

## Leitthema

Z Rheumatol 2009 · 68:312–319  
 DOI 10.1007/s00393-008-0401-7  
 Online publiziert: 9. April 2009  
 © Springer Medizin Verlag 2009

## Redaktion

V. Krenn, Trier  
 W.L. Gross, Bad Bramstedt/Lübeck

U.A. Walker<sup>1</sup> · P. Knöß<sup>2</sup> · M. Jakobs<sup>2</sup> · V. Krenn<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rheumatologische Universitätsklinik, Universität Basel

<sup>2</sup> Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier

# Sklerodermie und fibrosierende Erkrankungen

**Dieser Artikel gibt einen Überblick über Erkrankungen, bei denen es zu einer starken Fibroblastenproliferation mit Bindegewebsvermehrung kommt. Die Bandbreite der unterschiedlichen Erkrankungen ist groß. Bei der Sklerodermie und anderen Kollagenosen steht die ausgeprägte entzündliche Komponente im Vordergrund. Bei den Fibromatosen steht die Proliferation fibroblastärer und myofibroblastärer Zellen mehr im Fokus, als das deutlich weniger prominente entzündliche Infiltrat. Auch die Retroperitonealfibrose ist eine entzündliche Erkrankung; hier gibt es fließende Übergänge zum inflammatorischen Aortenaneurysma.**

## Einteilung der Sklerodermie

Die Sklerodermie wird in lokalisierte Formen und die Formen der Systemsklerose unterteilt (**Tab. 1**). Die Systemsklerose ist der Prototyp einer Erkrankung bei der gleichzeitig vaskuläre und fibrotische Veränderungen nachgewiesen werden [18].

Histopathologisch (**Abb. 1 a, b**) zeichnet sich die Sklerodermie durch eine hochgradige Verbreiterung der Dermis und der Septen des subkutanen Fettgewebes durch Kollagenfaserbündel, durch diskrete perivaskuläre entzündliche Infiltrate, sowie durch Verdickung der Gefäßwände mit Schwund der Vaskularisation aus.

— Bei der Vaskulopathie der Sklerodermie sind insbesondere die kleinen Gefäße betroffen.

Es kommt zu einer Intimafibrose und Mediaverdickung und letztendlich zum thrombotischen Verschluss. Die Vaskulopathie der Systemsklerose wird nicht nur an der Haut durch digitale Ulzera kompliziert, sondern auch eine wichtige Ursache schwerer Organkomplikationen (pulmonalarterieller Hypertonus, renale Krise).

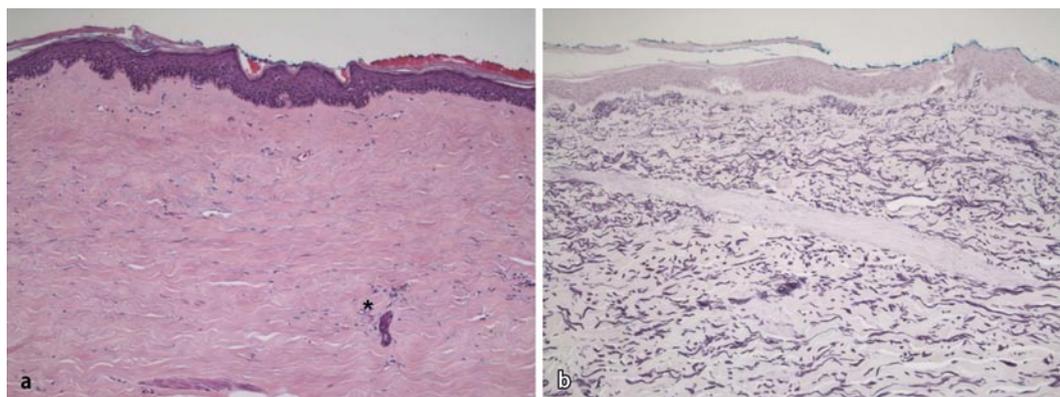
Innerhalb der Gruppe der Systemsklerosen sind die wichtigsten Unterformen

- die limitierte kutane Sklerodermie und
- die diffuse kutane Sklerodermie.

Bei der häufigeren *limitierten Form* bleiben die fibrosklerotischen Hautveränderungen auf die distalen Extremitäten beschränkt und dehnen sich definitionsgemäß nicht proximal der Ellenbogen und Knie aus. Typischerweise finden sich im Serum der Patienten mit limitierter kutaner Sklerodermie Anti-Zentromer-Autoantikörper (ACA). Im Vordergrund der Mortalität steht der pulmonalarterielle Hypertonus.

Bei der *diffusen kutanen Sklerodermie* entwickelt sich die Hautsklerose auch proximal von Knie und Ellenbogen relativ rasch (innerhalb von Monaten bis wenigen Jahren). Ebenfalls relativ früh kommt es zu einer klinisch signifikanten renalen, pulmonalen, gastrointestinalen und myokardialen Beteiligung.

Die *Sklerodermie sine Skleroderma* ist eine seltene Unterform der Systemsklerose. Sie präsentiert sich mit einer Beteiligung der inneren Organe, nicht jedoch der Haut. Die Diagnose beruht dann auf dem Nachweis des Raynaud-Phänomens, der Kapillarmikroskopie und dem Nachweis typischer Autoantikörper. Bei der *frühen (Prä-)Sklerodermie* findet sich noch kei-



**Abb. 1** ◀ Systemsklerose. **a** Vergrößerte Kollagenfaserbündel in der Dermis, diskretes perivaskuläres Infiltrat (*Sternchen*; HE-Färbung, Vergr. 200:1). **b** Verbreiterte Dermis mit vermehrter Bildung breiter, elastischer Fasern (Elastika-Färbung, Vergr. 200:1; Originalpräparat von PD. Dr. T. Mentzel, Dermatopathologie, Friedrichshafen)

ne Hautsklerose, aber das Raynaud-Phänomen und pathologische Nagelfalzkapillaren in Verbindung mit sklerodermiety-pischen Serumantikörpern.

