

Sclerodermie, een teken van veroudering

V.L.R.M. Verstraeten

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht
Universitair Medisch Centrum, Maastricht en
Dermadok Huidkliniek, Antwerpen*

Correspondentieadres:

Valerie L.R.M. Verstraeten

Dermatoloog

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

P. Debyelaan 25

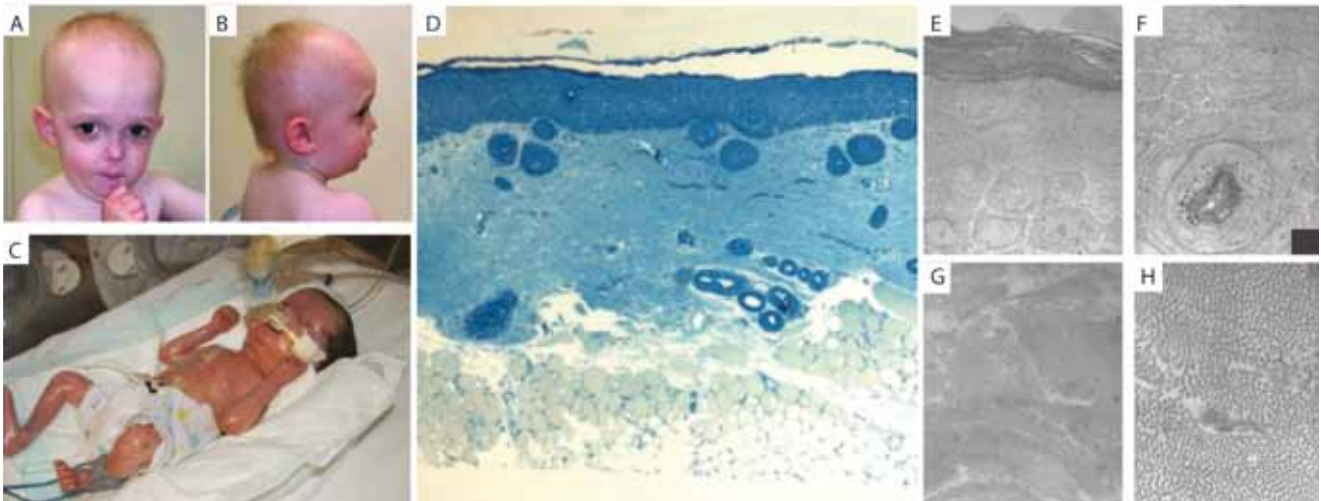
6202 AZ Maastricht

E-mail: valerie.verstraeten@mumc.nl

Als we denken aan een ouder wordende huid, denken we eerder aan atrofie dan aan sclerodermie. Toch zien we bij het prototype verouderingsziekten waaronder hutchinson-gilford-progeriasyndroom (HGPS), restrictieve dermopathie (RD) en het werner syndroom, sclerodermie als één van de eerste karakteristieke kenmerken van het ziektebeeld.¹⁻⁵ Sclerodermie, afgeleid van het Griekse skleros en derma, duidt op een verharding en daardoor verstrakking van de huid. Ook in de recente literatuur wordt sclerodermie steeds meer gelinkt aan veroudering.⁶

SCLERODERMIE IN VEROUDERINGSZIEKTEN

HGPS is een zeldzame vroegtijdige verouderingsziekte klassiek veroorzaakt door een de novo puntmutatie in het LMNA-gen (c.1824 C>T; p.G608G).⁷ Het LMNA-gen codeert voor A-type lamines, intermediaire filamenteiwitten die een netwerk vormen gelegen onder de kernenvelop. Deze dragen bij aan de structurele stevigheid van de kernenvelop, maar zijn tevens betrokken bij de organisatie van DNA en tal van transcriptieprocessen. De p.G608G-mutatie resulteert in een verkorte lamine A-variant, progerine, die niet normaal verwerkt kan worden tot matuur lamine A en nog vaster dan het normale lamine A in de kernenvelop verankerd zit. Kinderen met progeria ontwikkelen binnen de eerste levensjaren afwijkingen in vetweefsel, huid, haren, bot en bloedvaten. Kinderen met HGPS tonen lipodystrofie, frontal bossing, alopecie, 'gekneusde' neus (i.e. Engels *beaked nose*), retro- en micrognathie (figuur 1 A,B).⁸ Daarnaast is er meestal reeds vanaf de eerste levensmaanden een sclerotisch veranderde huid, al dan niet met pigmentverschuivingen gepaard gaand.^{1-5,8,9} Kinderen met progeria overlijden in hun jonge tienerjaren als gevolg van een zeer progres-



