

Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie

AWMF-Leitlinie Nr. 013/066 Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie

Alexander Kreuter, Thomas Krieg, Margitta Worm, Jörg Wenzel, Thilo Gambichler, Annegret Kuhn, Elisabeth Aberer, Karin Scharffetter-Kochanek, Nicolas Hunzelmann

Leiter der Expertenkommission und schriftführende Autoren:

Jun.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Alexander Kreuter, Dermatologische Klinik der Ruhr Universität Bochum
Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann, Universitäts-Hautklinik, Köln

Autorenremium:

Prof. Dr. Thomas Krieg, Universitäts-Hautklinik, Köln
Prof. Dr. Margitta Worm, Klinik für Dermatologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin
Priv.-Doz. Dr. Jörg Wenzel, Klinik für Dermatologie, Universität Bonn
Priv.-Doz. Dr. Thilo Gambichler, Dermatologische Klinik der Ruhr Universität Bochum
Prof. Dr. Annegret Kuhn, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster
Prof. Dr. Elisabeth Aberer, Universitäts-Hautklinik, Medizinische Universität, Graz
Prof. Dr. Karin Scharffetter-Kochanek, Klinik für Dermatologie der Universität Ulm

Zusammenfassung

Die zirkumskripte Sklerodermie ist eine seltene Autoimmunerkrankung mit primärem Hautbefall und möglicher Beteiligung hautnaher Strukturen wie Fettgewebe, Muskulatur, Faszie oder Knochen. In Abhängigkeit vom klinischen Subtyp reicht das Spektrum der Hautveränderungen von einzelnen umschriebenen Plaque-Läsionen bis zu schwersten generalisierten oder linearen Formen mit daraus resultierender Bewegungseinschränkung und dauerhafter Behinderung. In dieser deutschen S1-Leitlinie wird eine Klassifikation der zirkumskripten Sklerodermie vorgeschlagen, die Ausbreitung und Tiefe des fibrotischen Prozesses berücksichtigt und somit limitierte, generalisierte, lineare und tiefe Formen sowie deren dazugehörige Unterformen unterscheidet. Weiterhin werden in dieser Leitlinie Pathogenese, Differentialdiagnose und Besonderheiten der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter beschrieben und Empfehlungen zur histologischen, serologischen und apparativen Diagnostik bei der zirkumskripten Sklerodermie gemacht. Anhand der in der internationalen Literatur veröffentlichten topischen und systemischen Therapien sowie der Phototherapie zur zirkumskripten Sklerodermie wurde ein Behandlungsalgorithmus erstellt, der den Subtyp und die Ausbreitung der Erkrankung berücksichtigt.

Schlüsselwörter

Zirkumskripte Sklerodermie – Klassifikation – Morphea – Diagnostik – Therapie

Definition

Bei der zirkumskripten Sklerodermie handelt es sich um ein Spektrum von sklerotischen Erkrankungen der Haut mit je nach Subtyp und Lokalisation möglicher Beteiligung von hautnahen Strukturen wie Fettgewebe, Muskulatur, Gelenke und Knochen. Ein Befall innerer Organe wie z. B. Herz, Lunge, Niere oder Gastrointestinaltrakt tritt bei der zirkumskripten Sklerodermie ebenso wenig auf wie Übergänge in eine systemische Sklerodermie.

Epidemiologie und Klassifikation

Die Inzidenz der zirkumskripten Sklerodermie wird mit ca. 27 pro 1 Mio. Einwohner (Silman et al. 1988, Peterson et al. 1997) angegeben. Die zirkumskripte Sklerodermie tritt mit einer Häufigkeit von 2,6–6 zu 1 häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Silman et al. 1988). Das breite klinische Spektrum der zirkumskripten Sklerodermie führte zur Entwicklung einer Reihe verschiedener Klassifikationen (Jablonska 1975b,

Peterson et al. 1995). Für diese Leitlinie wird eine Klassifikation vorgeschlagen, die das Ausmaß, die Ausbreitung und die Tiefe des fibrotischen Prozesses berücksichtigt. Hieraus resultiert eine Einteilung in die vier Hauptformen „limitiert, generalisiert, linear und tief“ (Abbildung 1). Vorteil dieser einfachen Klassifikation ist der eindeutige Bezug zu den therapeutischen Empfehlungen dieser Leitlinie. Diese Einteilung reflektiert teilweise auch den unterschiedlichen klinischen

<p>Limitierte Form</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morphea (Plaque-Typ) • Morphea guttata (Sonderform der Morphea) • Atrophoderma Pierini-Pasini (Sonderform der Morphea) <p>Generalisierte Form</p> <ul style="list-style-type: none"> • generalisierte zirkumskripte Sklerodermie (Befall mindestens dreier anatomischer Areale) • disabling pansclerotic morphea (schwer verlaufende Sonderform) • eosinophile Faszitis (Sonderform mit führendem Befall der Faszie) <p>Lineare Form</p> <ul style="list-style-type: none"> • lineare zirkumskripte Sklerodermie (meist Befall der Extremitäten) • lineare zirkumskripte Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“ • progressive faciale Hemiatrophie (Synonym: Pary-Romberg-Syndrom) <p>Tiefe Form</p>
--

Abbildung 1: Vorschlag einer Klassifikation der zirkumskripten Sklerodermie.

Verlauf der einzelnen Untergruppen. So wird für die limitierte Variante eine Rückbildung bei ca. 50 % der Patienten nach ca. 2,5 Jahren beschrieben (Christianson et al. 1956, Peterson et al. 1997). Hingegen wird für die generalisierte, lineare und tiefe Form eine längere durchschnittliche Erkrankungsdauer mit ca. 5,5 Jahren beschrieben. Hierbei handelt es sich allerdings nur um Durchschnittswerte. Sekundäre Veränderungen wie Hyper-, Depigmentierung, Kontrakturen und atrophische Veränderungen zeigen in der Regel nur eine sehr geringe und langsame Rückbildungstendenz. Die Häufigkeitsmuster für die verschiedenen Subtypen sind altersabhängig. So tritt die lineare Form im Kindesalter deutlich häufiger auf (Zulian et al. 2006). Vorwiegend im Kindesalter wird im Verlauf oder sogar gleichzeitig ein Auftreten mehrerer Formen beobachtet, z. B. einer linearen Form in Kombination mit einer limitierten Form. Dies sollte entsprechend bei Beschreibung der Diagnose angegeben werden.

Limitierte Form der zirkumskripten Sklerodermie

Die häufigste Form der zirkumskripten Sklerodermie ist die Plaque-Form (Morphea), charakterisiert durch größer als 1 cm durchmessende Herde, die in der Regel mindestens an ein bis zwei Lokalisationen auftreten. Charakteristische Prädilektionsstellen sind der Rumpf, insbesondere die submammäre Region und der Übergang von der Hüftregion in die Inguinalregion. Die häufig ovalen Herde können in den frühen Phasen erythematös imponieren und werden dann zentral zunehmend hart, von weißlicher

Farbe, bzw. nehmen ein elfenbeinartiges Kolorit an. Aktive Herde sind durch einen den fibrosierenden Anteil umgebenden lilafarbenen Halo, den sogenannten „lilac ring“, charakterisiert. Im Krankheitsverlauf werden die sklerotischen Herde häufig wieder weicher, z. T. auch atrophisch, hypo- oder hyperpigmentiert. Abhängig von der Lokalisation der Fibrose geht die Erkrankung in dem betroffenen Areal auch mit dem Verlust von Haaren und Hautanhangsgebilden einher.

Die Guttata-Form der limitierten Sklerodermie (Morphea guttata) ist gekennzeichnet durch eine rumpfbetonte Aussaat von gelblich-weißlichen, oberflächlich glänzenden, sklerotischen kleinen Herden (< 1 cm mit Randbegrenzung bei klinischer Aktivität durch einen „lilac ring“). Initial können diese Herde ebenfalls zunächst nur als erythematöse Maculae imponieren. Bei der Atrophoderma Pierini-Pasini handelt es sich möglicherweise um eine frühe abortive Form der Guttata-Form. Das klinische Bild dieser Form, die sich häufig im Kindesalter manifestiert, ist charakterisiert durch symmetrisch am Rumpf auftretende, kleiner als 1 cm durchmessende, teils erythematöse Herde, die durch einen Verlust an Bindegewebe zu einer kahnartigen Einsenkung unter das Hautniveau führen können. Die Histologie entspricht hier den späten atrophischen Formen der zirkumskripten Sklerodermie (Kencka et al. 1995).

Generalisierte Form der zirkumskripten Sklerodermie

Diese Form liegt vor, wenn mindestens drei anatomische Lokalisationen betrof-

fen sind. Die häufigsten Lokalisationen sind der Rumpf, die Oberschenkel und die Lumbosakralregion. Die Plaques treten häufig symmetrisch auf und können zu größeren Arealen konfluieren. Häufig befinden sich die Plaques in verschiedenen Stadien der Erkrankung. Als besondere, sehr seltene Variante der generalisierten Form der zirkumskripten Sklerodermie ist die „disabling pansclerotic morphea“ einzuordnen. Hier handelt es sich um eine schwere Variante durch die Kombination von linearer und disseminierter zirkumskripten Sklerodermie mit großflächigem Hautbefall und nur geringer Regressionstendenz der Fibrose. Hieraus resultieren häufig schwere Kontrakturen und Wundheilungsstörungen mit schlecht heilenden, teils großflächigen Ulzera. Die eosinophile Faszitis (Shulman-Syndrom) wird von vielen Experten als eine Sonderform der zirkumskripten Sklerodermie angesehen und kann unserer Meinung nach am ehesten in das Spektrum der generalisierten Formen eingeordnet werden.