## Vaskulopathie bei Sklerodermie

Zu Beginn der Systemsklerose werden funktionelle Veränderungen der kleinen Arterien in Form einer gesteigerten, aber noch reversiblen Vasokonstriktion als Korrelat des annähernd obligaten Raynaud-Phänomens angetroffen [9]. Ebenfalls bereits sehr früh kommt es zu einer in der Nagelfalzmikroskopie detektierbaren Rarefizierung des kapillaren Gefäßbettes bei gleichzeitiger Dilatation der verbleibenden Kapillaren. Hierbei werden stadienabhängig verschiedene Muster unterschieden (■ Tab. 2).

Typisch ist auch die Intimahyperplasie der betroffenen Arterien, wobei sowohl die Endothelzellen, die Zellen der glatten Muskulatur, als auch das Bindegewebe innerhalb der Lamina elastica interna an der Gefäßverengung partizipieren. Es bestehen Hinweise, dass die Zellen von der glatten Muskulatur der Media durch Wachstumsfaktoren in die Intima rekrutiert werden.

### ► Die Intimahyperplasie könnte am Anfang der Pathogenese der Systemsklerose stehen

Die Intimahyperplasie ist wahrscheinlich für den Vasospasmus des Raynaud-Phänomens mitverantwortlich und könnte sogar am Anfang der Pathogenese der Systemsklerose stehen. Mit fortschreitendem Krankheitsprozess kommt es zur kompletten Verlegung des Gefäßlumens durch In-situ-Thrombosen. Der in den fortgeschrittenen Stadien deutlich nachweisbare kapillare Gefäßverlust ist jedoch prinzipiell reversibel, da nach autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation eine Kapillarneubildung beobachtet wurde [1].

## Extrakutane Organbeteiligung bei der Sklerodermie

Obwohl 90% aller Patienten mit Systemsklerose auch von einer extrakutanen Organbeteiligung betroffen sind, ist fast

**Tab. 1 Einteilung der Sklerodermie**

Lokalisierte Sklerodermie	Systemsklerose
Plaque-Morphea	Limitierte kutane Sklerodermie
Generalisierte Morphea	Diffuse kutane Sklerodermie
Bullöse Morphea	Skleroderma sine Skleroderma
Lineare Sklerodermie	Sklerodermie durch Umwelteinflüsse
Tiefe Morphea	Prä-Sklerodermie

**Tab. 2 Kapillarmikroskopische Muster bei Systemsklerose**

Früh	Aktiv	Spät
Geringe Kapillarerweiterung	Milde Kapillarverzweigungen	Kapillarverzweigungen, Büschelkapillaren
Geringfügige Kapillärhämorrhagien	Häufige Riesenkapillaren und Hämorrhagien	Kaum Riesenkapillaren und Hämorrhagien
Kein Kapillarverlust	Etwas Kapillarverlust	Starker Kapillarverlust mit avaskulären Arealen

die Hälfte der Erkrankten diesbezüglich asymptomatisch. Die Hauptzielorgane [19] sind:

- der Gastrointestinaltrakt [8],
- die Lunge,
- die Niere [8] und
- das Herz [8].

Bei der Mehrzahl der Männer mit Sklerodermie kommt es zu einer erektilen Dysfunktion [20].

Die *Ösophagusbeteiligung* manifestiert sich mit Dysphagie, Refluxsymptomatik und Aspiration. Die Magenbeteiligung führt zu einem verfrühten Sättigungsgefühl. Häufig wird eine vaskuläre Ektasie beobachtet. Die hervorgetretenen Gefäßkonvolute verleihen dem Magen den endoskopischen Aspekt einer Wassermelone („watermelon stomach“). Er ist eine wichtige Ursache eines chronischen Blutverlusts der Patienten. Die Beteiligung anderer Abschnitte des Gastrointestinaltrakts führt zu Diarrhöe, Meteorismus, Obstruktion und Malabsorption.

Die *Lunge* ist bei etwa 70% aller Patienten am Krankheitsprozess beteiligt. Einerseits kann es zu einer interstitiellen Lungenfibrose kommen, andererseits zu einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH). Ursache der PAH ist die bereits erwähnte Intimahyperplasie mit konsekutiver Einengung der Gefäßstrombahn. Im späteren Verlauf der PAH kommt es zu einer Thrombosierung der Lungengefäße. Während bei der diffus kutanen Form der Sklerodermie die PAH oft die Lungenfibrose begleitet, wird die PAH bei der limi-

tierten kutanen Sklerodermie häufiger isoliert, d. h. ohne wesentliche Lungenfibrose angetroffen [19]. Am häufigsten findet sich histologisch bei der interstitiellen Lungenbeteiligung bei Sklerodermie das Muster einer nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP; [7]). Auch die Radiomorphologie in der hochauflösenden Computertomographie (CT) folgt typischerweise dem NSIP-Muster; Honigwabenmuster werden bei einem kleinen Prozentsatz der Sklerodermiepatienten beobachtet.

