

SYSTEEMSCLEROSE

C. Smit*

Systeemsclerose is een auto-immuun gemedieerde systeemziekte die drie keer vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, meestal rond de leeftijd van 30 tot 50 jaar. De aandoening is relatief zeldzaam, met een geschatte incidentie van 20 gevallen per miljoen mensen per jaar in de VS. Zowel de prevalentie als de incidentie zijn hoger bij mensen met een donker huidtype(6).

INLEIDING

Patiënten met systeemsclerose vormen auto-antistoffen tegen bepaalde proteïnestructuren op de chromosomen. Er ontstaat T-cel stapeling in de huid, hetgeen leidt tot overproductie van cytokinen die fibroblasten aanzetten tot excessieve productie van collageen en tussenstof. Hierdoor kan op den duur een harde en stugge huid ontstaan, met schade aan de kleine huidvaatjes. Over het precieze pathogenetische mechanisme bestaat nog onduidelijkheid, hoewel er wel een aantal theorieën zijn. De systeemziekte kan naast de huid meerdere organen aantasten, zoals de tractus digestivus, longen, spieren en gewrichten (arthritis), alsmede het hart. De uitgebreidheid van de aandoening varieert. Men maakt onderscheid tussen twee vormen: gelokaliseerde (bij deze vorm is

alleen de huid aangedaan) en systemische sclerose. Aangezien dit artikel zal gaan over een bepaalde vorm van systemische sclerose, het CREST-syndroom, zal niet verder op de gelokaliseerde vorm worden ingegaan.

CLASSIFICATIE

Zoals eerder beschreven kan systemische sclerose meerdere interne organen beïnvloeden. Qua uitgebreidheid dient onderscheid te worden gemaakt tussen de gelimiteerde en de diffuse vorm.

GELIMITEERDE SCLEROSE (LCSSC)

Deze vorm blijft beperkt tot de distale extremiteiten en het gelaat, en wordt in 70-80% geassocieerd met anti-centromere antistoffen (ACA). In 95% van de gevallen begint deze

vorm met het fenomeen van Raynaud: afwezigheid hiervan sluit de diagnose bijna zeker uit(6)! Dit kan soms jaren aanhouden eer verdere symptomen ontstaan. Kenmerkend zijn aanvalsgewijze vasospasmen onder invloed van koude of stress, met trifasische verkleuring: eerst witte verkleuring van de acra, gevolgd door paarse verkleuring (cyanose) en later helderrode verkleuring (hyperaemie) (zie foto 1). Interne afwijkingen ontstaan later en betreffen voornamelijk pulmonale hypertensie, met of zonder interstitiële longziekte, trigeminusneuralgie (pijn van de belangrijkste sensibele gelaatszenuw), huidcalcificaties en teleangiectasieën. Ook dysmotiliteit van de oesofagus komt voor, leidend tot slecht zakken van voedsel en zuurbranden. Het verloop is meestal mild en de prognose redelijk (tienjaars overleving circa 70%)(6). Onder de gelimiteerde vorm wordt ook het CREST-syndroom gerekend.

DIFFUSE SCLEROSE (DCSSC)

De huidafwijkingen bij diffuse sclerose zijn vaak snel progressief en de romp is altijd betrokken in het ziekteproces. Het begint meestal eveneens met het Raynaudfenomeen, soms een jaar voor de eerste huidafwijkingen verschijnen. De interne manifestaties van het ziektebeeld zijn divers en meestal veel ernstiger dan bij de gelimiteerde variant: interstitiële longziekte, nierfalen, diffuse gastro-intestinale aandoeningen en hartaandoeningen, zoals cardiomyopathie en ritmestoornissen (zie figuur 1). Dit is voor de patiënt doorgaans fataal (tienjaars overleving 22-26%) (6,7).