Figuur 1A,B. Een twee jaar oude jongen met hutchinson-gilford-progeriasyndroom toont 'frontal bossing', spaarse wenkbrauwen en wimpers, een 'gekneusde' (Engels 'beaked') neus met prominente venentekening bovenop, retro- en micrognathie, en microstomie. De scalp toont een strak gespannen huid met duidelijke venentekening, dunne haarinplant op de occipitale en pariëtale regio, en alopecie frontaal. C. Patiënt met restrictieve dermopathie geboren op 31 weken toont een stugge, strak gespannen huid met prominente venentekening, micrognathie, microstomie en evidente contracturen. D. Histopathologie van een huidbiopt bij een patiënt met restrictieve dermopathie toont aflakking van de papiltoppen, een dense dermis waarbij collageenbundels parallel aan de epidermis zijn georganiseerd en weinig ontwikkelde adnexstructuren bevat. E-H. Elektronenmicroscopische opname van een huidbiopt bij restrictieve dermopathie toont (E) een orthokeratotisch, exfoliërend stratum corneum, prominente keratohyaline granules in het stratum granulosum, en (F) enkele rudimentaire haarfollikels. G,H. In de dermis zien we een regelmatig patroon van collageenbundels bestaande uit kleine fibrillen die dicht verpakt zitten in een 'op een pees lijkende' structuur, evenals enkele korte elastine vezels. Figuur opgemaakt aan de hand van figuren uit Verstraeten et al. 2006 en Sander et al. 2008.^{8,9}

sieve vorm van aderverkalking die uiteindelijk leidt tot een hart- of herseninfarct.^{4,10} Omdat de mutatie een 'verborgen' klievingsplaats in het transcript activeert, is men gaan onderzoeken of in de gezonde verouderende populatie progerine kan worden aangetroffen. Indrukwekkend genoeg zien we ook bij gezonde ouder wordende mensen progerine in de kern van de cel toenemen.¹¹

Restrictieve dermopathie, ook wel *thight skin contracture syndrome* genoemd, is de neonatale letale variant van progeria. Hierbij worden, naast de voor HGPS typische p.G608G-mutatie in lamine A, met name recessieve mutaties in zinkmetalloproteïnase 24 (ZMPSTE24) gevonden. Mutaties in ZMPSTE24 leiden tot accumulatie van het precursor eiwit prelamine A dat, net als progerine, een verhoogde tendens toont in de kernmembranen verankerd te blijven.⁹ Kinderen met restrictieve dermopathie vertonen dezelfde afwijkingen als kinderen met HGPS, alleen in een nog progressievere vorm. Deze kinderen overlijden weliswaar niet aan cardiovasculair falen, doch aan respiratoire insufficiëntie mede als gevolg van de zeer uitgesproken stugge en strak gespannen huid.^{7,12} Door de sclerose zijn er multiple contracturen en hebben deze kinderen de typische gefixeerde gelaatsuitdrukking met openstaand 'o'-mondje (figuur 1 C-H).

Patiënten met het wernersyndroom daarentegen, dat wordt beschouwd als atypische of 'volwassen' progeria, worden een stuk ouder dan patiënten met HGPS. Waar patiënten met HGPS en RD een mutatie hebben dat het structureel kerneiwit lamine A treft, vertonen patiënten met het klassieke wernersyndroom, een mutatie in een DNA-helicase-eiwit

gecodeerd door *RECQL2* dat bijdraagt aan herstel van dubbelstrengs DNA. Klinisch vertonen patiënten met het wernersyndroom een progeroid fenotype en een uitgesproken sclerose van de huid. De sclerose kan net zoals bij systeemsclerose gepaard gaan met uitgebreide ulceraties met een slechte helingstendens.² Bij systeemsclerose is dit een gevolg van een gecompromitteerde vascularisatie, atrofie van adnexstructuren en uitgesproken fibrose. Mogelijk is bij het wernersyndroom naast de evidente sclerose, eveneens sprake van een gecompromitteerde vascularisatie. Een recente publicatie toont immers een afwijkende capillaroscopie met evidente megacapillairen bij een patiënt met het werner syndroom.² Deze patiënt toonde verder geen sclerodactylie en geen raynaudfenomeen.