Lineare Form der zirkumskripten Sklerodermie

Die lineare zirkumskripte Sklerodermie ist charakterisiert durch lineare, bandförmige oder auch systematisiert auftretende Herde mit Verlauf in Längsrichtung. Diese können als milde verlaufende Formen vornehmlich mit Hyperpigmentierungen abheilen oder als derbe sklerosierende Streifen über Gelenke hinweg ziehen und dementsprechend zu Bewegungseinschränkungen führen. Begleitend kann in den betroffenen Hautbereichen auch eine darunter liegende Muskel- oder Knochenatrophie beobachtet werden. Die bekannteste lineare Form ist die sogenannte lineare zirkumskripte Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“, die sich frontoparietal meist paramedian von den Augenbrauen bis in die behaarte Kopfhaut hinein erstreckt und dort zu einer narbigen Alopezie führt. Nicht selten besteht eine Beteiligung des darunter liegenden ZNS.

Eine mit der linearen zirkumskripten Sklerodermie verwandte Erkrankung ist die sogenannte progressive faciale Hemiatrophie (Synonym: Hemiatrophia faciei oder Parry-Romberg-Syndrom). Diese Erkrankung ist charakterisiert durch eine primär atrophische Umwandlung des betroffenen subkutanen Gewebes, Muskels

und Knochens. Eine Fibrose wird nicht oder nur selten beobachtet. Diese Erkrankung beginnt häufig im Jugend- und Kindesalter im Kopfbereich (siehe Abschnitt „Besonderheiten im Kindesalter“) und betrifft dann zunehmend Wangenmuskulatur, Knochen und auch die Zunge (Sommer et al. 2006, Tollefson 2007). Dadurch entsteht eine zum Teil ausgeprägte Asymmetrie des Gesichtes. Relativ häufig wird das gleichzeitige Auftreten einer linearen zirkumskripten Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“ und der progressiven fazialen Hemiatrophie beschrieben mit einer Koinzidenz von bis zu 40 % (Jablonska 1975a). In der von den Autoren vorgeschlagenen Klassifikation wird sie daher auch unter den linearen Formen aufgelistet, obwohl bei reinem Befall extrakutaner Strukturen auch eine Einteilung als „tiefe Form“ möglich ist. Nicht selten wird eine Beteiligung des zentralen Nervensystems beobachtet (siehe Abschnitt „Apparative Diagnostik“). Antinukleäre Antikörper werden in dieser Unterform in bis zu 50 % der Patienten nachgewiesen.

Tiefe Form der zirkumskripten Sklerodermie

Die mit Abstand seltenste Variante der zirkumskripten Sklerodermie ist die tiefe Form (< 5 % der Fälle). Hier entwickelt sich der fibrotische Prozess vornehmlich in den tieferen Anteilen des Bindegewebes, d. h. dem Fettgewebe, der Faszie oder darunter liegenden Muskelstrukturen. Die typischen Läsionen manifestieren sich häufig symmetrisch, vornehmlich an den Extremitäten. Die tiefe Form der zirkumskripten Sklerodermie („deep morphea“) kann schon im Kindesalter auftreten und sich teilweise auch ohne eine vorangehende entzündliche Reaktion manifestieren.

Pathogenese

Bei allen unterschiedlichen Formen der zirkumskripten Sklerodermie kommt es zu einer chronisch fibrosierenden Bindegewebsreaktion. Frühe Veränderungen sind dabei ein sehr dichtes, vorwiegend lymphozytäres entzündliches Infiltrat der oberflächlichen, aber je nach Krankheitstyp auch der tiefen Gefäße. Bei einigen Formen, z. B. der eosinophilen Faszitis, geht die fibrosierende Reaktion von den Faszien aus. Gerade im Beginn dieser Erkrankung findet man häufig sowohl im peripheren Blut wie auch in den entzündlichen Infiltraten Eosinophile, Plasmazellen und Lymphozyten. Wie bei den systemischen Formen der Sklerodermie geht man davon aus, dass auch bei der zirkumskripten Sklerodermie durch die entzündlichen Infiltrate Zytokine freigesetzt werden, die dann zu einer Aktivierung von mesenchymalen Zellen führen. Auch hier werden im Wesentlichen Zytokine wie TGF- β (transforming growth factor-beta), PDGF (platelet-derived growth factor) sowie CTGF (connective tissue growth factor) verantwortlich gemacht (Jimenez et al. 1996, Leask and Abraham 2004). Unklar ist bis heute, ob diese Zytokine zu einer Aktivierung bereits vorhandener Fibroblasten im Bereich der Infiltrate führen, oder aber zur Differenzierung von mesenchymalen Vorläuferzellen aus dem Gewebe bzw. zu deren Zirkulation beitragen.

In späteren Phasen der Erkrankung werden die Entzündungszellen reduziert, es kommt zu einer massiven Ablagerung von Bindegewebsstrukturen, die auf elektronenmikroskopischer Ebene mit einer Veränderung des Fibrillendurchmessers der Kollagene sowie einer erhöhten Variationsbreite ihrer Dicke einhergehen (Brinckmann et al. 2001). Wahrscheinlich unterscheiden sich auch die Quervernetzungen dieser Kollagenmoleküle von denen der normalen Dermis. Die elastischen Fasern bleiben in der Regel erhalten. Histologisch fallen dann homogenisierte, verbreiterte Kollagenfaserbündel auf, die Adnexstrukturen werden eingemauert und verschwinden im Verlauf der Erkrankung fast gänzlich. Die Ähnlichkeit vieler dieser Veränderungen mit der chronischen, sklerodermiformen Graft-versus-Host-Reaktion hat eine Reihe von Arbeiten initiiert, die sich mit der Differenzierung von T-Zellen und insbesondere der Regulierung

des Th1- und Th2-Phänotyps beschäftigen. So wurde z. B. in mehreren In-vitro-Systemen beschrieben, dass das Th2-Zytokin Interleukin-4 Fibroblasten zur Produktion von vermehrtem Kollagen induzieren kann. Dieses Zytokin ist auch in der Lage, die Vermehrung der Eosinophilen in den initialen Stadien der Erkrankung zu erklären.

Weitere Arbeiten konzentrieren sich auf die molekularen Mechanismen, durch die die Fibroblasten aktiviert werden. Hierzu sind insbesondere maßgebliche Arbeiten zu der Bedeutung von TGF- β , die Regulation seiner Aktivität durch die Expression von TGF- β -Rezeptoren und seiner Signaltransduktionswege publiziert worden.

Zusammenfassend deutet vieles darauf hin, dass es nach einer initialen Aktivierung der mesenchymalen Zellen über einen autokrinen Mechanismus zu einer lang anhaltenden Induktion dieser Zellen kommt.

Während somit über die Kontrolle der entzündlichen Phase sowie über die molekularen Mechanismen, die bei der Ausbildung der fibroblastischen Reaktion beteiligt sind, bereits viele Informationen vorliegen, ist wenig über die initialen Auslöser der Erkrankung bekannt.

Auf Grund des klinischen Bildes wurde seit langer Zeit postuliert, dass zumindest bei einigen Formen der zirkumskripten Sklerodermie ein infektiöses Agens eine wesentliche Rolle spielen könnte. Von einer Reihe von Arbeitsgruppen wurden dabei Borrelien als Erreger favorisiert. Hierauf gründet sich wahrscheinlich auch die immer noch empfohlene initiale Therapie mit Penicillin. Allerdings ließen sich die anfänglichen Untersuchungen und der entsprechende Nachweis von *Borrelia burgdorferi* nicht verifizieren, so dass auch heute noch die die Krankheit auslösenden Mechanismen unklar sind (Wienecke et al. 1995). Wahrscheinlich handelt es sich um unterschiedliche Auslöser, auch um unterschiedliche Krankheitsbilder, die bei einer bestimmten genetischen Prädisposition zuerst zu einer immunologisch getriggerten entzündlichen Reaktion, dann zu einer gestörten Regulation des Bindegewebsstoffwechsels und der fibroblastischen Reaktion führen.

Laborparameter

Häufige serologische Auffälligkeiten

Im Gegensatz zur systemischen Sklerodermie, bei der oftmals hochspezifische Antikörper im Rahmen der diffusen (anti-Scl-70- oder anti-Topoisomerase-1-Antikörper) und limitierten (Anti-Centromer-Antikörper) Form der Erkrankung vorhanden sind, existieren keine charakteristischen serologischen Parameter bei der zirkumskripten Sklerodermie. Nach Meinung der Autoren sollte neben einem Basislabor (Differenzialblutbild, klinische Chemie) auch ein Speziallabor (inklusive antinukleäre Antikörper, bei Verdacht bzw. Ausschluss einer systemischen Sklerodermie auch anti-Scl-70- oder Anti-Centromer-Antikörper) erfolgen (Abbildung 2). Bei der limitierten und tiefen zirkumskripten Sklerodermie sind jedoch häufig keinerlei serologische Auffälligkeiten zu finden. Im Gegensatz dazu sind bei der linearen zirkumskripten Sklerodermie, insbesondere im Kindesalter und in der aktiven Krankheitsphase, häufig antinukleäre Antikörper, Anti-Histon-Antikörper, eine Hypergammaglobulinämie oder eine Eosinophilie nachweisbar. Nach Meinung der Autoren handelt es sich bei nachweisbaren Antikörpern im Rahmen zirkumskripten Sklerodermien um ein Epiphänomen bei unklarer pathogenetischer Relevanz. Bei Gelenkbeteiligung im Rahmen einer linearen zirkumskripten Sklerodermie der Extremitäten kann ein erhöhter Rheumafaktor nachweisbar sein und sollte bei klinischer Relevanz weiterführende Diagnostik der Gelenke nach sich ziehen (Vierra und Cunningham 1999, Zulian et al. 2006, Rosenberg et al. 1995, Sato et al. 1993). Für die eosinophile Faszitis sind in der aktiven Frühphase der Erkrankung eine Eosinophilie im peripheren Blut sowie eine zum Teil massiv erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit charakteristisch. Weiterhin kontrovers diskutiert wird die Bedeutung von *Borrelia burgdorferi* bei der zirkumskripten Sklerodermie. Nach Meinung der Autoren fehlt bisher ein fester Beweis für einen direkten pathogenetischen Zusammenhang von *Borrelia burgdorferi* und zirkumskripten Sklerodermie. Die routinemäßige Durchführung einer Borrelien-Serologie wird daher weiterhin kontrovers diskutiert.