Foto 1. Raynaudfenomeen bij systemische sclerose

Het klassieke verloop van de huidafwijkingen bij systemische sclerose bestaat uit 3 klinische stadia. Eerst de oedemateuze fase van enkele maanden (stijve, soms “worstvormige”, opgezwollen vingers), vervolgens de sclerotische fase en tot slot (bij jarenlange bestaande sclerodermie) de atrofische eindfase waarbij voornamelijk de handen zijn aangedaan. Er kunnen ook kalkafzettingen in de huid optreden, vooral aan de vingertoppen, maar ook boven gewrichten: kalkdeposities variërend van een enkele subcutane nodus tot grote samengestelde pakketten op verschillende gedeelten van het lichaam. Intermitterend vinden inflammatoire reacties plaats op de calcinotische

plekken. Soms verweken de kalkmassa's en ontstaan “abcessen” waaruit een tandpasta-achtige substantie komt.

De sclerotische fase ontstaat geleidelijk door verharding en verdikking van de huid, die vaak glanzend is en opgeploid (in het gezicht geeft dit een “maskergelaat”). De sclerotische huid is droog en jeukerig, met soms plekken van hyperpigmentatie. Vingers worden korter en kleiner (acromicrie) waardoor bolvormige nagelgroei ontstaat, met dikwijls pijnlijke ulceraties op de vingertoppen en op drukplaatsen (knokkels, enkels, polsen en ellebogen) (zie foto 2). Soms worden onderliggend spier-

en botweefsel, gewrichtskapsels en ligamenten aangetast met contracturen als gevolg. Daarnaast wordt de mond kleiner (microstomie) en de neus spitzer (“vogelbekneus”). Men dient extra rekening te houden met de kwetsbare en pijnlijke huid, in het kader van een verhoogde gevoeligheid voor mechanische traumata en een vertraagde wondgenezing (1).

BELANGRIJKSTE KLINISCHE VERSCHIJNSELEN VAN DIFFUSE SYSTEEM-SCLEROSE

Naast de eerder beschreven huid- en gewrichtsafwijkingen kunnen bij systemische sclerose veel inwendige organen worden aangetast. In het algemeen treedt dat later op dan de huidverschijnselen en gemiddeld zo'n vijftien jaar nadat de Raynaud-verschijnselen begonnen zijn.

SLIJMVLIEZEN

Bindweefseltoename kan leiden tot een droge mond, droge ogen en pijn bij het vrijen door een droge vagina.

NIEREN

Acuut nierfalen is de belangrijkste doodsoorzaak bij mensen met systemische sclerose, hetgeen wordt veroorzaakt door maligne renale hypertensie (renale crisis). Er ontstaat snel progressief nierfunctieverlies, toename van de plasma-renine-activiteit en soms een microangiopathische hemolytische anemie. Dit uit zich in symptomen als hoofdpijn, visusklachten, decompensatio cordis en insulsten.

MAAGDARMKANAAL

Het volledige maag-darmkanaal kan bij het ziekteproces betrokken zijn, hetgeen kan leiden tot een grote verscheidenheid aan klachten, zoals slikproblemen, opgeblazen gevoel, misselijkheid, buikpijn, obstipatie, diarree en malabsorptiesymptomen. Dit kan ingrijpende gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven.

LONGEN

In de longen kan toename van bindweefsel in de longblaasjes worden gezien met een verminderde zuurstofopname tot gevolg. Hierdoor ontstaat kortademigheid en pijn op



Foto 2. Ulceraties met calcinosis



Foto 3. Subcutane calcinose aan de vingertoppen



Foto 4. Röntgenfoto handen met calcinose

de borst, aanvankelijk alleen bij inspanning, bij progressie ook in rust. Ook kunnen de slijmvliezen van de luchtpijp door fibrosering minder slijm produceren waardoor een droge hoest kan ontstaan. Pulmonale hypertensie is een belangrijk symptoom dat vrij laat in het ziekteproces wordt gezien en een slechte prognose heeft (twee-jaars-overleving van 50%) (3).