### ► Bei fast allen Patienten mit Sklerodermie lässt sich eine Herzbeteiligung nachweisen

Die *Nierenbeteiligung* in Form der sogenannten „renalen Krise“ [15] ist eine schwerwiegende, weil akut lebensbedrohliche Organmanifestation. Die renale Krise manifestiert sich insbesondere bei Patienten mit diffuser kutaner Sklerodermie. Es entwickelt sich sehr rasch ein Nierenversagen in Verbindung mit einem malignen Hypertonus und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie. Das Urinsediment ist entweder normal oder weist nur eine milde Proteinurie mit wenigen Zylindern auf. Die primären Veränderungen sind in den Aa. arcuatae und Aa. interlobulares sowie den Glomeruli lokalisiert. Es entwickeln sich akut Fibrinthromben und fibrinoide Nekrosen. Die Abheilung verläuft über das Stadium einer mukoiden Intimaverdickung zum Endstadium der typischen konzent-

Tab. 3 Differenzialdiagnose der Hautsklerosierung

	Systemsklerose	Skleromyxödem	Sklerodema adultorum Buschke	Eosinophile Fasziitis	Nephrogene systemische Fibrose
Hautverdickung	Ja Glatt, glänzend	Ja Lichenoide Papeln	Ja Matratzenphänomen	Ja Peau d'orange	Ja Peau d' orange
Kapillarmikroskopie	Pathologisch	Normal	Normal	Normal	Normal
Sklerodaktylie	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Gesicht	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Lungenbeteiligung	Ja	Ja	Nein	Nein	Möglich
Ösophagusbeteiligung	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Raynaud-Phänomen	Ja	Selten	Nein	Nein	Nein
Muzinablagerung	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
Infiltrat	Stadienabhängig	Lymphozytär	Kein Infiltrat	Eosinophile	Wenig Inflammation, CD34 <sup>+</sup> -Fibrozyten
Paraprotein	Nein	83% (IgG-λ)	Etwa 25%	Selten	Nein
ANA	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Besonderheiten	Teleangiektasien, Kalzifikationen	Myopathie und Neuropathie möglich	Nur Kopf, Stamm und proximale Extremitäten. Nach Infekt, bei Diabetes mellitus. Hautanhangsgebilde intakt	Distale Extremitäten ausgespart	Nur nach Gadolinium-Exposition bei Niereninsuffizienz, Skleraplaques

IgG Immunglobulin G, ANA antinukleäre Antikörper.

rischen Zwiebschalenhypertrophie der Intima.

Mit Hilfe sensitiver diagnostischer Methoden lässt sich eine *Herzbeteiligung* bei fast allen Patienten mit Sklerodermie nachweisen [12]. Prinzipiell können alle Herzstrukturen betroffen sein. Es finden sich Perikarditis, Perikarderguss, Myokarditis und Myokardfibrose mit diastolischer und/oder systolischer Herzinsuffizienz sowie Reizleitungsstörungen oder Arrhythmien. Die Herzfibrose lässt sich mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bei etwa 2/3 der Patienten nachweisen und ist bei histologischer Untersuchung typischerweise fleckförmig auf beide Ventrikel verteilt. Dieses fleckförmige Verteilungsmuster unterscheidet sich von dem auf bestimmte Gefäßterritorien begrenzten Muster bei koronarer Arteriosklerose und resultiert wahrscheinlich aus einem intermittierenden Vasospasmus der kleinen Gefäße. Die Koronarreserve ist reduziert, die Beteiligung der kleinen Koronarverzweigungen kann trotz normaler Koronarangiographie zu Angina pectoris und Myokardinfarkt führen. Die Thallium-201 „Single-Photon-Emissionscomputertomographie“ (SPECT) kann die reversible Ischämie durch den Vasospasmus nachweisen. Die Häufigkeit einer arteriosklerotischen Beteiligung der größeren Koronargefäße ist bei Sklerodermie jedoch im Gegensatz

zum systemischen Lupus erythematoses nicht erhöht.

Etwa 80% der von der Systemsklerose betroffenen Männer leiden an einer häufig kompletten *erektilen Dysfunktion* [20]. Die Erektionsstörung resultiert aus einer verminderten arteriellen Durchblutung des Penis. Histologisch findet sich eine verdickte Tunica albuginea und eine exzessive Fibrose der Corpora cavernosa aufgrund einer vermehrten Synthese von extrazellulärer Matrix und Kollagen durch die glatte Muskulatur.

### Differenzialdiagnose der sklerodermiformen Hautveränderung

Auch andere Erkrankungen sind durch eine Hautverhärtung gekennzeichnet und können mit der Sklerodermie verwechselt werden [5]. Die Klinik der Hautverteilung, die Kapillarmikroskopie, Laborparameter und in Zweifelsfällen die Hautbiopsie erlauben jedoch in der Regel eine sichere Differenzialdiagnose (■ Tab. 3).

### Skleromyxödem

Das Skleromyxödem führt zu oft linear angeordneten, wächsernen gelblich-rötlichen Papeln an Kopf, Hals, Armen und oberem Rumpf. Die Papeln sind einer verdickten und verhärteten Haut auf-

gelagert [14]. An der Glabella finden sich typischerweise tiefe Furchen. Meist werden Erwachsene in den mittleren Dekaden betroffen; eine Geschlechtsprädisposition besteht nicht.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Skleromyxödem findet sich im Serum oder Urin ein monoklonales Immunglobulin (Ig)G-λ-Paraprotein; nur wenige Patienten weisen κ-Ketten auf. Auch eine biklonale IgG- und IgA-Paraproteinämie oder eine polyklonale Hypergamma globulinämie wurden beobachtet.

Trotz einer milden Plasmozytose im Knochenmark schreitet die Erkrankung nur in 10% der Fälle zu einem multiplen Myelom voran. Die Menge des Paraproteins korreliert weder mit der Schwere der Erkrankung noch mit deren Progress.

Bei einem Viertel der Patienten findet sich eine Muskelschwäche als Ausdruck einer unspezifischen vakuolären Myopathie, eine wesentliche Muskelfasernekrose oder inflammatorische Komponente werden dagegen meist nicht beobachtet.

Histologisch findet man in der oberen und mittleren Dermis Ablagerungen von Muzin und Kollagen sowie eine Proliferation ungewöhnlich angeordneter Fibroblasten. Die Epidermis bleibt entweder unverändert oder erscheint ausgedünnt. Die Haarfollikel sind atrophisch oder von einem leicht perivaskulär angeordneten,

lymphozytären und plasmazytären Infiltrat durchsetzt. Die elastischen Fasern sind typischerweise fragmentiert und zahlenmäßig reduziert.

