



## **Bindegewebserkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der progressiven Sklerodermie (PSS) und des CREST-Syndroms als protrahierte Variante der PSS**

### **Bindegewebserkrankungen**

Die Bezeichnung Kollagenose wurde erstmals vom Klemperer 1972 gebraucht. Die Bezeichnung wurde in der Annahme geprägt, dass eine derartige Erkrankung sowohl mit einer biochemischen als auch strukturellen Veränderung eines spezifischen Fibrillenproteins, dem sog. Kollagen, einhergeht. Mittlerweile weiß man, dass es nicht zu generalisierten Veränderungen des Kollagens sondern zu einer abschnittswisen starken Proliferation von kollagenem Bindegewebe kommt.

Bindegewebserkrankungen bzw. Kollagenosen zählen zu den systemischen Autoimmunerkrankungen und stellen eine zum Teil noch relativ ungenau definierte, heterogene Gruppe von Krankheitsbildern dar. Dazu gehören unter anderem der systemische Lupus erythematodes (SLE), die Mischkollagenose (MCTD) oder Sharp-Syndrom, das Sjögren-Syndrom (SS), die progressive systemische Sklerodermie (PSS) und die Dermatomyositis (DM) /Polymyositis (PM). Eine charakteristische Besonderheit dieser Autoimmunerkrankungen ist die Präsenz von fast ausschließlich antinukleären Antikörpern (ANA), die gegen ansonst unzugängliche Kernantigene gerichtet sind. Bei diesen speziellen Antigenen handelt es sich um Erkennungsstellen nukleärer Proteine und Nukleinsäuren wie DNA, essentielle Enzyme oder andere, welche üblicherweise an der DNA-Verdoppelung, der mRNA-Transkription oder Übertragung im Rahmen der Proteinbiosynthese beteiligt sind.

Das Fehlen von bekannten Entstehungsfaktoren sowie die Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes machen es oftmals schwer, eine exakte Diagnose zu stellen und eine adäquate Therapie zu finden. Trotz einer Reihe von klinisch wertvollen Kriterien für die Diagnose und den Verlauf der Erkrankung ist bei den Kollagenosen ein abnormer Titer von antinukleären Antikörpern in der indirekten Immunfluoreszenz oder in einem adäquaten Test als serologischer Klassifikationsmarker von entscheidender diagnostischer Bedeutung.

Für die meisten Bindegewebserkrankungen konnte trotz der klinischen Unterschiedlichkeit im Laufe der letzten Jahre ein charakteristisches Spektrum von krankheitsspezifischen antinukleären Antikörpern und den dazu gehörenden nukleären Antigenen zusammengestellt werden.

## Verschiedene Kollagenosentypen und Antikörperfraktionen

<u>Klinische Bezeichnung</u>	<u>Antigen</u> Molekülstruktur	<u>Antikörper</u> Häufigkeit (%)
<b><u>Systemischer Lupus (SLE)</u></b>		
native DANN	doppelsträngige DANN	40 – 70
Denaturierte DANN	einzelsträngige DANN	70
Histone	H1 – 5	50 - 70
U1-nRNP	Proteine A, C-Klasse von U1-nRNP	30 - 40
SS-A/Ro	Proteinkomplexe	25 - 60
SS-B/La	Phosphoprotein	10 - 35
Kollagen	Kollagen Typ I, II und IV	20 - 40
Kryoglobulin	IgG-Typ	5 – 90
Fibronektin	Protein	30
Phospholipide	Cardiolipin	35
Autokoagulans	Prothrombin	34
<b><u>Sharp-Syndrom</u></b>		
U1-nRNP	Protein A, C und D1 von U1-nRNP	über 95
<b><u>Sjörgen-Syndrom (SS)</u></b>		
SS-A/Ro	Proteinkomplexe	88 - 96
SS-B/La	Phosphoprotein	70 - 87
<b><u>progressive systemische Sklerodermie (PSS)</u></b>		
ANA	antinukleare Antikörper	75 - 99
Scl-70	natives Protein, Topoisomerase	20 - 60
Centromer	CENP-A, -B, -C	35 – 60
PM-Scl	Komplex aus 11 Proteinen	2 - 5
Fibrillarin	Protein des U3-RNP Partikels	6 - 8
U1-nRNP	Proteine A, C und D von U1- nRNP	2 - 5
<b><u>Dermatomyositis/Polymyositis</u></b>		
Jo-1	Histidyl-Synthetase	20 - 40
PM-Scl	Komplex aus 8 Proteinen	8-12
<b>verschiedene andere Antigene</b>		1 - 4