VASCULAIR

Hypertensie komt bij deze patiënten voor, voornamelijk in het kader van nierfalen (vaak gepaard gaand met proteïnurie). Dit kan leiden tot moeheid en hoofdpijn, en in het ergste geval een CVA.

HART

Symptomen van hartfalen, een verlaagde cardiale output (<50%) en ritmestoornissen kunnen optreden in het kader van primaire cardiomyopathie. Ook pericarditis kan voorkomen.

Heel zelden treden verschijnselen van aantasting aan de inwendige organen op zonder dat de huid is aangetast.

CREST-SYNDROOM

Het CREST-syndroom is een subvorm van gelimiteerde systemische sclerose en behelst de eerdergenoemde scleroderme afwijkingen. Daarnaast zijn er een aantal klinische kenmer-

ken die met dit syndroom gepaard gaan en die naar voren komen in het acroniem CREST.

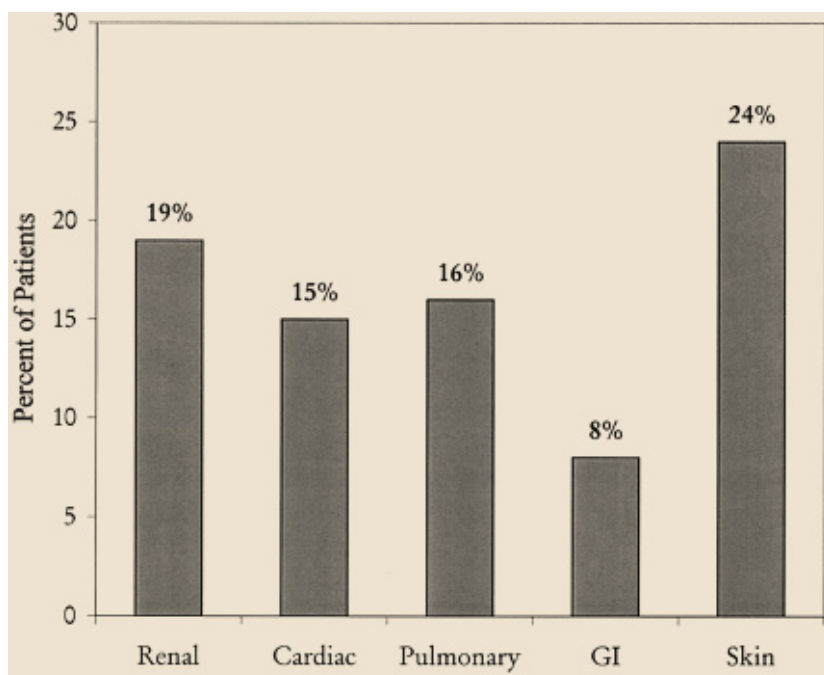
Calcinose: verkalking van de gewrichten, spieren, pezen en huid (zie foto 3, 4 en 7).

Raynaud: eerder beschreven vasospasmen van de acra, variërend van enkele minuten tot uren. Tussen de aanvallen is de patiënt symptoomvrij.

Esophagus: verminderde beweeglijkheid (hypomotiliteit) van de slokdarmspieren. Oesofagale betrokkenheid is veel voorkomend. Bij 75-86% van de patiënten ziet men sterke hypomotiliteit. Andere afwijkingen, meestal secundair aan de hypomotiliteit ontstaan, zijn oesofagitis en stricturen (41%), en gastro-oesofagale refluxziekte. Dit laatste kan op den duur leiden tot een Barrett's oesofagus en een daarmee verhoogde kans op adenocarcinoom. Tot slot ziet men ook veel vaker aspiratiepneumoniën als gevolg van de slikproblemen.

Sclerodactylie: verharding van de huid en onderhuids weefsel van de vingers, klassiek verlopend in de beschreven drie fasen (zie foto 5).