Het is uitermate boeiend hoe patiënten met deze prototype verouderingsziekten als één van de eerste klinische symptomen sclerodermie vertonen. De term sclerodermie refereert enerzijds naar een stugge huid waarbij je nagenoeg geen huidplooi meer kan maken, meestal door de uitgesproken fibrose. Anderzijds wordt de term sclerodermie ook gebruikt om systeemsclerose te benoemen, een zeldzame auto-immuunziekte waarbij sclerose van huid en interne organen centraal staat.

SCLERODERMIE IN SYSTEEMSCLEROSE

Pathofysiologie

Van systeemsclerose weten we dat de pathogenese op zijn minst drievoudig is. (I) Ten eerste is er een disfunctioneren van het immuunsysteem met een voorname rol voor Th2-cellen en toename van profi-

Tabel 1. Subclassificatie van systeemsclerose op basis van LeRoy et al. 1988.¹⁸
Tabel bewerkt vanuit Knobler et al. 2017.¹

Gelimiteerde systeemsclerose	Diffuse systeemsclerose
	
Acrale sclerose	Progressieve systeemsclerose
Huidbetrokkenheid van de ledematen distaal van de elleboog- en kniegewrichten; mogelijke betrokkenheid van het gelaat	Snelle betrokkenheid van de romp, gelaat en extremiteiten
Lang bestaand raynaudfenomeen	Raynaudfenomeen ontstaat meestal binnen het eerste jaar van huidveranderingen
Pulmonale arteriële hypertensie op langere termijn	Longfibrose
Vaak anticentromeer positief	Vaak antitopoisomerase 1 positief

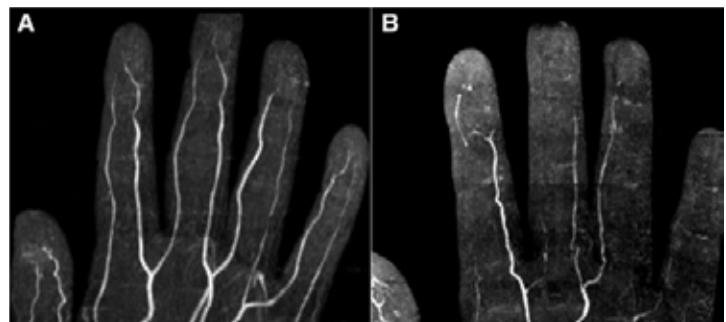
brotsche cytokines zoals IL₄ en IL₁₃, daarnaast ook de productie van autoantistoffen. Deze antistoffen binden zich onder meer aan het endotheelceloppervlak bijdragend aan apoptose van endotheelcellen en lekkage van de bloedvaten. Dit resulteert in een prominente oedeemformatie die aan het proces van sclerose voorafgaat en zich onder meer uit als *puffy hands*. Daarnaast kunnen de autoantistoffen ook binden aan het oppervlak van fibroblasten wat leidt tot monocyt activatie. Recente onderzoeksresultaten tonen aan dat de monocyt een belangrijke initiërende maar ook onderhoudende rol heeft in het scleroseproces bij systeemsclerose. (II) Ten tweede is er de fibrose door accumulatie van collageen en extracellulaire matrixeiwitten. Hierbij is een rol weggelegd voor *connective tissue growth factor* (CTGF). (III) Ten derde is er een abnormale respons van endotheelcellen en vasculaire gladde spiercellen op vasoconstrictieve (bijvoorbeeld endotheline) en vasodilaterende (bijvoorbeeld stikstofoxide) prikkels leidend tot intima hyperplasie en stenose van de getroffen bloedvaten.

Een angiografie van de hand van een patiënt met systeemsclerose (figuur 2B) maakt het pathogenetisch proces van systeemsclerose heel inzichtelijk. Ter evaluatie beschouwt men met name de digitale arteriën van digitus II tot en met V.¹³ Bij deze 28-jarige patiënte met diffuse systeemsclerose zijn slechts drie van de acht digitale arteriën (gedeeltelijk) patent. Dit verklaart de uitgesproken ischemie in de handen bij patiënten met systeemsclerose, die samen met fibrose en al dan niet trauma aan vingertoppen en knokkels van de handen, leidt tot digitale ulceraties en *pitting scars*. Deze vasculaire schade treft niet alleen de kleine vaten zoals zichtbaar bij capillaroscopie van het nagelbed en bijdragend tot de vasospamen in het kader van Raynaud. Ook de grote vaten zijn berokken, leidend tot pulmonale arteriële hypertensie en hypertensieve niercrisis bij systeemsclerose.