### Skleroedema adultorum Buschke

Beim Skleroedema adultorum kommt es zu einer ödematösen Schwellung und Induration der Haut. Die Veränderungen breiten sich vom Nacken auf Schultern, Gesicht, Stamm und proximale Extremitäten aus. Durch Einziehungen der Haut kommt es an den Oberarmen zum sogenannten „Matratzenphänomen“. Die distalen Extremitäten sind nicht befallen. In etwa 55% der Patienten folgt die Erkrankung einem vorausgegangenen akuten Infekt; in diesen Fällen kommt es meist nach 6 bis 24 Monaten zur Spontanremission [2]. Bei Assoziation mit einem Diabetes mellitus (20%) ist der Verlauf dagegen meist chronisch. Ein dritter Subtyp mit ebenfalls protrahiertem Verlauf ist mit einem Paraprotein und multiplem Myelom assoziiert (25% der Fälle).

#### ► Bei Assoziation mit einem Diabetes mellitus ist das Skleroedema adultorum meist chronisch

Histologisch ist die Epidermis nicht involviert, die Dermis dagegen deutlich verbreitert. Histochemisch lässt sich zwischen den auch das subkutane Fettgewebe durchsetzenden Kollagenfasern Hyaluronsäure nachweisen.

### Eosinophile Fasziitis

Bei der eosinophilen Fasziitis (Shulman-Syndrom) kommt es aus unbekannter Ursache zu einer ödematösen Rötung von Extremitäten und Stamm, später zu einer Verdickung der subkutanen Faszien. Im Blut findet sich in der Frühphase eine ausgeprägte Eosinophilie [4]. Histologisch findet sich im ödematösen Frühstadium in der Umgebung der Faszien ein entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen, Histiocyten und Eosinophilen. Mit fortschreitender Krankheitsdauer wird das entzündliche Infiltrat durch dicke Kollagenbündel ersetzt. Auch die tieferen Muskelscheiden kön-

## Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2009 · 68:312–319 DOI 10.1007/s00393-008-0401-7  
© Springer Medizin Verlag 2009

U.A. Walker · P. Knöβ · M. Jakobs · V. Krenn

### Sklerodermie und fibrosierende Erkrankungen

#### Zusammenfassung

Bei der Sklerodermie und anderen fibrosierenden Erkrankungen wie den Fibromatosen, der Arthrofibrose und dem M. Ormond liegt eine Fibroblastenproliferation mit mehr oder weniger starker Begleitentzündung vor. Bei der Sklerodermie kommt es zu einer Hautfibrose mit obstruktiver Vaskulopathie. Sklerodermiforme Hautveränderungen werden auch im Rahmen der „Graft-versus-Host-Disease“ nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, bei Malignomen und nach Applikation bestimmter Medikamente beobachtet. Die Fibromatosen werden in eine unter der Hautoberfläche gelegene Gruppe und

die tief im Körper lokalisierten Desmoide unterteilt. Im Rahmen des M. Ormond findet sich eine Aortitis mit Ausdehnung der fibrosierenden Entzündung in den Retroperitonealraum. Die Bedeutung der histopathologischen Diagnostik bei fibrosierenden Erkrankungen ist unterschiedlich und reicht von einer erkrankungsbestätigenden bis hin zu einer erkrankungsdefinierenden Diagnose.

#### Schlüsselwörter

Sklerodermie · Aktivierte Fibroblasten · Vaskulopathie · M. Ormond · Fibromatose

### Scleroderma and fibrosing diseases

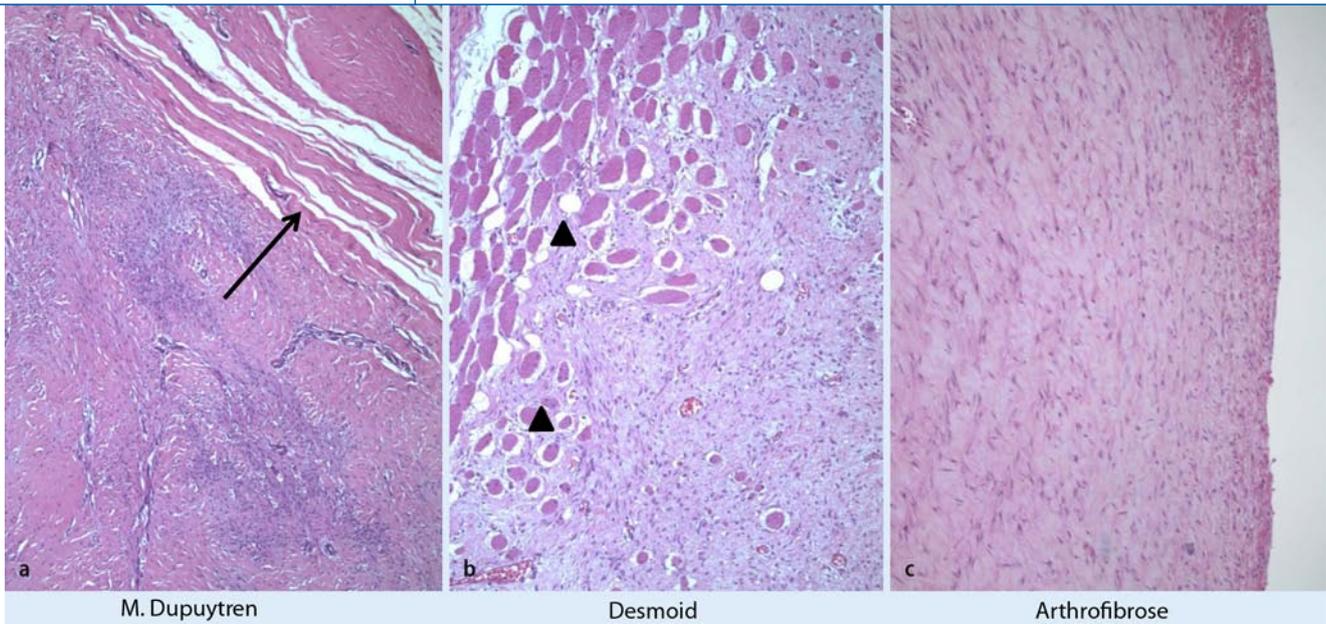
#### Abstract

Fibroblasts and myofibroblasts play an important role in the pathogenesis of systemic sclerosis, fibromatoses, arthrofibrosis, and Ormond's disease. These conditions are characterized by an excessive fibroblast proliferation and partly accompanied by inflammation. Scleroderma is either localized or systemic, and features additional vasculopathy. Scleroderma-like skin lesions can be found in graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, complicated malignoma or can represent an adverse drug reaction. The fibromato-