Teleangiëctasieën: verwijding van oppervlakkige haarvaatjes in de huid en soms de slijmvliezen die rood aankleuren. Karakteristiek zijn talrijke kronkelige teleangiëctasieën in het gelaat, maar vaak ook op de borst en handen. Soms komen mucosale teleangiëctasieën voor in de tractus digestivus, die aanleiding kunnen geven tot interne bloedingen (zie foto 6).



Figuur 1. Frequentie van ernstige systemische betrokkenheid bij 953 patiënten met diffuse systemische sclerose



Foto 5. Sclerodactylie



Foto 6. Teleangiectasieën

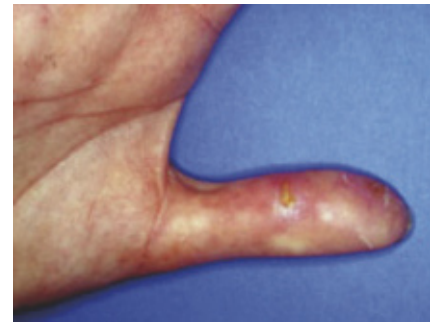


Foto 7. Calcinose

DIAGNOSE

De diagnose wordt voornamelijk gesteld op grond van klinische symptomen die de arts waarneemt. Dat is zeker in de beginjaren moeilijk, omdat de verschijnselen van sclerodermie veel overlap kunnen vertonen met andere ziekten. Een aantal laboratoriumonderzoeken (o.a. op ACA) kunnen erg nuttig zijn. Daarnaast kan beeldvormend onderzoek (Röntgen, CT of skeletscintigrafie op calcinose, Röntgen slikfoto of manometrie op oesofagusdysmotiliteit) de diagnose ondersteunen, maar geen uitsluitsel geven. Vooral de ACA's zijn bij 82-96% van de patiënten met CREST aanwezig. Soms kan een biopsie van de aangedane huid (histopathologie) van waarde zijn. Omdat de diagnose voornamelijk wordt gesteld op grond van klinische symptomen, gecombineerd met het gegeven dat de symptomen vaak heel geleidelijk aan ontstaan, kan de diagnose soms pas jaren na het ziektebegin worden gesteld (6,8,11).

THERAPEUTISCHE OPTIES BIJ HET CREST-SYNDROOM

Er is geen curatieve behandeling beschikbaar voor deze chronische aandoening. Behandeling is gericht op het bestrijden en controleren van de symptomen en het voorkomen van complicaties. Vanwege de uiteenlopende symptomen zijn er verschillende medisch specialisten bij betrokken.

Bij calcinose kan lage dosis colchicine de locale inflammatie onderdrukken. Intralesionale toediening van corticosteroïden lijken de calcinose tegen te gaan (7).

Essentieel bij het Raynaudfenomeen zijn: gedragsveranderingen als vermijding van koude door het dragen van warme kleding en stoppen met roken. Medicamenteuze opties zijn: Ca-kanaal blokkers en topische nitroglycerine op de vingers. Deze bevorderen de doorbloeding en beperken de vasospasmen waardoor de frequentie en de ernst van de klachten verminderen (8).

Protonpompremmer (omeprazol) en cisapride kunnen worden voorgeschreven bij refluxziekte. Praktische adviezen, zoals verhoging van het hoofdeinde van het bed en het nuttigen van frequente en kleine maaltijden, kunnen de klachten verminderen. Nicotine, cafeïne, chocola en kruidig eten kunnen het beste worden vermeden. Bij ernstige constrictie van de oesophagus kan besloten worden tot chirurgische verwijding (8).

Wat sclerodactylie betreft zijn er, behalve praktische adviezen als bescherming tegen koude en temperatuurswisselingen en goede verzorging van de huid, geen behandelopties die de ziekteprogressie volledig kunnen tegengaan. Huidverzachtende middelen (emolliens) kunnen de jeuk verminderen. Orale corticosteroïden en lage dosis D-penicillamine lijken een gunstig effect te hebben, evenals ciclosporine, hoewel men beducht moet zijn voor de ernstige bijwerkingen (2). Degelijk onderzoek hiernaar ontbreekt nog.