Basislabor

- **Differenzialblutbild:** insbesondere wichtig bei linearen Formen und der eosinophilen Faszitis (Eosinophilie)
- **klinische Chemie:** Transaminasen (GOT, GPT), Cholestaseparameter (γ GT und AP), Laktatdehydrogenase (LDH), Kreatinin, Kreatinin kinase (CK, insbesondere bei Verdacht auf eine begleitende Myositis), BSG, CRP
- **Urin-Status**

Speziallabor

- **antinukleäre Antikörper:** oft erhöht bei linearen Formen der Extremitäten im Kindesalter, seltener bei generalisierten Formen
- **Screening auf extrahierbare nukleäre Antikörper:** bei Verdacht bzw. Ausschluss einer systemischen Sklerodermie auch anti-Scl-70- oder Anti-Centromer-Antikörper; Anti-Histon-Antikörper sind oft nachweisbar bei linearen Formen der Extremitäten im Kindesalter
- **Immunglobuline:** IgA, IgM, IgG (Hypergammaglobulinämie oft bei linearen Formen im Kindesalter)
- **Rheumafaktor:** oft erhöht bei linearen Formen der Extremitäten im Kindesalter

Abbildung 2: Basis- und Speziallabor bei der zirkumskripten Sklerodermie.

Zu den *limitierten* Subtypen mit ausschließlichem Hautbefall gehören der Plaque-Typ (klassische Morphea), die Morphea guttata und die Atrophodermia Pierini-Pasini. Zu den Subtypen mit extrakutanem Befall gehören die *lineare* zirkumskripte Sklerodermie mit den Unterformen lineare Sklerodermie von Typ „en coup de sabre“ und progressive faziale Hemiatrophie, die *generalisierten* Formen mit den Unterformen „disabling pansclerotic morphea“ und eosinophile Faszitis, sowie die *tiefe* Form („deep morphea“).

Serologische Verlaufparameter

Diverse Zytokine (z. B. Interleukin-2, 4, 6, 8) und lösliche Faktoren (z. B. CD23, CD30) wurden bei der zirkumskripten Sklerodermie in Abhängigkeit von Subtyp und Krankheitsaktivität beschrieben, haben sich jedoch im klinischen Alltag nicht zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. als Verlaufparameter etablieren können (Ihn et al. 1995, Ihn et al. 2000). Dies gilt ebenso für Prokollagen-III-Peptid (Hulshof et al. 2000). Somit kann bisher der Erfolg einer Therapie lediglich am klinischen Bild ausgemacht werden.

Empfehlung: Bei allen Formen der zirkumskripten Sklerodermie ist eine Blutabnahme zur Bestimmung von Routinelabor (Differenzialblutbild und klinische Chemie) und Auto-Antikörper-Profil sinnvoll. Bei den linearen Formen sollte im Kindesalter neben Routinelabor jedoch immer auch eine Bestimmung von Rheumafaktor und antinukleären Antikörpern erfolgen, da diese zum Teil mit der Krankheitsaktivität korrelieren.

Bei der eosinophilen Faszitis sollten immer ein Differenzialblutbild sowie die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit erfolgen. Bei allen Subtypen sollte eine Borrelien-Serologie erwogen werden, da Erstmanifestationen einer zirkumskripten Sklerodermie nach Borreliose auftreten können. Verlaufparameter zur Therapiebeurteilung existieren bisher nicht.

Histologie

Materialentnahme und Fixation

Bei der Entnahme einer diagnostischen Probe ist auf eine ausreichende Tiefe der Exzision zu achten, da die zirkumskripte Sklerodermie je nach klinischem Subtyp eine Ausdehnung bis in die Subkutis, ggf. auch noch mit Einschluss von Faszie und Muskel, zeigen kann. In der Regel ist eine Standardfixation des Gewebes in Formalin ausreichend.

Histologie der zirkumskripten Sklerodermie

Grundsätzlich kann bei der zirkumskripten Sklerodermie eine entzündliche (auch als Frühphase bezeichnet) von einer sklerotischen Phase (Spätphase) unterschieden werden. Die charakteristische Plaque-Läsion zeigt beispielsweise zentral eine Sklerose, wohingegen der „lilac-ring“ die entzündlichen Veränderungen der Frühphase widerspiegelt. Eine histologische Differenzierung der verschiedenen klinischen Subtypen, die über eine Klassifikation in Bezug auf die Tiefenausdehnung hinausgeht, ist nicht möglich. Zudem kann die zirkumskripte Sklerodermie ein zur systemischen Sklerodermie sehr ähnliches histologisches Bild zeigen und lässt sich somit mikroskopisch nicht eindeutig abgrenzen (Haustein 2003, McKee 2005).

Typischerweise werden in der Frühphase im Bereich der retikulären Dermis dichte perivaskuläre und periadnexielle entzündliche Infiltrate gesehen, die je nach Fall bis in die Subkutis nachweisbar sind. Diese werden von Lymphozyten dominiert, häufig finden sich auch Plasmazellen und Histiocyten, eosinophile Granulozyten können beigemischt sein. Das dermale Bindegewebe zeigt häufig etwas verdickte Kollagenfaserbündel mit Oberflächenparallelisierung sowie ein Ödem im oberen Korium.

In der Spätphase zeigt sich eine sklerosierte Dermis mit deutlicher Rarefizierung der Hautadnexa. Die ekkrinen Schweißdrüsen sind atroph und von neu gebildetem Kollagen „eingemauert“. Sie liegen aufgrund einer Verdickung des Koriums und der Einbeziehung des subkutanen Fettgewebes höher in der Dermis. Eine verdickte Wandstruktur kleiner Blutgefäße wird beobachtet. Die entzündlichen Infiltrate sind meist nur noch gering ausgeprägt, die Kollagenfasern liegen dicht gepackt und sind kräftig eosinophil.

Histologie der eosinophilen Fasziitis

In der frühen Phase der Erkrankung sind charakteristischer Weise dichte interstitielle Entzündungsinfiltrate von Monozyten, Plasmazellen und Eosinophilen vorhanden. Diese Infiltrate können vom tiefen Korium über das subkutane Fettgewebe bis in die Faszie und die darunter liegende Muskulatur ziehen. Die Entzündungsreaktion führt zu einer deutlichen Verbreiterung der Faszie. Ähnlich wie oben beschrieben zeigt die Spätphase wenig entzündliches Infiltrat und eine zellarme Fibrose mit führendem Befall der Faszie. Eosinophile Granulozyten sind im Spätstadium wenig bis gar nicht vorhanden.

Empfehlung: Insbesondere bei nicht eindeutigen klinischen Befunden sollte eine Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose erfolgen. Eine Standardfixierung ist ausreichend. Bei der tiefen, generalisierten und linearen Form ist aufgrund der Beteiligung tiefer liegender Strukturen eine Exzisionsbiopsie unter Mitnahme von Subkutis und Fettgewebe notwendig. Bei der eosinophilen Fasziitis ist eine tiefe Exzision mit Biopsie der Faszie indiziert.

Apparative Diagnostik

Radiologische

Untersuchungstechniken

Da bei linearen Formen der zirkumskripten Sklerodermie, z. B. dem Subtyp „en coup de sabre“ und der nahe verwandten progressiven fazialen Hemiatrophie, gehäuft neurologische Symptome wie Migräne und Epilepsie beobachtet werden, eignen sich insbesondere MRT-Untersuchungen des Schädels zum Nachweis eines entsprechenden zentralnervösen Korrelats (Horger et al. 2008, Blaszczyk et al. 2003, Gambichler et al. 2001, Sommer et al. 2006, Appenzeller et al. 2004). Subkortikale Verkalkungen und Hirnatrophie wurden häufig beschrieben. Oft sind die Patienten aber trotz vorliegender zentralnervöser Abnormalitäten klinisch völlig asymptomatisch. Darüber hinaus sind MRT- und CT-Untersuchungen auch zur Operationsplanung (z. B. bei dem Subtyp „en coup de sabre“) oder zur Abklärung von muskulären und ossären Manifestationen notwendig (Gambichler et al. 2001, Sommer et al. 2006).

Apparative Techniken zur Verlaufsbeurteilung

20-MHz-Sonographie Bei der zirkumskripten Sklerodermie sind bisher vorwiegend Ultraschalltechniken im Frequenzbereich von 10–25 MHz eingesetzt worden; am besten scheint aber die Studienlage für die 20-MHz-Sonographie zu sein (Bendeck and Jacobe 2007). Bei einer axialen Auflösung von etwa 80 µm und einer lateralen Auflösung von circa 200 µm kann die Haut mit Hilfe der 20-MHz-Sonographie bis zu einer Eindringtiefe von maximal 1 cm untersucht werden (z. B. DUB-USB, Taberna pro medicum, Lüneburg). Höhere Mittelfrequenzen z. B. im Bereich von 100 MHz bieten eine deutlich höhere Auflösung, wobei die Eindringtiefe nur noch bei etwa 1,5 mm liegt. Bei der 20-MHz-Sonographie sieht man sowohl im entzündlichen Stadium einer zirkumskripten Sklerodermie als auch in der frühen Verlaufsphase der systemischen Sklerodermie ein im Vergleich zur normalen Haut verbreitertes und echovermindertes Korium. Bei Zunahme der Sklerose und Abnahme der Entzündungsinfiltrate und des Ödems kommt es in der Regel zu einem Anstieg der Echogenität (Akesson et al. 2004, Li et al. 2007, Hoffmann et al. 1991). Das

hohe Maß an Validität, Reliabilität und Reproduzierbarkeit der 20-MHz-Sonographie bei der Evaluation sklerotischer Hauterkrankungen wurde in mehreren Studien belegt. Ebenso konnte eine enge Korrelation mit anderen Untersuchungsmethoden („rodan skin score“, Xerodiagraphie) bei der zirkumskripten Sklerodermie beobachtet werden (Bendeck and Jacobe 2007). In zahlreichen Therapiestudien konnte gezeigt werden, dass anhand der 20-MHz-Sonographie Veränderungen der korialen Hautdicke und Echogenität akkurat gemessen werden können (Kreuter et al. 2005, Kreuter et al. 2006, Grundmann-Kollmann et al. 2000, Kerscher et al. 1998, Seidenari et al. 1995). Somit stellt die 20-MHz-Sonographie eine gut evaluierte Methode dar, mit der verschiedene Parameter, wie z. B. die koriale Hautdicke und Echogenität bei sklerotischen Hauterkrankungen, objektiv und reproduzierbar gemessen werden können.