Kliniek

Klassiek wordt systeemsclerose ingedeeld naar gelang huidbetrokkenheid in een gelimiteerde en diffuse variant, en de *systemic sclerosis sine scleroderma*-variant waarbij de typische interne orgaanafwijkingen aanwezig zijn doch zonder de karakteristieke huidbetrokkenheid. Het goed bekende CREST-syndroom gekenmerkt door calcinosis cutis, Raynaud, slikklachten, sclerodactylie en telangiëctasieën is dan weer een variant van de gelimiteerde systeemsclerose.

Bij de gelimiteerde variant staan de volgende kenmerken centraal: sclerose van handen en voeten met uitbreiding naar de distale extremiteiten, digitale ulceraties resulterend in *pitting scars* karakteristiek aan vingertoppen en over de digitale gewrichten, daarnaast ook de typische telangiëctasieën op orale mucosa (lippen, tong), handpalmen en gelaat. Bij de diffuse systeemsclerose zijn per definitie ook de proximale extremiteiten betrokken en de romp (tabel 1). Waar bij de gelimiteerde variant raynaudklachten reeds jaren aanwezig zijn, ontstaat het ray-



Figuur 2. Magnetische resonantieangiografie (MRA) van de rechterhand van een (A) 33-jarige gezonde vrijwilligster waarbij de digitale arteriën zeer mooi zichtbaar zijn, waar bij (B) een MRA van de hand van een 28-jarige patiënte met systeemsclerose slechts drie van de acht digitale arteriën van digitus II tot V (gedeeltelijk) patent zijn. Figuur overgenomen van Zhang W et al. 2011.¹³

Tabel 2. Classificatiecriteria voor systeemsclerose opgesteld door de ACR/EULAR in 2013.¹⁵ Enkel de hoogste score per criterium mag geteld worden. Patiënten met een totale score van 9 of meer worden geclassificeerd als patiënten met systeemsclerose. MCP = metacarpofalangeaal; PIP = proximaal interfalangeaal; ANA = antinucleaire antistoffen.

Criteria	Score
Verharding van de huid van de vingers, uitbreidend proximaal van de metacarpofalangeale gewrichten (afdoende criterium)	9
Verharding van de huid van de vingers: <i>Puffy fingers</i> (zwellings van de vingers in afwezigheid van dactylitis)	2
Sclerodactylie van de vingers (distaal van MCP maar proximaal van PIP)	4
Vingertiplaesies: Vingertipulceraties (distaal van of op PIP-gewrichten zonder geassocieerd trauma)	2
Vingertip <i>pitting scar</i> (verzonken litteken op de vingertip zonder geassocieerd trauma)	3
Telangiëctasieën (ronde tot vierkante, scherp begrensde telangiëctatische maculae op handen, lippen, orale mucosa)	2
Afwijkende capillaroscopie (reuzecapillairen; hemorragie; verlies van capillairen)	2
Pulmonale arteriële hypertensie (bevestigd bij rechterhartcatheterisatie) en/of interstitieel longlijden	2
Raynaudfenomeen (zelf gerapporteerde of door arts geobserveerde, op zijn minst twee fasen, verkleuring van de vinger(s) en meestal ook tenen bestaande uit witverkleuring, cyanotische verandering en/of reactieve hyperemie bij koude of emotie)	3
Antistoffen bij systeemsclerose (anticentromeer antistoffen of centromeer patroon bij ANA; antitopoisomerase I-antistof (dit is anti-Scl70); anti-RNA polymerase III-antistof)	3

naudfenomeen meestal binnen het eerste jaar van huidbetrokkenheid bij de diffuse systeemsclerose. Patiënten met systeemsclerose kunnen een uitgebreide sclerose in het gelaat vertonen waarbij een 'op een masker lijkende' gefixeerde gelaatsuitdrukking ontstaat met 'geknepen' neus (i.e. Engels *pinched nose*), microstomie met verkorting van de bovenlip, periorale groeven, en verminderde rimpelformatie elders in het gelaat. Deze gefixeerde gelaatsuitdrukking en microstomie doen denken aan die bij kinderen met restrictieve dermopathie. Door de fibrosering van de huid treedt een verlies aan adnexen op dat leidt tot xerosis en daarbij gepaard gaande pruritus. Dit is één van de eerste symptomen bij systeemsclerose. Hierbij moet men evenwel altijd ook een mogelijk geassocieerde primaire billiaire cirrose of andere origine voor de pruritus in gedachte houden. De sclerose over de gewrichten leidt tot contracturen en de voor systeemsclerose kenmerkende sclerodactylie. De klassieke interne betrokkenheid omvat (a) interstitieel longlijden die ongeveer 65% van de patiënten met systeemsclerose treft, (b) pulmonale arteriële hypertensie in 15% van de patiënten en dan met name in patiënten met lange ziekte duur en anticentromeer antistoffen, (c) gastro-intestinale manifestaties waarbij 80% van de patiënten slokdarmbetrokkenheid heeft, (d) cardiale en (e) renale pathologie.¹⁴ De ernst van de cardiale pathologie wordt bepaald door de uitgebreidheid van de myocardiale fibrose, de fibrose in de long, en de fibrose van de kleine pulmonale arteriën. De chronische renale betrokkenheid is gebaseerd op de progressieve obliteratieve vasculopathie. De acute niercrisis is een ernstige en fatale complicatie die met name in patiënten met progressieve diffuse systeemsclerose en meestal binnen de eerste vier jaar van de ziekte