ses are found in superficial, or as semi-malignant desmoids in deep body compartments. Ormond's disease is a chronic periaortitis of unknown origin which extends into the retroperitoneal space. The diagnostic relevance of a histopathological diagnosis of fibrosing diseases varies and ranges from a disease-supporting to a disease-defining value.

#### Keywords

Scleroderma · Activated fibroblast · Vasculopathy · Ormond's disease · Fibromatosis



**Abb. 2** ▲ Fibromatosen. **a** M. Dupuytren: oberflächliche Fibromatose mit nodaler (myo-)fibroblastärer Proliferation, scharfe Abgrenzung zum angrenzenden tendinösen Gewebe (Pfeil), expansives, nichtinfiltrierendes Wachstum (HE-Färbung, Vergr. 200:1). **b** Desmoid: infiltrative myofibroblastäre Proliferate mit infiltrativem Wachstum (Pfeilspitzen) in die Skelettmuskulatur (HE-Färbung, Vergr. 200:1). **c** Arthrofibrose: mäßig ausgeprägte fibroblastäre Reaktion, kein lymphozytäres Infiltrat (HE-Färbung, Vergr. 200:1)

nen involviert sein, was sich klinisch in Muskelschmerz und -schwäche niederschlägt. Bei Verdacht auf eosinophile Fasziitis sollte daher eine tiefe inzisionale Biopsie unter Miterfassung von subkutanem Gewebe und der Faszie veranlasst werden.

### Nephrogene systemische Fibrose (NSF)

Die NSF wird durch Gadolinium im Rahmen von kontrastmittelgestützten MRT-Untersuchungen bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz induziert [10, 16]. Die NSF tritt unabhängig von Alter, Geschlecht und Rasse auf. Die Latenzzeit beträgt typischerweise 2 bis 4 Wochen, ist aber sehr variabel. Die Erkrankung beginnt meist an den distalen Extremitäten und breitet sich dann unter Ausbildung von Beugekontrakturen nach proximal auf den Rumpf aus. Das Gesicht bleibt ausgespart.

In der tiefen Hautbiopsie findet man neben einer Verdickung der Dermis durch dicke Kollagenbündel, elastische Fasern und Muzine auch eine Proliferation von CD34-positiven Fibrozyten und Faktor-XIII-positiven dendritischen Zellen.

### Pansklerotische Morphea

Die pansklerotische Morphea beginnt in der Regel vor dem 14. Lebensjahr. Am Rumpf und den Streckseiten der Extremitäten entwickeln sich sklerotische Plaques, die progredient alle Hautschichten durchdringen. Schließlich entstehen schmerzhafte Ulzerationen. Es kommt zu Kalzifikationen, jedoch besteht kein Raynaud-Phänomen und die Akren sind ausgespart. Antinukleäre Antikörper (ANA) sind nur sporadisch positiv.

Bioptisch findet man lymphozytäre und Plasmazellinfiltrate sowie eine Sklerose aller Hautschichten sowie des subkutanen Fettgewebes.

### Chronische Graft-versus-Host-Disease (GVHD)

Die chronische GVHD beginnt definitionsgemäß mehr als 100 Tage nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

#### Die Hautläsionen bei GVHD können denen der Sklerodermie sehr ähnlich sein.

Histologisch findet sich eine hyperkeratotische und hypertrophe Epidermis; die Reteleisten sind abgeflacht und die Der-

mis atroph. Das entzündliche Infiltrat ist nur gering ausgeprägt und findet sich auch in der Umgebung der Hautadnexe. Auch hier wird neben einem Verlust der Kapillaren eine Intimahyperplasie beobachtet. Ferner finden sich neben einem Endothelzellschaden, hohe Serumkonzentrationen an Willebrand-Faktor, perivaskuläre CD8-T-Zell-Infiltrate und aktivierte zytotoxische T-Lymphozyten [3]. Auch nach Organtransplantationen wurden Hautsklerosen beschrieben.

### Malignome

Eine Reihe von Tumoren können zum Bild der Pseudosklerodermie führen [13]. Die Hautverhärtung ist hierbei entweder limitiert oder diffus, die Finger können ausgespart bleiben. Manchmal manifestiert sich das Malignom mit einer alleinigen Palmarfibromatose. Typischerweise werden weder ANA noch das Raynaud-Phänomen beobachtet. Die Endothelzellen und Fibroblasten der betroffenen Hautareale exprimieren in sehr hohem Maße den basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor. Durch die adäquate Therapie der Neoplasie kann sich die Hautfibrose zurückbilden.

## Medikamente und Umwelttoxine

Sklerodermiforme Hautläsionen, Raynaud-Phänomen und Sklerodaktylie wurden auch nach systemischer Tumorthera- pie mit Bleomycin beobachtet. Ähnliche Veränderungen wurden lokal nach intra- läsionaler Bleomycin-Injektion zur The- rapie von Warzen beobachtet. Ebenfalls können Taxane, organische Lösungsmi- tel und Vinylchlorid zu einer Hautsklero- sierung führen.