Elastometrie Durch die bei der zirkumskripten Sklerodermie vorherrschende Gewebefibrosierung werden die mechanischen Eigenschaften der Haut, wie z. B. die Elastizität, signifikant beeinflusst. Ein beschriebenes Verfahren zur Quantifizierung der Hautelastizität beruht auf der Verwendung einer Vakuumpumpe (z. B. Cutometer SEM 474, Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln), die senkrecht zur Hautoberfläche aufgesetzt wird. Bei sklerotischen Läsionen wird die Verformung der Haut üblicherweise in einem 8 mm durchmessenden Testareal gemessen. Die resultierende Deformationskurve wird charakterisiert durch einen elastischen, einen viskoelastischen und einen viskosen Bereich. Die Elastometrie scheint ein reproduzierbares Verfahren zur Quantifizierung der Elastizität von sklerotischen Hautveränderungen zu sein, wenngleich die Studienlage nicht so umfangreich wie bei der 20-MHz-Sonographie ist (Morita et al. 2000, Enomoto et al. 1996, de Rie et al. 2003).

Thermographie und Laser-Doppler-Flowmetrie Entzündliche Läsionen, wie sie bei der aktiven zirkumskripten Sklerodermie gefunden werden, gehen mit Veränderungen der Mikrozirkulation einher und können indirekt mittels thermographischer Verfahren dargestellt werden. Die Infrarotthermographie wird zur Messung der Hautoberflächentemperatur verwen-

Frühe entzündliche Phase der limitierten zirkumskripten Sklerodermie (Morphea)

- Lichen sclerosus
- Erythema chronicum migrans
- kutane Mastozytose
- Granuloma anulare
- Bestrahlungsdermatitis
- Mycosis fungoides
- Arzneimittelreaktionen

Spätes Stadium der limitierten zirkumskripten Sklerodermie (Morphea) mit führender Hyperpigmentierung

- postinflammatorische Hyperpigmentierung
- Lichen planus actinicus
- Café-au-Lait-Flecken

Spätes Stadium der limitierten zirkumskripten Sklerodermie (Morphea) mit führender Atrophie

- Acrodermatitis chronica atrophicans
- Lipodystrophie
- Lichen sclerosus
- Narbe

Spätes Stadium der limitierten zirkumskripten Sklerodermie (Morphea) mit führender Sklerose

- Necrobiosis lipoidica
- prätibiales Myxödem

Generalisierte zirkumskripte Sklerodermie

- systemische Sklerodermie
- Pseudosklerodermien
- Scleroderma adultorum Buschke
- Skleromyxödem
- sklerodermieforme Graft-versus-Host-Disease
- nephrogene systemische Fibrose

Lineare zirkumskripte Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“

- Pannikulitiden
- progressive partielle Lipodystrophie
- fokale dermale Hypoplasie
- Steroidatrophie
- Lupus erythematodes profundus

Abbildung 3: Differenzialdiagnose der zirkumskripten Sklerodermie.

det. Mit dieser Methode ist es möglich, absolute Temperaturwerte punktuell, gemittelt über eine ganze Fläche, oder auch Temperaturverteilungen zu bestimmen. Anhand von Temperaturdifferenzen zwischen befallenen und unbefallenen Hautarealen lassen sich indirekt Aussagen über die Mikrozirkulation und somit zur Entzündungsaktivität machen. Die Infrarotthermographie ist eine validierte und reproduzierbare Methode zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität der zirkumskripten Sklerodermie (Birdi et al. 1992, Martini et al. 2002, Weibel et al. 2006). Die Sensitivitätsrate für die Erkennung der Krankheitsaktivität liegt bei der Infrarotthermographie zwischen 0,79 und 0,92 (Martini et al. 2002). In älteren oder ausgebrannten Läsionen steigt paradoxerweise die Rate an falschnegativen Befunden. Deshalb sollte die Methode nicht bei ausgeprägter Atrophie der Dermis und Subkutis angewendet werden. Ein neueres Verfahren ist die Laser-Doppler-Flowmetrie, wobei die

Haut mit monochromatischem Laserlicht bestrahlt wird. Durch die sich bewegenden Erythrozyten in den Gefäßen des Gewebes kommt es zum Doppler-Effekt (Weibel et al. 2007). Größere prospektive Studien bei sklerotischen Hauterkrankungen stehen noch aus.

Empfehlung: Bei der linearen zirkumskripten Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“ und der progressiven fazialen Hemiatrophie sollte bei neurologischer Symptomatik und Verdacht auf ZNS-Beteiligung ein MRT des Schädels erfolgen. Als valide Technik zur Verlaufsbeurteilung der zirkumskripten Sklerodermie hat sich insbesondere die 20-MHz-Sonographie erwiesen. Die Elastometrie, Thermographie und Laser-Doppler-Flowmetrie können ebenfalls zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden.

Differenzialdiagnose – Abgrenzung zu anderen fibrotischen Erkrankungen

Die Differenzialdiagnosen der zirkumskripten Sklerodermie sind vielseitig, da insbesondere in den verschiedenen Phasen der Erkrankung bzw. aufgrund der verschiedenen klinischen Ausprägungen unterschiedliche Differenzialdiagnosen in Betracht zu ziehen sind (Chung et al. 2006). In der frühen inflammatorischen Phase der limitierten Form vom Plaque-Typ (Morphea), die mit einer fleckförmigen, sich langsam ausdehnenden, mäßigen entzündlichen Rötung beginnt, sind z. B. das frühe Stadium eines extragenitalen Lichen sclerosus, ein Erythema chronicum migrans, eine kutane Mastozytose, ein Granuloma anulare, eine Bestrahlungsdermatitis, eine Mycosis fungoides sowie auch Arzneimittelreaktionen differenzialdiagnostisch zu erwägen. Bei Pigmentierung der Morphea umfassen die Differenzialdiagnosen z. B. auch eine postinflammatorische Hyperpigmentierung, einen Lichen planus actinicus sowie Café-au-Lait-Flecken.

Nach längerem Bestand der Morphea kann sich unter Verlust von Haaren und Talgdrüsen eine Atrophie ausbilden, so dass neben einer Acrodermatitis chronica atrophicans auch eine Lipodystrophie, ein Lichen sclerosus und eine Narbe als Differenzialdiagnosen aufzuführen sind. Weiterhin sollten in der späten sklerotischen Phase der Morphea am Unterschenkel auch eine Necrobiosis lipoidica und ein prätibiales Myxödem in Betracht gezogen werden.

Die Differenzialdiagnosen bei der generalisierten zirkumskripten Sklerodermie umfassen z. B. folgende Krankheitsbilder: systemische Sklerodermie, Pseudo-sklerodermien, Scleroderma adultorum Buschke, Skleromyxödem, sklerodermieformige GvHD (graft-versus-host disease), nephrogene systemische Fibrose.

Differenzialdiagnosen der linearen zirkumskripten Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“ oder der progressiven fazialen Hemiatrophie sind u. a. Pannikulitiden, eine progressive partielle Lipodystrophie, eine fokale dermale Hypoplasie, eine Steroidatrophie und ein Lupus erythematoses profundus. Eine Übersicht über alle relevanten Differenzialdiagnosen ist in Abbildung 3 dargestellt.

Besonderheiten im Kindesalter

Während die limitierte Form der zirkumskripten Sklerodermie hauptsächlich im Erwachsenenalter auftritt, überwiegen lineare Formen im Kindesalter. Als Entstehungsursachen werden Traumata, Infektionen, genetische Faktoren und embryonale Entwicklungsstörungen vermutet. Jüngste Untersuchungen an 65 Kindern zeigten, dass die lineare zirkumskripte Sklerodermie scheinbar bevorzugt entlang der Blaschko-Linien auftritt und somit eine Mosaikkonstellation von embryonalen Zellverbänden vorliegen könnte (Weibel and Harper 2006).

In der bisher größten Untersuchung an insgesamt 750 Kindern konnte gezeigt werden, dass die lineare Form an den Extremitäten mit 65 % am häufigsten vorkommt, gefolgt von der limitierten Form (Plaque-Typ) mit 26 %, der generalisierten Form mit 7 % und der tiefen Form mit 2 %. 23 % der Patienten hatten eine zirkumskripte Sklerodermie im Bereich des Kopfes (lineare zirkumskripte Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“ und die progressive faziale Hemiatrophie). In 12 % der Fälle bestand eine positive Familienanamnese bezüglich rheumatischer und autoimmunologischer Erkrankungen (Zulian et al. 2006). Sehr ähnliche Resultate zeigten sich in einer Auswertung von insgesamt 552 Kindern mit zirkumskripten und systemischer Sklerodermie (Blaszczyk M et al. 1996). Damit ist die lineare Form der zirkumskripten Sklerodermie klar die häufigste Form im Kindesalter. Die Koexistenz verschiedener Subtypen ist im Kindesalter nicht selten (siehe Abschnitt Epidemiologie und Klassifikation).