Mucosale gastro-intestinale teleangiectasieën kunnen effectief worden behandeld met lasertherapie of sclerotherapie. Laserbehandeling bij teleangiectasieën in het gelaat zou effectief kunnen zijn, maar is bij het

CREST-syndroom nog niet specifiek onderzocht. Overmatige blootstelling aan zonlicht moet worden vermeden.

De laatste jaren is er meer aandacht voor immunomodificerende therapie, zoals methotrexaat en azathioprine, die steeds meer wordt toegepast. De middelen zouden bij een deel van de patiënten een gunstig effect hebben op skin score (een belangrijk classificatiemiddel bij sclerodermie waarbij punten worden toegekend aan elk lichaamsdeel), het algemeen welbevinden en het ziekteproces afremmen (10). Meer onderzoeksdata dienen hierover te worden vergaard. Tot slot moet worden vermeld dat vroeg beginnen met fysiotherapie het strak en stijf worden van de huid en gewrichten tegengaat.

* Carin Smit, decubitus- wondverpleegkundige, AMC, Amsterdam.

LITERATUUR

1. De Haes P. 2008 **Huidaantasting bij systeemziekten**. Tijdschrift voor Geneeskunde, 64 21.
2. Lewandowski B, Domysławska I, Klimiuk PA, Sierakowski S. 2005 **Kidney crisis in systemic sclerosis**. Reot czln. iki Akademii Medycznej w Białymstoku, 50(1):294-6.
3. Steen DV, Medsger AT. 2007 **Changes in causes of death in systemic sclerosis**. Annals of the Rheumatic Diseases 66(7): 940-944.
4. Steen DV, Medsger AT. 2000 **Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma**. Arthritis and Rheumatism, 43(11): 2437-2444.

SITES:

5. American College of Rheumatology: Scleroderma (Systemic Sclerosis).
http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/scleroderma.pdf Mei 2008.
6. Cleveland Clinic, Centre for Continuing Education: Systemic Scleroderma.
<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/rheumatology/systemic-sclerosis/2010>.
7. Medscape: Calcinosis Cutis
<http://emedicine.medscape.com/article/1103137-treatment> April 2011.
8. Medscape: Systemic Sclerosis
<http://emedicine.medscape.com/article/1066280-treatment> April 2011.
9. Nationale vereniging voor Lupus, Sclerodermie en MCTD patiënten (NVLE).
<http://www.nvle.org/ziektebeelden/sclerodermie> 2011.
10. The Department of Internal Medicine. Division of Rheumatology: Scleroderma program.
<http://www.med.umich.edu/scleroderma/patients/classification.htm> 2011.

BOEKEN:

11. Ed Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJB, Champion RH, Burton JL. Textbook of Dermatology. 6de editie, 1998, Blackwell Scientific Publications.

HERKOMST AFBEELDINGEN

Foto 1:

<http://www.dermnetnz.org/immune/raynaud.html>

Foto 2:

<http://dermis.net/dermisroot/en/37891/image.htm>

Foto 3: <http://www.wellsphere.com/general-medicine-article/features-of-systemic-sclerosis/1095538>

Foto 4:

<http://www.gsund.net/cms/beitrag/10059238/1482525/>

Foto 5:

http://www.gfmer.ch/genetic_diseases_v2/gendis_detail_list.php?cat3=126%2012%20mei%202011

Foto 6: <http://www.dermnetnz.org/immune/systemic-sclerosis.html>

Foto 7: <http://www.dermnetnz.org/immune/systemic-sclerosis.html>

Figuur 1: Steen DV, Medsger AT. 2000 **Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma**. Arthritis and Rheumatism, 43(11): 2437-2444