## Hormonelle Ursachen

Bei Diabetes mellitus kann gelegentlich eine Sklerodaktylie mit Gelenkkontrak- turen beobachtet werden. Das Raynaud- Phänomen und Fingerulzera sind bei die- ser sogenannten „diabetischen Cheiro- arthropathie“ nicht nachweisbar. Nur sel- ten findet sich der Diabetes in Verbin- dung mit einem monoklonalen Parapro- tein beim POEMS-Syndrom (Polyneuro- pathie, Organomegalie, Endokrinopa- thie, monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen/“skin“).

Bei einer Hypothyreose findet sich eine Hautverdickung im Rahmen des Myx- ödems.

## Fibromatosen

Die Fibromatosen [17] sind ebenfalls gekennzeichnet durch eine Proliferation fibroblastärer und myofibroblastärer Zel- len mit konsekutiver Bildung von kollag- enem Gewebe (■ **Abb. 2 a–c**). Im Un- terschied zu Narbengewebe oder reakti- ven Prozessen besteht bei den Fibroma- tosen eine ausgeprägte Tendenz zur Infil- tration ins Nachbargewebe.

Von den oberflächlichen Fibroma- tosen der Dupuytren-Gruppe mit lang- samem und limitiertem Wachstum wird die aggressivere „tiefe“ Gruppe der Des- moide unterschieden (■ **Tab. 4**). Histo- pathologisch sind die tiefen Fibroma- tosen als semimaligne einzustufen, da sie keine zytologischen Atypien auf- weisen, aber invasiv und destruirend wachsen und zu Lokalrezidiven neigen. Metastasen werden nicht gebildet. Im- munhistochemisch zeichnen sich die Fi- bromatosen durch die Expression von glattmuskulärem Aktin aus. Eine  $\beta$ -Cate-

**Tab. 4** Einteilung der Fibromatosen

Oberflächliche (Dupuytren-) Gruppe	Tiefe (Desmoid-) Gruppe	Artikulär- postoperativ	Juvenil
M. Dupuytren	Intraabdominales Desmoid	Arthrofibrose	Fibröses Hamartom
Palmarfibromatose	In der Bauchwand gelegenes Desmoid		Infantile Myofibromatose
Plantarfibromatose (M. Ledderhose)	Extraabdominales Desmoid		Fibromatosis colli
Induratio penis plastica (M. Peyronie)			Digitale Fibromatose
			Riesenzellfibromatose
			Verkalktes aponeuro- tisches Fibrom

**Tab. 5** Ursachen und Differentialdiagnose der Retroperitonealfibrose

<i>Primär</i>	M. Ormond/inflammatorisches Bauchaortenaneurysma
<i>Sekundär</i>	Methysergid und andere Ergotalkaloide
	Dopaminagonisten (Pergolid, Methyl dopa, Bromocriptin)
	Primär retroperitoneale Neoplasmen (Lymphome, Sarkome)
	Karzinoid (Serotonin und andere Mediatoren)
	Metastasierte Karzinome (Urothel, Mamma, Kolon)
	Radiotherapie
	Trauma
<i>Aortitische Mitbeteiligung bei</i>	Chirurgische Maßnahmen
	Takayasu-Arteriitis
	Arteriitis temporalis
	Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)
	Cogan-Syndrom
	M. Behçet
	Rekurrierende Polychondritis
MAGIC-Syndrom („Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage“)	

nin-Expression ist typischerweise bei tie- fen Fibromatosen nachweisbar. Der Pro- liferationsindex (Ki67) variiert zwischen etwa 5–25%. Die CD34-Negativität er- möglicht eine Abgrenzung zu dermalen, fibrösen Neoplasien (z. B. Dermatofibro- sarcoma protuberans), die CD68-Negati- vität eine Abgrenzung zu fibrohistiozytär differenzierten Tumoren. Zu den Fibro- matosen werden ebenfalls die Arthrofib- rose und die Gruppe der juvenilen Fibro- matosen gezählt. Letztere ist nicht Ge- genstand dieser Übersichtsarbeit.

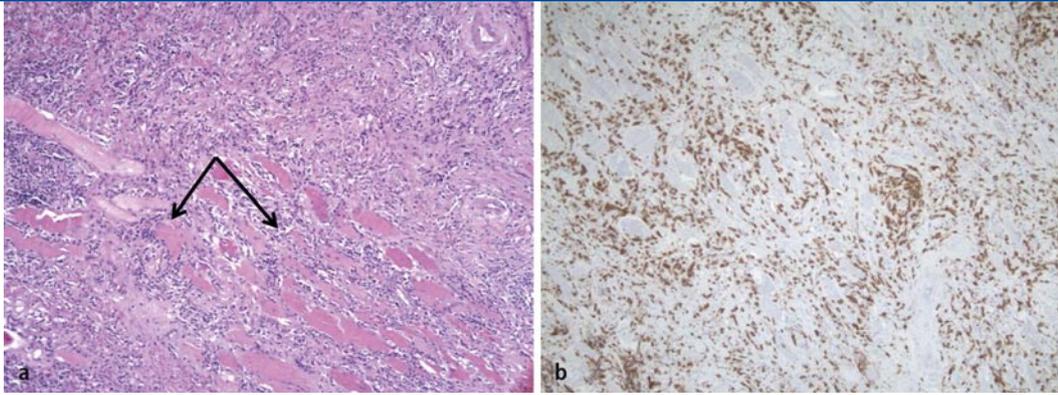
### Morbus Dupuytren

Beim M. Dupuytren kommt es zu ei- ner schmerzlosen progredienten Fibrose der Palmarfaszie mit Beugekontrakturen der Metakarpophalangeal- und proxima- len Interphalangealgelenke. Insbesondere die ulnaren Finger sind betroffen. Durch Fibroblastenkontraktion entwickeln sich

Knötchen in der Faszie. Die Beugesehnen sind nicht primär involviert (■ **Abb. 2 a**). Am häufigsten sind Männer jenseits des 50. Lebensjahres betroffen. Es besteht eine genetische Prädisposition, aber repe- titive manuelle Tätigkeiten im Beruf und Vibrationstraumen stellen einen Risiko- faktor dar.