Generell ist die juvenile lineare zirkumskripte Sklerodermie an den Extremitäten durch einen schwereren Verlauf als bei Erwachsenen gekennzeichnet und kann zu beträchtlicher Haut- und Muskelatrophie, Kontrakturen, Extremitätenverkürzungen und Umfangsminderungen führen. Daraus resultieren oftmals erhebliche funktionelle, kosmetische und auch psychische Einschränkungen bei den betroffenen Patienten. Bei 30–50 % der Patienten finden sich osteoartikuläre Komplikationen wie Arthralgien und Arthritiden der betroffenen Extremität (Marzano et al. 2003, Uziel et al. 1994, Zulian et al. 2005).

Die lineare zirkumskripte Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“ und die pro-

gressive faziale Hemiatrophie treten fast ausschließlich im frühen Kindesalter auf. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Krankheitsspektrum mit teilweise überlappenden Verläufen. Im Gegensatz zu den anderen Subtypen der zirkumskripten Sklerodermie ist der Verlauf langsam schleichend, und die aktive Phase der Erkrankung ist in der Regel deutlich länger (siehe Abschnitt Epidemiologie und Klassifikation). Neurologische Symptome sind häufig und können in Form von epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen, Verhaltensstörungen und Lernschwächen auftreten (Tollefson and Witman 2007, Holland et al. 2006, Stone 2003). In Hirnbiopsien wurden ipsilaterale Glioseareale und perivaskuläre Entzündungsinfiltrate gefunden (Ruiz-Sandoval et al. 2003). Je nach Ausmaß und Schwere kann sich der Befall auch auf die Wange, Nase und Oberlippen erstrecken und auch andere Gesichtsbereiche wie die Kinnregion befallen. Ophthalmologische Veränderungen sind vielfältig und können mit einer Uveitis, einer Augenmuskeldysfunktion, einem Verlust der Augenbrauen oder Veränderungen der Augenlider einhergehen (Zannin et al. 2007).

Die „disabling pansclerotic morphea“, eine sehr seltene Sonderform der generalisierten zirkumskripten Sklerodermie, manifestiert sich meist vor dem 14. Lebensjahr und zeichnet sich durch einen rapiden Krankheitsverlauf mit obligatem Befall extrakutaner Strukturen (subkutanes Fettgewebe, Muskeln und Knochen) aus. Oft kommt es zu schwerer Wachstumsretardierung und Kachexie.

Die limitierte Form (meist Plaque-Typ), die tiefe Form („deep morphea“) und die eosinophile Faszitis verlaufen ähnlich wie bei Erwachsenen und können ebenso mit anderen Formen der lokalisierten Sklerodermie assoziiert sein.

Besonderheiten in Serologie und Diagnostik der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter

Wie bereits im Abschnitt „Laborparameter“ beschrieben, sind bei der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter oftmals serologische Veränderungen nachweisbar. Bei der generalisierten Form kann im aktiven Stadium eine Eosinophilie, wie es für die aktive eosinophile Faszitis typisch ist, vorliegen. Die häufigsten Auffälligkeiten im Labor zeigen sich bei den linearen Formen. In



Abbildung 4: Behandlungsvorschlag zur Therapie der zirkumskripten Sklerodermie in Abhängigkeit vom klinischen Subtyp und Befall.

der aktiven Phase der Erkrankung können ein erhöhter Rheumafaktor, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und eine Hypergammaglobulinämie (erhöhtes IgA und IgM bei aktiver Erkrankung und erhöhtes IgG bei schwerer Erkrankung mit Kontrakturen) vorliegen. Antinukleäre Antikörper zeigen bei den linearen Formen oftmals ein homogenes Muster. Extrahierbare nukleäre Antikörper sind in der Regel nicht nachweisbar.

Da bei der linearen zirkumskripten Sklerodermie der Extremitäten häufig eine Gelenkbeteiligung vorliegt, sollte bei entsprechender Anamnese eine weiterführende radiologische Diagnostik (Röntgen, ggf. Knochenszintigraphie) erfolgen. Bei neurologischer/ophthalmologischer Symptomatik im Rahmen der zirkumskripten Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“ und der progressiven fazialen Hemiatrophie sollte ein MRT erfolgen (siehe Abschnitt „apparative Diagnostik“).

In einer multinationalen Studie wurde über Organbefall (Lunge: 2,6 %, Herz: 1 %, Niere: 1 %) bei 750 Patienten mit juveniler zirkumskripten Sklerodermie berichtet (Zulian et al. 2006). Die Autoren dieser Leitlinie haben bisher in keinem Fall oben beschriebene Organbeteiligungen beobachtet, so dass eine routinemäßige apparative Durchuntersuchung (wie bei der systemischen Sklerodermie) bei der juvenilen zirkumskripten Sklerodermie nach Meinung der Autoren nicht notwendig ist.

Besonderheiten in der Therapie der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter

Nach Meinung der Autoren sollte bei aktiven linearen Formen im Kindesalter eine potente Systemtherapie zum frühestmöglichen Zeitpunkt eingeleitet werden, um mögliche Spätschäden (Kontrakturen, Extremitätenfehlstellungen usw.) zu vermeiden. Wie auch im Erwachsenenalter sollte dem Subtyp und Befallsmuster entsprechend behandelt werden (Abbildung 4). Dabei ist es wichtig, dass begleitend eine Physiotherapie (Krankengymnastik, manuelle Lymphdrainage, siehe Abschnitt „Therapie“) erfolgt. Orthopädische Interventionen (z. B. operative Korrekturen wie Achillessehnenverlängerung oder die Epiphysiodese am gesunden Bein zum Angleichen einer Beinlängendifferenz) sollten nur im länger bestehenden inaktiven Stadium der Erkrankung vorgenommen werden (Uziel et al. 1994). Gleiches gilt für kosmetisch-ästhetische Eingriffe bei der linearen zirkumskripten Sklerodermie vom Subtyp „en coup de sabre“ und bei der progressiven fazialen Hemiatrophie.

Therapie der zirkumskripten Sklerodermie

Eine kausale Therapie der zirkumskripten Sklerodermie besteht (bisher) nicht, es existieren jedoch effektive Behandlungsansätze insbesondere in der aktiven Phase der Erkrankung. Da die einzelnen Subtypen der zirkumskripten Sklerodermie unterschiedliche Gewebekompartimente betreffen, wurde von den Autoren ein Behandlungsvorschlag in Abhängigkeit der vorbestehenden Ausdehnung, der Schwere der Erkrankung und des Subtyps erstellt (Abbildung 4). Dies ist insbesondere wichtig, da bestimmte Formen des Plaque-Typs der zirkumskripten Sklerodermie oftmals keine subjektiven Beschwerden verursachen und lediglich kosmetisch stören, im Gegensatz dazu jedoch ausgeprägte Formen der linearen zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter zu schwerer und anhaltender physischer und psychischer Beeinträchtigung führen können und daher in der frühen Phase systemisch behandelt werden sollten.

Im Folgenden werden die bisher veröffentlichten Therapieansätze der zirkumskripten Sklerodermie beschrieben und bewertet. Daraus resultierend erfolgte die Erstellung des oben genannten Behandlungskonzeptes (Abbildung 4). Zur Beurteilung des Therapieansprechens sollte bedacht werden, dass die Reduktion der Sklerose in den meisten Fällen frühestens nach 8 bis 12 Wochen eintritt.

Topische Therapie

Topische / intraläsional-applizierte Glukokortikosteroide

Bisher existieren keine Studien zur Effektivität topischer Steroide bei der zirkumskripten Sklerodermie. Insbesondere in der aktiven Phase oberflächlich lokalisierter Subtypen, z. B. der Morphea, sind topische Steroide wirksam. In der Regel sollte über eine Zeitspanne von bis zu drei Monaten mit mittel- bis hochpotenten topischen Steroiden einmal täglich behandelt werden. Intraläsionale Steroidapplikationen werden meist nur bei dem seltenen linearen Subtyp „en coup de sabre“ im aktiven Randbereich durchgeführt. Am häufigsten wird Triamcinolonacetamid 10–40 mg pur oder mit Lidocain 1 : 2 bis 1 : 4 verdünnt injiziert. Auf eine streng intraläsionale Applikation ist zu achten. Auch zu diesem oft angewendeten Behandlungsansatz sind

keine Studien in der internationalen Literatur vorhanden.

Topisches Calcipotriol

Bisher existieren zwei Therapiestudien zum erfolgreichen Einsatz von topischem Calcipotriol 0,005 % bei der zirkumskripten Sklerodermie, wobei in einer Studie Calcipotriol 0,005 % mit Low-Dose-UVA1-Phototherapie kombiniert wurde (Cunningham et al. 1998, Kreuter et al. 2001). In beiden Studien wurde zweimal täglich behandelt, wobei in der Monotherapie-Studie Calcipotriol 0,005 % okklusiv appliziert wurde. Nach Meinung der Autoren ist Calcipotriol 0,005 % insbesondere bei oberflächlichen Formen der zirkumskripten Sklerodermie vom Plaque-Typ geeignet, wobei mindestens über einen Zeitraum von drei Monaten zweimal täglich möglichst unter Okklusion behandelt werden sollte.

Topische Calcineurin-Inhibitoren

Eine kleine Pilotstudie und mehrere Fallberichte beschreiben den erfolgreichen Einsatz von Tacrolimus 0,1 % unter Okklusion bei der Morphea (Mancuso and Berdondini 2005). Sowohl ein Rückgang des Erythems als auch eine Reduktion der Sklerose konnte bei allen Patienten nach drei Monaten Therapiedauer beobachtet werden. Studien zum Einsatz von Pimecrolimus bei der zirkumskripten Sklerodermie sind bis dato noch nicht durchgeführt bzw. publiziert worden. Obwohl es sich beim Einsatz topischer Calcineurin-Inhibitoren bei der zirkumskripten Sklerodermie nach Meinung der Autoren um einen interessanten und Erfolg versprechenden Therapieansatz handelt, ist die Effektivität dieser Therapie im klinischen Alltag noch nicht hinreichend gesichert.