## Progressive systemische Sklerodermie

Im Jahre 1942 klassifizierten Klemperer und Mitarbeiter die diffuse Sklerodermie ebenso wie den akuten disseminierten Lupus erythematodes als systemische Bindegewebserkrankung. Sie konstatierten, dass das Bindegewebe eigentlich mit Recht als ein **System** bezeichnet werden kann. Spätere Wissenschaftler beschrieben 1963 die Sklerodermie als einen Krankheitszustand, bei welchem strukturelle und funktionelle Gewebeschäden durch die Aktivität immunologisch kompetenter Zellen oder durch Antikörper gegen körpereigene Komponenten entstehen.

Heute ist allgemein bekannt, dass die Sklerodermie zu den systemischen Autoimmunerkrankungen zählt und in erster Linie durch einen chronisch entzündlichen Prozess im Bereich der Gefäße und des kollagenen Bindegewebes in der Grenzschicht von subkutanem Fettgewebe und Lederhaut mit anschließender Fibrosklerose charakterisiert ist. Meistens wird die Erkrankung durch ein Raynaud Phänomen der Akren oder ein Ödem des akralen Bindegewebes eingeleitet. In unterschiedlichen Zeitabständen (Monate bis Jahre) folgen eine allmähliche Verfestigung des kollagenen Bindegewebes mit Konsistenzvermehrung bis hin zur straffen Sklerose mit Atrophie, vor allem des Fingerkuppengewebes. In ungünstigen Fällen kommt es zum Übergreifen auf den Körperstamm und innerliche Organe.

Pathophysiologisch kommt es zu einem Elastizitätsverlust des gesamten Hautorgans infolge der kollagenen Fibrose/Sklerose, die in der Regel von peripher nach proximal auf den Körperstamm aufsteigt und schließlich zu Funktionszerstörungen innerlicher Organe führt. Die Letalität wird durch den Grad der Funktionsstörung von Herz, Nieren und Lunge bestimmt.

Die krankheitsauslösenden Faktoren der Sklerodermie sind nach wie vor unbekannt, die Pathogenese nicht hinreichend geklärt. Neben einer direkten Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels aufgrund von Überträgerfaktoren, die die Kollagenproduktion erhöhen oder zu einer Veränderung der Synthese von Kollagen führen, kommt es infolge von subendothelialen Ablagerungen von bindegewebigen Substanzen zur Störung der Mikrozirkulation und anschließender verstärkter Fibroblastenproliferation. Weitere pathogenetische Faktoren, die diskutiert werden, sind lokale und systemische immunpathologische Vorgänge.

Die Sklerodermie ist mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 1 auf 500.000 bis 1 auf 1 Million eine sehr seltene Erkrankung und befällt in Abhängigkeit vom Fibrosemuster Frauen bis zu achtmal häufiger als Männer. Das Vorkommen ist in Quarzstaub-exponierten Berufen drastisch erhöht (z. B. Bergleute, Maurer, Glasschleifer, Sandstrahler, Bauelektriker, Heizungsmonteur, Zimmerleute und Dachdecker). In der Berufsgruppe der Steinmetze und Steinbrucharbeiter ist das Vorkommen der Sklerodermie mehr als 1000 mal höher als bei der Normalbevölkerung.

Unter Berücksichtigung des kutanen Fibroseusters lässt sich die Sklerodermie in verschiedene Subtypen einteilen, die einen unterschiedlichen Verlauf aufweisen.

Abhängig ist die Prognose der Erkrankung vom Fibrosemuster am Körper und der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Fibrose. Mit anderen Worten: Befällt die Sklerodermie innerhalb kurzer Zeit die Arme und Beine sowie den gesamten Körper, so muss damit gerechnet werden, dass ebenfalls kurzfristig interne Organe durch die Erkrankung mehr oder

weniger stark in ihrer Funktion in Mitleidenschaft gezogen werden. Andererseits ist eine langsame Ausbreitungstendenz mit überwiegender Lokalisation der krankhaften Veränderungen auf Hände und Unterarme mit einem relativ langsamen Krankheitsverlauf verknüpft. Im allgemeinen gilt der Standardsatz: "Was die Sklerodermie in fünf Jahren nicht schafft, schafft sie in zwanzig Jahren nicht: Dies bedeutet, dass die innerlichen Organe von einem Befall der PSS verschont bleiben oder dass der Befall nur geringgradig ausgeprägt ist, wenn sich die kutane Fibrose im zeitlichen Ablauf langsam entwickelt. Eine Ausnahme stellt allerdings die Lungenfunktion dar, die sich protrahiert über viele Jahre hinweg langsam schleichend verschlechtern kann.