### Palmare Fibromatose

Die palmare Fibromatose (Fasziitis pal- maris) ist sehr selten, verursacht aber ebenfalls progrediente Beugekontrak- turen. Hierbei sind allerdings alle Finger beider Hände betroffen. Diese Entität ist rar und oft mit einem Malignom asso- ziiert. Die Tumorthera- pie kann die Pro- gression stoppen und sogar zu einer Bes- serung führen.



**Abb. 3** ◀ M. Ormond.  
**a** Stark ausgeprägte myofibroblastäre Proliferation im retroperitonealen Bindegewebe, infiltratives Wachstum (Pfeile) in die Skelettmuskulatur (HE-Färbung, Vergr. 200:1). **b** Immunhistochemische Darstellung des ausgeprägten, CD3-positiven lymphozytären entzündlichen Infiltrates (Anti-CD3-Immunhistochemie, Vergr. 200:1)

### Fasziitis plantaris (Morbus Ledderhose)

Das Leitsymptom der Fasziitis plantaris ist ein belastungsabhängiger Fußsohlenschmerz. Am häufigsten entwickelt sich die Fasziitis plantaris sich zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, bei Laufsportlern auch früher. Neben repetitiven Mikrotraumen bei Sportlern werden auch Pes-planus- und -cavus-Deformitäten ätiologisch angeschuldigt.

### Induratio penis plastica (Peyronie-Erkrankung)

Die Peyronie-Erkrankung ist eine erworbene Fibromatose der Corpora cavernosa. Am Penis führt sie im erigierten Zustand zu Verkrümmung und Schmerzen. Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei knapp 10%. Es besteht eine gewisse familiäre Prädisposition und eine Assoziation mit Diabetes mellitus und der Dupuytren-Kontraktur.

### Desmoide

Desmoide sind seltene, langsam wachsende, zwar lokal aggressive aber nicht-metastasierende fibroblastische Tumoren. Desmoide können prinzipiell überall im Körper vorkommen. Desmoide besitzen keine Pseudokapsel, sondern infiltrieren lokal das Nachbargewebe mit kleinen Bündeln aus Spindelzellen und reichlich fibrösem Stroma (■ **Abb. 2 b**). Ein Teil der Desmoide weist klonale Chromosomenaberrationen (Trisomie 8 und 20) auf. In Kombination mit der familiären adenomatösen Polyposis werden Desmoide beim Gardner-Syndrom beobachtet. Intraabdominelle Desmoide sind

aufgrund einer diffusen Infiltration der Mesenterien oft nur schwierig resezierbar und können dann das Leben der Betroffenen limitieren.

### Arthrofibrose

Die Arthrofibrose stellt eine Komplikation gelenkchirurgischer Eingriffe und Traumen dar und ist durch eine ausgeprägte starke, intra- und periartikuläre fibröse Reaktion gekennzeichnet.

#### ■ Die Arthrofibrose kompliziert etwa 10% der endoprothetischen und plastischen Eingriffe am Gelenk [11].

Klinisch führt die Arthrofibrose im Bereich des operativ versorgten Gelenks zu einer schmerzhaften Kontraktur. Das Ausmaß der fibroblastären Reaktion variiert zwischen den geweblichen Veränderungen einer einfachen Vernarbung und Veränderungen wie sie beispielsweise bei den oberflächlichen Fibromatosen vorkommen.

Immunhistochemische Analysen zeigen eine variabel ausgebildete lymphozytäre Infiltration durch CD3-positiv Lymphozyten sowie einen erhöhten Anteil proliferierender, Ki67-positiver Zellen [6]. Möglicherweise stellen Abriebpartikel einen pathogenetischen Faktor der Arthrofibrose dar.

### Morbus Ormond (chronische Periaortitis)

Ormond beschrieb 1948 als erster in der englischsprachigen Literatur die nach ihm benannte idiopathische Retroperitonealfibrose mit bilateraler Ureterobstruktion durch fibrosierendes Entzündungsgewebe.

1972 berichtete Walker dann über Aortenaneurysmen mit entzündlich verdickter Aortenwand, extensiver periaortaler und retroperitonealer Fibrose und Adhäsionen an den Nachbarorganen. Später entdeckte Mitchinson, dass sich das von Walker beschriebene inflammatorische Aneurysma der Aorta abdominalis (IAAA) von der von Ormond beschriebenen Retroperitonealfibrose histologisch einzig und allein durch den Durchmesser der Bauchaorta unterscheidet [22, 23]. Er schlug deshalb vor, den M. Ormond und das IAAA als unterschiedliche Manifestationen einer einzigen Erkrankung aufzufassen und prägte den Namen „chronische Periaortitis“.

Die Patienten werden in der Regel entweder durch lumbalen oder abdominalen Schmerz oder durch die Ureter- und Gefäßobstruktion symptomatisch [21]. Etwa zwei Drittel der Fälle von chronischer Periaortitis manifestieren sich idiopathisch. 13% der Fälle wurden nach Einnahme von Methysergid beobachtet. Auch andere Mutterkornalkaloide und weitere vasoaktive Substanzen werden angeschuldigt (■ **Tab. 5**). In bis zu 15% der Ormond-Fälle finden sich fibrotische Manifestationen auch außerhalb des Retroperitoneums; die Aorta thoracica ist im Sinne einer Mediastinalfibrose in etwa 3% betroffen, eine sklerosierende Cholangitis und eine Riedel-Thyreoiditis werden in 2% bzw. 1% beobachtet. Differenzialdiagnostisch müssen Aortitiden im Rahmen anderer rheumatologischer Entitäten berücksichtigt werden (■ **Tab. 5**).