Imiquimod

Imiquimod, ein topischer „immune response modifier“, führt über eine Induktion von Interferon- γ zur Hemmung von TGF- β und entfaltet somit antifibrotische Effekte. Dies ist die Rationale zum Einsatz von Imiquimod bei der zirkumskripten Sklerodermie, wobei bisher ähnlich wie bei den topischen Calcineurin-Inhibitoren nur eine kleine Fallserie und wenige Fallberichte existieren (Dytoc et al. 2005). Nach 3–6 Monaten Therapie wurde eine deutliche Verbesserung von Dyspigmentierung, Sklerose

und Erythem beschrieben. Eigene Erfahrungen der Autoren sind weniger positiv, so dass der Einsatz von Imiquimod aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht zur Therapie der zirkumskripten Sklerodermie empfohlen werden kann.

Intraläsionales Interferon- γ

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von intraläsionalem Interferon- γ bei der zirkumskripten Sklerodermie untersucht (Hunzelmann et al. 1997). Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Therapieeffekt im Vergleich zum Plazeboarm, so dass der Einsatz von intraläsionalem Interferon- γ nicht zur Behandlung der zirkumskripten Sklerodermie empfohlen werden kann.

Systemische Therapie

Systemische Glukokortikosteroide

Die Effektivität systemischer Steroide in der akuten Phase der Erkrankung wurde in mehreren Studien sowohl als Mono- und Kombinationstherapie beschrieben. Dabei erfolgte ihr Einsatz nur in schwereren Fällen, d. h. bei progredienter generalisierter oder linearer zirkumskripten Sklerodermie einschließlich des Subtyps „en coup de sabre“. Eine Studie zur oralen Steroid-Monotherapie bei überwiegend Erwachsenen zeigte über eine Behandlungsphase von durchschnittlich 18 Monaten (Dosierung: 0,5–1,0 mg/kg KG täglich) bei fast allen Patienten eine deutliche Besserung der Hautveränderungen (Joly et al. 1994). In einem Drittel der Patienten traten Rezidive nach Beendigung der Steroidtherapie auf. In der Regel spricht die eosinophile Fasziitis sehr gut auf Steroide an, und in einem Großteil der Patienten mit diesem Subtyp ist eine alleinige Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden ausreichend (Michet et al. 1981). Weitere Studien zum Einsatz systemischer Steroide bei zirkumskripten Sklerodermie erfolgten in Kombination mit Methotrexat (siehe folgender Abschnitt). Nach Meinung der Autoren sollten daher systemische Steroide in der frühen akuten Phase schwerer Formen der zirkumskripten Sklerodermie eingesetzt werden.

Methotrexat

Sowohl bei Erwachsenen mit großflächiger Morphea (15 mg oral/Woche) als auch bei Kindern mit linearer zirkumskripten Sklerodermie (0,3–0,6 mg/kg

KG subkutan/Woche) zeigten sich deutliche Therapieerfolge in nicht kontrollierten Studien (Seyger et al. 1998, Fitch et al. 2006). In den letzten Jahren wurde sowohl in prospektiven Pilotstudien bei Erwachsenen als auch in größeren retrospektiven Studien bei Kindern über Methotrexat-Steroid-Kombinationstherapien berichtet, die die schnelle antiinflammatorische Wirkung der Steroide mit der antifibrotischen Wirkung von Methotrexat kombinieren (Uziel et al. 2000, Weibel et al. 2006). Zur Reduzierung der klassischen Nebenwirkungen einer steroidalen Langzeittherapie wurden auch hochdosierte Pulstherapien (1 000 mg Methylprednisolon über drei Tage monatlich) wie beim Pemphigus vulgaris eingesetzt (Kreuter et al. 2005). Nach Meinung der Autoren stellt insbesondere diese Methotrexat-Steroid-Kombinationstherapie eine effektive Therapieform dar, die insbesondere bei generalisierten Formen und bei der aktiven linearen zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter eingesetzt werden sollte.

Calcitriol

In einer der wenigen doppelblinden, plazebokontrollierten Studien zur zirkumskripten Sklerodermie konnte gezeigt werden, dass eine 9-monatige Therapie mit oralem Calcitriol (0,75 μ g/Tag für 6 Monate, anschließend 1,25 μ g/Tag für 3 Monate) keine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Plazebo bewirkt (Hulshof et al. 2000). Nach Meinung der Autoren kann daher orales Calcitriol nicht zur Therapie der zirkumskripten Sklerodermie empfohlen werden.

D-Penicillamin

D-Penicillamin wurde über Jahrzehnte zur Therapie der systemischen Sklerodermie eingesetzt und wird in einigen Zentren weiterhin gegeben. Nachdem jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Hochdosis- (750–1 000 mg täglich) und Niedrigdosis- (125 mg täglich) bei der systemischen Sklerodermie gezeigt werden konnten, bestehen erhebliche Zweifel an der Wirksamkeit von D-Penicillamin bei Sklerodermie. Ebenso bedenklich ist das Nebenwirkungsprofil von D-Penicillamin (Knochenmarksuppression, allergische Reaktionen, nephrotisches Syndrom, Induktionen von anderen Autoimmunerkrankungen), wobei in bis zu 50 % der

behandelten Patienten Nebenwirkungen auftreten. In kleineren Fallserien wurde über Therapieerfolge unter D-Penicillamin (2–5 mg/kg KG täglich) bei der zirkumskripten Sklerodermie berichtet, kontrollierte Studien existieren jedoch nicht (Falanga and Medsger 1990). Es wurde jedoch auch über das Neuaufreten einer zirkumskripten Sklerodermie unter D-Penicillamin berichtet. Zusammenfassend kann daher D-Penicillamin von den Autoren aufgrund der fraglichen Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils nicht zur Therapie der zirkumskripten Sklerodermie empfohlen werden.

Penicillin

Da sich eine zirkumskripte Sklerodermie nach Borrelien-Infektionen manifestieren kann, wird seit Jahrzehnten Penicillin (i.v. 14–21 Tage) und z. T. auch Ceftriaxon (i.v.) zu deren Therapie eingesetzt. Obwohl Penicillin antiinflammatorisch wirkt, konnten bisher keine direkten antifibrotischen Effekte gezeigt werden. Nach Erfahrung der Autoren ist die Wirksamkeit von Penicillin trotz einer Reihe von positiven Fallberichten und breiter Anwendung bei der zirkumskripten Sklerodermie bisher nicht belegt.

Verschiedenes

In Fallberichten wurde über den erfolgreichen Einsatz von Ciclosporin A, Azathioprin, Chloroquin und Hydroxychloroquin, Phenytoin, Colchicin, Retinoiden, extrakorporaler Photopherese, Plasmapherese, intravenösen Immunglobulinen und anderen Therapieansätzen berichtet. Dabei handelt es sich um Behandlungsverfahren, die nur nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall eingesetzt werden können.

Phototherapie

Die Therapie mit ultravioletten (UV) Strahlen gehört zu den effektivsten Behandlungsmodalitäten sklerotischer Hauterkrankungen (Breuckmann et al. 2004, Sunderkotter et al. 2006, Kroft et al. 2008). Zugrunde liegend ist die Beobachtung, dass UVB in vitro die interstitielle Kollagenase (Matrix-Metalloproteinase-1) induzieren kann (Stein et al. 1989). Angeregt durch diese Erkenntnis wurde nachfolgend gesunde Haut mit langwelligem UVA-Licht bestrahlt und auch hier eine Induktion der interstitiellen Kollagenase nachgewiesen (Scharffetter

et al. 1991). UV-Therapie hat sowohl antiinflammatorische als auch antifibrotische Effekte. So kommt es unter UV-Bestrahlung zur Apoptose dermalen T-Zellen, Depletion von Langerhanszellen und Modulation zahlreicher proinflammatorischer Zytokine (Kroft et al. 2008). Die antifibrotische Wirkung ergibt sich wie oben beschrieben durch die Induktion verschiedener Matrix-Metalloproteinasen und einer daraus resultierenden Inhibition der Kollagenproduktion (Scharffetter et al. 1991, Gruss et al. 1997, Wlaschek et al. 1997, Yin et al. 2003). Zudem kommt es zur Abnahme der bei der zirkumskripten Sklerodermie vermehrt vorkommenden Kollagen-Quervernetzungen, was ebenfalls mit einer Reduktion der Hautsklerose einhergeht (Brinckmann et al. 2001). Die überwiegende Anzahl maßgeblicher Publikationen zur Behandlung sklerotischer Hauterkrankungen der letzten 10 Jahre stammt aus dem Bereich der Phototherapie. Langwellige UV-Strahlung gelangt bis in die tiefen Anteile der Dermis. Sie stellt daher nach Meinung der Autoren die Therapie der ersten Wahl bei der limitierten Form der zirkumskripten Sklerodermie dar. Im Gegensatz dazu ist UV-Strahlung bei Formen mit Beteiligung tieferliegender Strukturen (Fettgewebe, Faszien, Muskulatur, Knochen) nicht geeignet (Abbildung 2). Im Folgenden werden die für die einzelnen Therapiemodalitäten beschriebenen Studienergebnisse zusammengefasst und bewertet.

PUVA-Phototherapie

Bei der PUVA-Therapie werden photosensibilisierende Psoralene entweder oral gegeben (systemische PUVA-Therapie) oder topisch (Creme-PUVA oder Bade-PUVA) verabreicht. Die Behandlung mit 8-Methoxypsoralen ist in Deutschland am weitesten verbreitet. Bei der Bade-PUVA-Therapie wird ein 20-minütiges Bad bei 37° C in 8-Methoxypsoralenhaltigem Badewasser durchgeführt. Die anschließende UVA-Bestrahlung erfolgt meistens mittels Breitband-UVA. Die initiale UVA-Dosis wird nach Bestimmung der individuellen minimalen phototoxischen Dosis (MPD) angepasst. Die Ablebung der MPD erfolgt nach 72 Stunden, da sich das PUVA-Erythem maximal erst nach dieser Zeit manifestiert. Bei der systemischen PUVA-Therapie wird mit einer UVA-Dosis, die

50–70 % der MPD entspricht, begonnen. Bei der Bade-PUVA und Creme-PUVA beginnt man mit 30 % der ermittelten MPD.