Unspezifische Anfangssymptome und die klinische Verschiedenartigkeit erschweren oft die präzise und zeitgerechte Diagnosestellung. Insgesamt werden nach wie vor in Deutschland vier Jahre benötigt, um die Diagnose Sklerodermie zu stellen. Diese deutlich verzögerte Diagnosestellung ist durch eine ungeklärte klinische Relation zwischen Ausprägung der Hautsklerose und dem viszeralem Befall geprägt. So wird der Krankheitsverlauf mit mäßiger Hautsklerose häufig durch einen prominenten Befall innerer Organe kompliziert und umgekehrt. Alle diese klinischen Beobachtungen haben bisher noch keinen Eingang in die Klassifikation der PSS gefunden. Einen ersten Schritt zur gezielten Diagnostik und Klassifikation der Sklerodermie im Frühstadium stellte die Entdeckung von Autoantikörpern im Serum von Sklerodermiepatienten dar. Auch wenn eine Subtypenklassifizierung nur begrenzt möglich ist, kommt dennoch dem individuellen Autoantikörperprofil als Richtungshinweis besondere Bedeutung zu.

Antinukleäre Antikörper (ANA) wurden bereits 1963 in Seren bei Sklerodermiepatienten entdeckt. Die Identifikation unterschiedlicher nukleärer Fluoreszenzmuster und ihr Zusammenhang und ihre Assoziation zu Typ und Verlauf der Erkrankung wurden später beschrieben.

Im Gegensatz zum **systemischen Lupus erythematodes** konnten bei Sklerodermiepatienten keine Hinweise für eine immungesteuerte Pathogenese der Gewebsschädigungen durch Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplementbestandteilen in den Gewebläsionen gefunden werden. Eine weitere Besonderheit ist, dass der kleine Kern eine ungewöhnlich wichtige Rolle bei der Immunantwort von Sklerodermiepatienten zu spielen scheint, da nachweislich alle Hauptantigene einschließlich der centromer-Antigene im kleinen Kern liegen oder mit ihm verknüpft sind.

Diagnostisch von entscheidender Bedeutung sind Scl-70- und Anticentromer-Antikörper. Der gegen Topoisomerase-I gerichtete Scl-70 Antikörper markiert betont Typ II- und Typ III-PSS, während der Anticentromer-Antikörper in 70 bis 90 % mit einem klinisch klar definierten CREST-Syndrom assoziiert ist. Diese beiden Antikörper sind als serologische Marker von großer diagnostischer Hilfe. In äußerst seltenen Fällen treten beide Autoantikörper gleichzeitig auf. In solchen Entwicklungen dominiert der Anticentromer-Antikörper meist den Scl-70 Antikörper, so dass ein CREST-Syndrom diagnostiziert werden kann.

Die Tatsache, dass einige Autoantikörper, wie der Antitopoisomerase-I- und der Anticentromer-Antikörper bei einem Teil der Sklerodermiepatienten bereits Monate bis Jahre vor dem klinischen Ausbruch der Krankheit serologisch nachweisbar sind, spricht gegen die Hypothese, dass entzündliche Prozesse, die mit einer durch Zellabstoßung verursachten Entstehung von abgebauten zelleigenen Antigenen einhergehen, für die Antikörperbildung verantwortlich sind.

Die Zellabstoßung stellt den genetisch programmierten Zelltod dar, er ist ein wichtiger Mechanismus, mit dem Organismen das Zellwachstum kontrollieren und ihre Homöostase aufrecht erhalten.

### **Das CREST-Syndrom**

Als Winterbauer den Begriff CRST-Syndrom 1968 prägte, wollte er eine wegen ihres protrahiert milden Verlaufs prognostisch günstige Variante der progressiven systemischen Sklerodermie von einer genetischen Blutungserkrankung, dem Oster-Syndrom, abgrenzen. Gleichzeitig klassifizierte er einen Krankheitsprozess und stellte ihn als günstig verlaufende Variante der PSS heraus.

