thickening of the fingers ( <i>only count the higher score</i> )	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions ( <i>only count the higher score</i> )	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	–	2
Abnormal nailfold capillaries	–	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease ( <i>maximum score is 2</i> )	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	–	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) ( <i>maximum score is 3</i> )	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

\* These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in an SSc study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (e.g., nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

† The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of  $\geq 9$  are classified as having definite SSc.

Lausanne, Mai 2024

#### Autoren und verantwortliche Personen



Dr. med. Eric Dayer, PD  
FMH Innere Medizin  
FAMH Immunologie



Prof. Dr. med. Paul Hasler  
Medizinischer Berater bei MEDISYN SA

#### Referenzen:

- Koenig M. et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. A twenty-year prospective study and validation of proposed criteria for early systemic sclerosis *Arthritis and Rheum* 2008;58(12):3902-3912.
- Acosta-Herrera M. et al. Comprehensive analysis of the major histocompatibility complex in systemic sclerosis identifies differential HLA associations by clinical and serological subtypes. *Ann Rheum Dis* 2021;0,1-8. Doi:10.1136/annrheumdis-2021-219884
- Joseph C. et al. Cancer and Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Amer* 2020;46(3):551-555.
- van den Hoogen F. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.