Aufgrund der fehlenden gastrointestinalen Nebenwirkungen einer oralen Therapie mit 8-Methoxypsoralen wurde bei der zirkumskripten Sklerodermie überwiegend Bade-PUVA-Phototherapie eingesetzt. Neben mehreren Fallberichten und kleineren Fallsammlungen konnte in der bisher größten Fallsammlung von 17 Patienten mit zirkumskripten Sklerodermie eine deutliche klinische Besserung bei 13 dieser Patienten erreicht werden (Kerscher et al. 1996). Ähnlich gute Erfolge wurden für die Creme-PUVA-Phototherapie bei 4 Patienten mit zirkumskripten Sklerodermie berichtet (Grundmann-Kollmann et al. 2000). Kontrollierte Studien wurden bisher nicht durchgeführt. Nach Meinung der Autoren dieser Leitlinie sollte die Bade-PUVA-Phototherapie insbesondere in der frühen entzündlichen Phase der limitierten zirkumskripten Sklerodermie eingesetzt werden. Dabei sollte ein Behandlungszyklus insgesamt etwa 30 Einzelbestrahlungen 2–3-mal wöchentlich umfassen.

Breitband-UVA-Phototherapie

Bisher wurden drei prospektive Studien zum Einsatz von Breitband-UVA (320–400 nm) bei zirkumskripten Sklerodermie veröffentlicht, wobei in der größten Studie insgesamt 63 Patienten bestrahlt wurden (El-Mofty et al. 2004). Die drei verwendeten Dosierungen 5, 10 und 20 J/cm² bei insgesamt 20 Einzelbestrahlungen (kumulative UVA-Dosis: 100, 200 und 400 J/cm²) in dieser Studie führten zu ähnlichen Ergebnissen, womit die Therapie in niedriger Dosierung genauso erfolgreich zu sein scheint. Kontrollierte Studien zur Breitband-UVA-Phototherapie und Vergleiche mit anderen UV-Modalitäten existieren bisher nicht. Nach persönlicher Erfahrung der Autoren dieser Leitlinie ist Breitband-UVA weniger effektiv als PUVA oder UVA1 und sollte demzufolge nur eingesetzt werden, wenn PUVA- oder UVA1-Phototherapie nicht vorhanden sind.

UVA1-Phototherapie

Die Entwicklung einer Bestrahlungslampe mit einer Emission von 340–400 nm war 1981 der Grundstein für die heutige UVA1-Phototherapie (Mutzhas

et al. 1981). In der Regel werden Lampen mit einem Emissionspeak bei etwa 370 nm verwendet (Stege et al. 1997, Kerscher et al. 1998). Drei verschiedene Dosierungen werden unterschieden: Low-Dose-UVA1 (10–20 J/cm²), Medium-Dose-UVA1 (30–50 J/cm²), und High-Dose UVA1 (130 J/cm²). Zur Therapie der zirkumskripten Sklerodermie wurden alle drei Dosierungsregime verwendet. In der ersten prospektiven Studie zur UVA1-Phototherapie erwies sich High-Dose-UVA1 als hocheffektiv bei der zirkumskripten Sklerodermie, keine wesentlichen Effekte zeigten sich im Gegensatz dazu unter Low-Dose-UVA1 (Stege et al. 1997). In mehreren in den folgenden Jahren durchgeführten prospektiven Studien zeigten sich jedoch sowohl Low-Dose- als auch Medium-Dose-UVA1 als wirksam (Kerscher et al. 1998, Kreuter et al. 2001, Camacho et al. 2001, Tuchinda et al. 2006). In der bisher einzigen randomisierten kontrollierten Studie zur UVA1-Phototherapie bei der zirkumskripten Sklerodermie erwies sich Medium-Dose-UVA1 als wirksamer als Low-Dose-UVA1 (Kreuter et al. 2006). Ob Patienten mit dunklerem Hauttyp schlechter auf die UVA1-Phototherapie ansprechen, ist bis dato noch unklar (Wang et al. 2008, Jacobe et al. 2008). Nach Meinung der Autoren der Leitlinie sollte bevorzugt Medium-Dose-UVA1 3–5-mal wöchentlich für insgesamt 40 Sitzungen eingesetzt werden.

Physiotherapie

Studien zur Physiotherapie bei der zirkumskripten Sklerodermie existieren nicht, dennoch ist die Physiotherapie ein wichtiger Bestandteil in der multimodalen Behandlung der Erkrankung und wird im klinischen Alltag häufig eingesetzt. Insbesondere die lineare zirkumskripte Sklerodermie sollte physiotherapeutisch behandelt werden, wobei jedoch in der akuten entzündlichen Phase keine Physiotherapie erfolgen sollte. Bindegewebsmassage und manuelle Lymphdrainage können im sklerotischen Stadium begleitend zur Systemtherapie oder im Anschluss an eine Systemtherapie durchgeführt werden. Die Autoren empfehlen ein- bis zweimal wöchentliche Therapiezyklen für eine Zeitspanne von mindestens drei Monaten. Krankengymnastische Übungen und Muskelaufbau sind bei linearen Formen der Extremitäten, die zu Kontraktu-

ren und Bewegungseinschränkung geführt haben, notwendig.

Chirurgische Therapie

Chirurgische Interventionen sind nur bei linearer zirkumskripten Sklerodermie indiziert. Es muss jedoch darauf geachtet werden, dass nur im inaktiven Stadium der Erkrankung, am besten mehrere Jahre nach Ende der Krankheitsaktivität, operativ therapiert wird, um das Risiko für Schübe niedrig zu halten. Sehnenverlängerungen und Eingriffe bei Kontrakturen können bei linearen Formen der Extremitäten durchgeführt werden. Autologe Fettransplantationen, plastisch-chirurgische Interventionen und Implantation von „defektausgleichenden“ Substanzen (z. B. Filler) können aus kosmetischen Gründen bei der linearen zirkumskripten Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“ oder der progressiven faczialen Hemiatrophie eingesetzt werden.

Verfahren zur Konsensusbildung

Das Manuskript wurde in Absprache mit der DDG-Leitlinienkommission (Leiter: Prof. Dr. H. C. Korting) von Experten auf dem Gebiet der zirkumskripten Sklerodermie erarbeitet. Zunächst haben die beiden Leiter der Expertenkommission (Prof. Dr. Nico Hunzelmann und Jun.-Prof. Dr. Alexander Kreuter) Themengebiete ausgewählt und einem dafür ausgewiesenen Spezialisten zugewiesen. Die Autoren haben im Anschluss daran zu dem vorgegebenen Thema jeweils ein Manuskript verfasst. Die Leiter der Expertenkommission haben nach Erhalt der einzelnen Beiträge das daraus entstandene Manuskript überarbeitet, den Vorgaben der AWMF angepasst und in eine einheitliche Form gebracht. Anschließend wurde per E-Mail der Gesamttext versendet, so dass alle Autoren Kommentare und Änderungen mitteilen konnten. In einer abschließenden Telefonkonferenz zur Konsensusfindung mit den einzelnen Mitgliedern des Autorenremiums und den beiden Leitern der Expertenkommission wurden die einzelnen Aspekte der Leitlinie besprochen und diskutiert. Nach Einarbeitung der Anmerkungen und Kommentare der Autoren durch die Leiter der Expertenkommission wurde anschließend eine neue Version an alle Autoren versendet. Diese finale Version der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie wurde am 31. De-

zember 2008 der Subkommission zur Weiterleitung an die AWMF und DDG vorgelegt.

Beiträge der einzelnen Experten zur Leitlinie

Definition, Epidemiologie, Klassifikation:

Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann

Pathogenese: Prof. Dr. Thomas Krieg

Laborparameter: Prof. Dr. Margitta Worm

Histologie: Priv.-Doz. Dr. Jörg Wenzel

Apparative Diagnostik: Priv.-Doz.

Dr. Thilo Gambichler

Differenzialdiagnose: Prof. Dr. Annegret Kuhn

Besonderheiten im Kindesalter: Prof.

Dr. Elisabeth Aberer

Phototherapie: Prof. Dr. Karin Scharffetter-Kochanek

Therapie: Jun.-Prof. Priv.-Doz.

Dr. Alexander Kreuter

Erstellungsdatum: 21.11.2008

Letzte Überarbeitung: 31.12.2008

Nächste Überprüfung geplant: 12/2010

ICD 10: L94.0

Entwicklungsstufe: 1

AWMF-Leitlinien-Register-Nr.: 013/066

Interessenkonflikt

Keiner.

Korrespondenzanschrift:

Jun.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med.