In späteren Jahren erweiterte Rodnan diesen Begriff aufgrund einer vermehrt auftretenden Ösophagusbeteiligung zum CREST-Syndrom (E = Ösophagus).

Das CREST-Syndrom stellt eine Sonderform der progressiven systemischen Sklerodermie und weist fünf Symptomgruppen auf:

- C = Calcinosis cutis
- R = Raynaud Phänomen
- E = Ösophagusbeteiligung
- S = Sklerodaktylie
- T = Teleangiektasien

Eine Diagnosestellung allein anhand dieser klinischen Symptomatik ist jedoch nicht immer möglich, da häufig nicht alle fünf Symptome gleichzeitig klinisch manifest werden, sondern sich erst im Laufe von mehreren Jahren in unterschiedlichen zeitlichen Abständen entwickeln. Lange Zeit war kein CRESTtypisches Antikörperprofil bekannt. Im übrigen fehlten die bei der progressiven systemischen Sklerodermie ansonsten vorkommenden spezifischen Antikörpermuster.

Erst 1980 beschrieben Wissenschaftler ein Fluoreszenzmuster als diskret gesprenkelt mit einer charakteristischen Doppelpunkterscheinung in Zusammenhang mit dem CREST-Syndrom. Ausführliche zytologische Analysen zeigten dann, dass die Antikörper mit Chromatinstrukturen aus der Centromergegend von Zellen in der Teilungsphase reagieren. Das Centromer bildet das Zentrum eines regelrechten Chromosoms, über welches die Geschwisterchromosomfäden miteinander verbunden sind. Es ist für die koordinierte Spaltung der Chromosomen während der Mitose und der Meiose verantwortlich. Auf der Oberfläche des Centromers befindet sich eine aus drei Plättchen bestehende scheibenartige Struktur, genannt Kinetochor, die während der Zellteilung als Ansatzpunkt für den Spindelfaserapparat dient und die lange Zeit für die Zielstruktur von Anticentromer-Antikörper gehalten wurde.

Untersuchungen mit Seren von Sklerodermiepatienten - die mit dem Centromer reagieren - zeigten, dass Anticentromer-Antikörper mindestens drei verschiedene Eiweißstrukturen aus der Centromerregion erkennen. Diese Proteinstrukturen wurden in A, B und C Reaktionspartner von Anticentromer-Antikörper beschrieben. Diese drei Hauptantigene bilden somit die Zielregion für eine Autoantikörperlonteraktion, die für das CREST-Syndroms kennzeichnend ist.

Das CREST-Syndrom wird mit hoher Zuverlässigkeit durch den Anticentromer-Antikörper markiert und zeigt einen deutlich milderen Krankheitsverlauf als die systemische Form der PSS. Fast alle Patienten klagen bei Krankheitsbeginn über ein Raynaud-Syndrom, das sich durch eine plötzliche Minderdurchblutung der Finger bei inneren (Stress) und äußeren (Kälte) Reizen bemerkbar macht und sehr schmerzhaft ist. Durch die Sklerosierung der Haut an den Fingern kommt es zu einer typischen dermatogenbedingten Fixierung der Fingergelenke in Beugestellung.

Die kutane Calcinose entsteht durch Calciumphosphatablagerungen im Bindegewebe und findet sich in der Form von weißlichen kutanen Knoten und Platten an druckbelasteten Stellen der Finger-, Ellenbogen- und Kniegelenke lokalisiert. Im Röntgenbild lassen sich gelegentlich auch im subkutanen Fettgewebe und in der Muskulatur tiefe Kalkherde lokalisieren. Teleangiectasien sind Erweiterungen kleiner, oberflächlicher Hautgefäße und lokalisieren sich beim CREST-Syndrom nicht nur in befallener und sondern auch klinisch regelrechter Haut und greifen in das Lippenrot und die Schleimhäute über. Im weiteren Verlauf kommt es in 80 % zu einer Sklerosierung der Speiseröhre, was sich zum Teil in massiven Schluckstörungen bemerkbar macht und bei einem Drittel der Patienten zu einer Sklerose/Fibrose des Lungengerüsts, die meist radiologisch nachweisbar ist und zu einer restriktiven Ventilationsstörung führt. **Gefürchtet in diesem Zusammenhang ist die pulmonale Hypertonie, die beim CREST-Syndrom häufiger vorkommt als bei der Scl-70 positiven systemischen Sklerodermie.** Außerdem kann die Leber in Form einer primären biliären Zirrhose betroffen sein. In der Regel fehlen Beteiligungen von Herz und Nieren.