Histologisch findet man bei der chronischen Periaortitis ein entzündliches Infiltrat in der Media und Adventitia der Aorta sowie periaortal reichlich fibröses Bindegewebe mit fibrinöider Nekrose

(▣ **Abb. 3 a, b**). In etwa 50% findet man eine Vaskulitis der kleinen Retroperitonealgefäße mit Hochregulation bestimmter Adhäsionsmoleküle auf den Endothelzellen (ICAM und VCAM). Die zelluläre Komponente des Entzündungsgewebes ist aus zahlreichen Makrophagen sowie eingestreuten Eosinophilen, B-Lymphozyten und Plasmazellen zusammengesetzt. CD4-positive T-Lymphozyten weisen eine starke HLA-DR-Expression auf. Im Bindegewebe befinden sich auch lymphoide Follikel mit Keimzentren.

### Stellenwert der histopathologischen Diagnostik

Die Bedeutung der histopathologischen Diagnostik bei fibrosierenden Erkrankungen ist unterschiedlich und reicht somit von einer erkrankungsbestätigenden bis hin zu einer erkrankungsdefinierenden Diagnose. Beispielsweise kann in einem Frühstadium der Sklerodermie nur eine histopathologische Verdachtsdiagnose geäußert werden.

— Bei den Fibromatosen und genuinen fibrösen Tumoren ist eine definitive Diagnosestellung, Subtypisierung und Dignitätsbewertung möglich.

In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass die oben genannten lokalen fibrösen, tumorösen Erkrankungen klinisch oft nicht definitiv eingeordnet werden können und eine lokale Exzision oft mit einem großen differenzialdiagnostischen Spektrum (z. B. Lipom?, Ganglion?, mesenchymaler Tumor unklarer Dignität?, Fremdkörperreaktion?, Epidermalzyste?) an den Pathologen übersandt wird. Die histopathologische Diagnostik ist in diesem Sinne ein unverzichtbarer Bestandteil bei tumorartigen und klinisch nicht eindeutig einzuordnenden Raumforderungen.

### Fazit für die Praxis

**Sklerodermie und fibrosierende Erkrankungen führen nicht zuletzt durch ihre sehr unterschiedliche Lokalisation zu einem breiten Spektrum an Symptomen. Systemisklerosen manifestieren sich nicht nur durch typische Hautveränderungen**

**und die regelhaft vorhandene kutane Vaskulopathie, sondern auch durch häufige extrakutane Manifestationen an Lunge, Herz und Ösophagus. Differenzialdiagnostisch muss zur Abgrenzung sklerodermiformer Krankheitsbilder das Hautbefallsmuster beachtet werden, es sollte nach Transplantationen, Malignomen und Gadolinium-gestützten MRT-Untersuchungen gefragt werden. Die Kapillarmikroskopie, der ANA- und Paraprotein-Befund und ggf. die Histopathologie einer Hautbiopsie ergänzen die Differenzialdiagnostik.**

**Oberflächliche Fibromatosen stellen zwar eine gutartige Entität dar, können aber die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken. Die tiefgelegenen Fibromatosen wachsen infiltrativ und sind aufgrund ihrer schweren Resezierbarkeit funktionell semimaligene. Arthrofibrosen treten meist nach Gelenkoperationen auf und sind unter Umständen schwer von einer normalen Narbenbildung abzugrenzen. Die Ormond-Retroperitonealfibrose ist eine wichtige Differenzialdiagnose des entzündlichen Rückenschmerzes, kann aber auch durch eine Harnabflusssymptomatik symptomatisch werden.**

**Bei vielen fibrosierenden Erkrankungen erlaubt erst die Kombination klinischer und histopathologischer Information die definitive Diagnosesicherung.**

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. U.A. Walker**



Rheumatologische Universitätsklinik, Universität Basel  
Burgfelderstr. 101,  
4012 Basel  
Schweiz  
ulrich.walker@fps-basel.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA et al (2008) Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 67:1057–1059
2. Beers WH, Ince A, Moore TL (2006) Sclerodema adultorum of Buschke: A case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 35:355–359

3. Biedermann BC, Sahner S, Gregor M et al (2002) Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 359:2078–2083
4. Bischoff L, Derk CT (2008) Eosinophilic fasciitis: Demographics, disease pattern and response to treatment: Report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 47:29–35
5. Boin F, Hummers LK (2008) Scleroderma-like fibrosing disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 34:199–220
6. Bosch U, Zeichen J, Skutek M et al (2001) Arthrofibrosis is the result of a T cell mediated immune response. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 9:282–289
7. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al (2002) Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1581–1586
8. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K (2008) Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 53:1163–1174
9. Fleming JN, Schwartz SM (2008) The pathology of scleroderma vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am* 34:41–55
10. Galan A, Cowper SE, Bucala R (2006) Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol* 18:614–617
11. Gollwitzer H, Burgkart R, Diehl P et al (2006) Therapy of arthrofibrosis after total knee arthroplasty. *Orthopäde* 35:143–152
12. Kahan A, Allanore Y (2006) Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 45(Suppl 4):iv14–iv17
13. Kikuchi K, Hoashi T, Yazawa N et al (2006) Pseudoscleroderma associated with cancer. *Clin Exp Dermatol* 31:381–383
14. Rongioletti F, Rebora A (2001) Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 44:273–281
15. Steen VD (2003) Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 29:315–333
16. Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB et al (2007) Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: Predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. *Arthritis Rheum* 56:3433–3441
17. Tolan S, Shanks JH, Loh MY et al (2007) Fibromatosis: Benign by name but not necessarily by nature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19:319–326
18. Varga J, Abraham D (2007) Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 117:557–567
19. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L et al (2007) Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: A report from the EULAR scleroderma trials and research group database. *Ann Rheum Dis* 66:754–763
20. Walker UA, Tyndall A, Ruszat R (2009) Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* in press
21. Warnatz K, Keskin AG, Uhl M et al (2005) Immunosuppressive treatment of chronic periaortitis: A retrospective study of 20 patients with chronic periaortitis and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 64:828–833
22. Walker DI, Bloor K, Williams G, Gillie I (1972) Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Br J Surg* 59:609–614
23. Mitchinson MJ (1984) Chronic periaortitis an arteritis. *Histopathology* 8:589–600