Alexander Kreuter

Dermatologische Klinik der Ruhr

Universität Bochum

Gudrunstraße 56

D-44791 Bochum

Tel.: +49-234-509-3439

Fax: +49-234-509-3445

E-Mail: a.kreuter@derma.de

Literatur

- 1 Akesson A, Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 791–6.
- 2 Appenzeller S, Montenegro MA, Dertkigil SS, Sampaio-Barros PD, Marques-Neto JF, Samara AM, Andermann F, Cendes F. Neuroimaging findings in scleroderma en coup de sabre. *Neurology* 2004; 62: 1585–9.
- 3 Bendeck SE, Jacobe HT. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: an example of the use of radiologic techniques to assess skin disease. *Dermatol Ther* 2007; 20: 86–92.
- 4 Birdi N, Shore A, Rush P, Laxer RM, Silverman ED, Krafchik B. Childhood linear scleroderma: a possible role of thermography for evaluation. *J Rheumatol* 1992; 19: 968–73.
- 5 Blaszczyk M, Janniger CK, Jablonska S. Childhood scleroderma and its peculiarities. *Cutis* 1996; 58: 141–4, 148–52.
- 6 Blaszczyk M, Królicki L, Krasu M, Glinka O, Jablonska S. Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol* 2003; 30: 1997–2004.
- 7 Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVB1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol* 2004; 4: 11.
- 8 Brinckmann J, Neess CM, Gaber Y, Sobhi H, Notbohm H, Hunzelmann N, Fietzek PP, Müller PK, Risteli J, Gebker R, Scharffetter-Kochanek K. Different pattern of collagen cross-links in two sclerotic skin diseases: lipodermatosclerosis and circumscribed scleroderma. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 269–73.
- 9 Camacho NR, Sanchez JE, Martin RE, González JR, Sánchez JL. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 697–9.
- 10 Christianson H, Dorsey C, O'Leary P, Kierland R. Localized scleroderma: a clinical study of two hundred thirty-five cases. *Arch Dermatol* 1956; 74: 629–39.
- 11 Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 2006; 24: 374–92.
- 12 Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 211–5.
- 13 de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD. Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology* 2003; 207: 298–301.
- 14 Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005; 153: 815–20.
- 15 El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bosseila M, Nada H, Yousef R, Esmat S, El-Lawindy M, Assaf M, El-Enani G. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 148–56.
- 16 Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, Hoekzema R, Bos JD. Quantification of cutaneous sclerosis with a skin elasticity meter in patients with generalized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 381–7.
- 17 Falanga V, Medsger TA Jr. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 609–12.
- 18 Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, Finkel TH, Yan AC, Akin E, Cron RQ. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol* 2006; 33: 609–14.
- 19 Gambichler T, Kreuter A, Hoffmann K, Bechara FG, Altmeyer P, Jansen T. Bilateral linear scleroderma “en coup de sabre” associated with facial atrophy and neurological complications. *BMC Dermatol* 2001; 1: 9.
- 20 Hausteiner U, Mittag M. Morphea. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff H. *Histopathologie der Haut*. 1. Auflage, Berlin: Springer, 2003: 457–9.
- 21 Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, Spieth K, Sachsenberg-Studer E, Kaufmann R, Podda M. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 675–8.
- 22 Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, McNutt NS, Kerscher M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet*. 1997; 350: 1295–6.
- 23 Hoffmann K, Gerbaulet U, el-Gammal S, Altmeyer P. 20-MHz B-mode ultrasound in monitoring the course of localized scleroderma (morphea). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1991; 164: 3–16.
- 24 Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA. Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics* 2006; 117: e132–36.
- 25 Horger M, Fierlbeck G, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Wehrmann M, Claussen CD, Fritz J. MRI findings in deep and generalized morphea (localized scleroderma). *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 32–9.
- 26 Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1017–23.
- 27 Hunzelmann N, Anders S, Fierlbeck G, Hein R, Herrmann K, Albrecht M, Bell S, Muehle R, Wehner-Caroli J, Gaus W, Krieg T. Double-blind, placebo-controlled study of intraleisional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 433–5.
- 28 Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 193–7.
- 29 Ihn H, Yazawa N, Kubo M, et al. Circulating levels of soluble CD30 are increased in patients with localized scleroderma and correlated with serological and clinical features of the disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 698–702.
- 30 Jablonska S (1975a) Facial hemiatrophy and its relation to localized scleroderma. In: Jablonska S. *Scleroderma and pseudoscleroderma*. Warsaw: PZWL, 1975: 537–48.
- 31 Jablonska S (1975b) Localised Scleroderma. In: Jablonska S. *Scleroderma*

- and pseudoscleroderma. Warsaw: PZWL, 1975: 277–303.
- 32 Jacobe HT, Cayce R, Nguyen J. UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br J Dermatol* 2008; 159: 691–6.
- 33 Jimenez SA, Hitraya E, Varga J. Pathogenesis of scleroderma. *Collagen. Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 647–74.
- 34 Joly P, Bamberger N, Crickx B, Belaich S. Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 663–4.
- 35 Kencka D, Blaszczyk M, Jablonska S. Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology* 1995; 190: 203–6.
- 36 Kerscher M, Meurer M, Sander C, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1280–2.
- 37 Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, von Kobyletzki G, Freitag M, Dirschka T, Altmeyer P. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 21–6.
- 38 Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Jansen T, Hoffmann M, Hoffmann K, Altmeyer P, von Kobyletzki G, Bacharach-Buhles M. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 241–5.
- 39 Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdam S, Freitag M, Stuecker M, Hoffmann K, Altmeyer P. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol* 2005; 141: 847–52.
- 40 Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. 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: 440–7.
- 41 Kroft EB, Berkhof NJ, Van De Kerkhof PC, Gerritsen RM, De Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 1017–30.
- 42 Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004; 18: 816–27.
- 43 Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology* 2007; 46: 1316–9.
- 44 Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005; 152: 180–2.
- 45 Martini G, Murray KJ, Howell KJ, Harper J, Atherton D, Woo P, Zulian F, Black CM. Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology* 2002; 41: 1178–82.
- 46 Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, Caputo R. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 171–6.
- 47 McKee P, Calonje J, Granter S. Localized scleroderma. In: McKee PH, Calonje JE, Granter SR. *Pathology of the Skin – with clinical correlations*. 3rd ed. Mosby Ltd. 2005: 815–21.
- 48 Michet CJ Jr, Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 27–34.
- 49 Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340–400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 670–4.
- 50 Mutzhas MF, Hölzle E, Hofmann C, Plewig G. A new apparatus with high radiation energy between 320–460 nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 42–47.
- 51 Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70: 1068–1076.
- 52 Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted county 1960–1993. *J Rheumatol*. 1997; 24: 73–80.
- 53 Rosenberg AM, Uziel Y, Krafchik BR, Hauta SA, Prokopchuk PA, Silverman ED, Laxer RM. Antinuclear antibodies in children with localized scleroderma. *J Rheumatol* 1995; 22: 2337–43.
- 54 Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Gutierrez-Aceves GA, Garcia-Navarro V, Bernard-Medina AG, Cerda-Camacho F, Riestra-Castaneda R, Gonzalez-Cornejo S. Linear scleroderma en coup de sabre: neurological symptoms, images and review. *Rev Neurol* 2005; 41: 534–7 [Article in Spanish].
- 55 Sato S, Ihn H, Soma Y, Igarashi A, Tamaki T, Kikuchi K, Ishibashi Y, Takehara K. Antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1137–41.
- 56 Scharffetter K, Wlaschek M, Hogg A, Bolsen K, Schothorst A, Goerz G, Krieg T, Plewig G. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 506–511.
- 57 Seidenari S, Conti A, Pepe P, Giannetti A. Quantitative description of echographic images of morphea plaques as assessed by computerized image analysis on 20 MHz B-scan recordings. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 442–5.
- 58 Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 220–5.
- 59 Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 286–90.
- 60 Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, von Rothenburg T, Altmeyer P, Kreuter A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 227–33.
- 61 Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S, Boedeker R, Diepgen T, Dierks K, Goerz G, Ruzicka T, Krutmann J. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 938–44.
- 62 Stein B, Rahmsdorf HJ, Steffen A, Litfin M, Herrlich P. UV-induced DNA damage is an intermediate step in UV-induced expression of human immunodeficiency virus type 1, collagenase, c-fos, and metallothionein. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 5169–81.

- 63 Stone J. Parry-Romberg syndrome: a global survey of 205 patients using the Internet. *Neurology* 2003; 61: 674–6.
- 64 Sunderkötter C, Kuhn A, Hunzelmann N, Beissert S. Phototherapy: a promising treatment option for skin sclerosis in scleroderma? *Rheumatology* 2006; 45 Suppl 3, iii52–4.
- 65 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: 257–63.
- 66 Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, Jacobe H, Bergamo BM, Elmets C, Rivard J, Lim HW. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 247–53.
- 67 Uziel Y, Krafchik BR, Silverman ED, Thorner PS, Laxer RM. Localized scleroderma in childhood: a report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 328–40.
- 68 Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000; 136: 91–5.
- 69 Vierra E, Cunningham BB. Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 210–25.
- 70 Wang F, Garza LA, Cho S, Kafi R, Hammerberg C, Quan T, Hamilton T, Mayes M, Ratanatharathorn V, Voorhees JJ, Fisher GJ, Kang S. Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2008; 144: 851–8.
- 71 Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1013–20.
- 72 Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, Rudiger A, Denton CP, Zulian F, Woo P, Harper JI. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3489–95.
- 73 Weibel L, Harper JI. Linear morphea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol* 2008; 159: 175–81.
- 74 Wienecke R, Schlüpen EM, Zöchling N, Neubert U, Meurer M, Volkenandt M. No evidence for *Borrelia burgdorferi*-specific DNA in lesions of localized scleroderma. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 23–6.
- 75 Wlaschek M, Wenk J, Brenneisen P, Briviba K, Schwarz A, Sies H, Scharfetter-Kochanek K. Singlet oxygen is an early intermediate in cytokine-dependent ultraviolet-A induction of interstitial collagenase in human dermal fibroblasts in vitro. *FEBS Lett* 1997; 413: 239–42.
- 76 Yin L, Yamauchi R, Tsuji T, Krutmann J, Morita A. The expression of matrix metalloproteinase-1 mRNA induced by ultraviolet A1 (340–400 nm) is phototherapy relevant to the glutathione (GSH) content in skin fibroblasts of systemic sclerosis. *J Dermatol* 2003; 30: 173–80.
- 77 Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F, Alpigiani MG, Alessio M, Paradisi M, Woo P, Zulian F; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1311–4.
- 78 Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, Espada G, Corona F, Mukamel M, Vesely R, Musiej-Nowakowska E, Chaitow J, Ros J, Apaz MT, Gerloni V, Mazur-Zielinska H, Nielsen S, Ullman S, Horneff G, Wouters C, Martini G, Cimaz R, Laxer R, Athreya BH; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2873–81.
- 79 Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, Cuttica R, Higgins GC, Van Suijlekom-Smit LW, Moore TL, Lindsley C, Garcia-Consuegra J, Esteves Hilário MO, Lepore L, Silva CA, Machado C, Garay SM, Uziel Y, Martini G, Foeldvari I, Peserico A, Woo P, Harper J; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology* 2006; 45: 614–20.