Das Vorkommen von Anticentromer-Antikörpern (ACA) beim CREST-Syndrom beträgt im Durchschnitt 80 - 96 %. Die Unterschiede im Nachweis dieser Antikörper lassen sich jedoch größtenteils hinsichtlich der unterschiedlichen Patientenpopulationen, vor allem hinsichtlich krankheitsspezifischer Hintergründe, erklären. In einer amerikanischen Studie mit 156 hell- und dunkelhäutigen Sklerodermiepatienten konnten Anticentromer-Antikörper bei 36 % der hellhäutigen Patienten und nur bei 4 % der dunkelhäutigen nachgewiesen werden, während Scl-70 Antikörper bei 17 % der hellhäutigen und bei 37 % der dunkelhäutigen Patienten vorkamen. Dies weist daraufhin, dass die mildere, protrahierte Verlaufsform der Sklerodermie bei hellhäutigen sehr viel häufiger vorkommt als bei dunkelhäutigen Erkrankten. Diese Befunde ließen sich auch mit einer Studie in Südafrika nachweisen. Vergleichbare Daten existieren auch in Studien mit asiatischen Patienten, bei denen keine Korrelation zwischen ACA und CREST-Syndrom gefunden werden konnte. Derartige Unterschiede nach Hautfarbe legen die Vermutung nahe, dass genetische Faktoren an der Entwicklung des CREST-Syndroms beteiligt sind. Wie bereits weiter oben erwähnt, ist das CREST-Syndrom auch durch eine spezifische immunologische Erkennungsfunktion charakterisiert (spezifische HLA-Assoziation).

### **Heterochromatin-Protein-1 Antikörper**

Im Rahmen von weiteren Studien mit Seren von Sklerodermiepatienten, die vornehmlich von unserer Praxis durchgeführt wurden, zeigte sich, dass Immunsereen im positiven ACA-Titer von Heterochromatin-Protein-1 Antikörper begleitet sein können. Dieser isolierte Autoantikörper gegen bestimmte Proteine weist im Gegensatz zu Anticentromer-Antikörper keine Kreuzreaktion mit centromeren Strukturen auf. Vielmehr handelt es sich hierbei um speziell verdichtete Formen des Chromatingerüsts. Chemisch besteht das Heterochromatin ebenso wie das Chromatin aus DNA und Histonen.

Heterochromatin-Protein-1 Antikörper (HP-1) zählen überwiegend zu den Immunglobulinen der Klasse G. Grundsätzlich erkennt der HP-1 Antikörper spezifische Proteindomänen. Es hat sich gezeigt, dass der HP-1 Antikörper ausschließlich bei Patienten vorkommt, die ACA positiv sind. Bisher konnte bis auf einen Mann, der Antikörper nur bei Frauen nachgewiesen werden.

In einer weiteren von uns durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass der HP-1 Antikörper im Gegensatz zum alleinigen Vorliegen der ACA eher für Verläufe kennzeichnend ist, die eine erhöhte Lungenbeteiligung aufweisen. Ob der HP-1 Antikörper für die pulmonale Hypertonie kodiert, ist bisher nicht hinreichend klar geworden.

Zusammengefasst führen die erwähnten Studien zu dem Schluss, dass der HP-1-Antikörper eine ungünstige Konstellation beim CREST-Syndrom darstellt.

Zur genauen Abgrenzung verschiedener Subtypen der systemischen Sklerodermie wie des CREST-Syndroms als Sonderform der systemischen Sklerodermie, ist die exakte Analyse der Autoantikörper von großer Bedeutung. Die sichere Zuordnung eines Sklerodermiepatienten zu einer definierten Untergruppe in einem frühen Stadium der Erkrankung hat großen Einfluss auf die Wahl des Therapieverfahrens. Durch die Entschlüsselung des Pathomechanismus der Sklerodermie könnten in Zukunft für jeden Subtyp entsprechende Therapieverfahren entwickelt werden.

Prof. Dr. med. habil. Christoph Luderschmidt  
Hautarzt – Allergologie – Umweltmedizin  
Fachpraxis für Bindegewebskrankheiten  
Residenzstraße 27  
80333 München