optreedt. Een derde van de patiënten met een acute niercrisis heeft anti-RNA-polymerase III-antistoffen.

Diagnose

Een recente consensus van de American College of Rheumatology (ACR) en European League Against Rheumatism (EULAR) heeft in 2013 classificatiecriteria voor systeemsclerose opgesteld (voor klinisch wetenschappelijk onderzoek) waarbij duidelijk wordt dat een symmetrische digitale sclerose proximaal van de metacarpofalangeale gewrichten uitbreidend, afdoende is om het ziektebeeld als systeemsclerose te classificeren (tabel 2).¹⁵ In de differentiële diagnose van systeemsclerose met andere scleroserende dermatosen is het symmetrisch begin van de sclerose aan de acra ook het belangrijkste differentiërende kenmerk (zie volgende sectie: "Differentiaal diagnose systeemsclerose in het kort"). In 90% van de patiënten met systeemsclerose is er eveneens sprake van het raynaudfenomeen en een afwijkende capillaroscopie met het ontstaan van megacapillairen, hemorragieën en verlies van capillairen ter hoogte van het nagelbed. Antinucleaire antistoffen (ANA) zijn aanwezig in ongeveer 95% van de patiënten, waarbij het in meer dan 85% van de gevallen gaat om voor systeemsclerose typische autoantistoffen. Het merendeel van de autoantistoffen herkent één van de volgende antigenen: centromeer, topoisomerase-I, RNA-polymerase III, exosomaal ribonucleoproteïne (PM/Scl) en uridine-rich small nuclear ribonucleoprotein (U1-snRNP). Voorts is de reumatoloog vaak de spilfiguur bij het verder onderzoek naar geassocieerd systeemlijden. Veelal zal men hierbij starten met een CT-thorax en de nodige longfunctietesten ter uitsluiting van interstitieel longlijden, evenals verwijzing naar de cardioloog voor een echocardiografie al dan niet gevolgd door een rech-

terhartkatheterisatie om een pulmonale arteriële hypertensie uit te sluiten dan wel aan te tonen.

Therapie

Naast het stellen van de correcte diagnose, kan de dermatoloog zeker ook een bijdrage leveren aan de therapie. Dit laatste met name op gebied van Raynaud en digitale ulceraties. Wat betreft het raynaudfenomeen kan in eerste instantie geopperd worden om zich in meerdere lagen te kleden, te stoppen met roken, genotsmiddelen die vasoconstrictie kunnen veroorzaken zoals cafeïne te laten en medicatie met een dergelijk effect onder andere betablokkers te vervangen. In de behandeling van Raynaud staan calciumantagonisten (bijvoorbeeld nifedipine, amlodipine) centraal. Indien hierbij een te forse bloeddrukverlaging wordt gezien, kan worden overgegaan op angiotensinereceptorantagonisten (bijvoorbeeld losartan). Eventueel kan ook een SSRI (selectieve serotonine heropnameremmer) zoals fluoxetine of een fosfodiësterase 5-remmer (onder andere sildenafil) worden opgestart. Als bovenstaande onvoldoende baat heeft, kan behandeling met botulinetoxine overwogen worden.¹⁴ Hierbij rekent men op ongeveer een 100 units per hand. Botulinetoxine-injecties zullen niet alleen de vasospasmen verminderen maar tevens leiden tot een snellere heling en verminderde pijn van bestaande digitale ulceraties. In geval van digitale ulceraties volstaat bovengenoemde soms niet en wordt een behandeling met intraveneuze prostanoiden (onder andere iloprost) aanbevolen. Dit laatste leidt tot een snellere heling van bestaande ulceraties maar zou ook anti-fibrotische effecten hebben.¹⁶ Bij patiënten met een geassocieerde pulmonale arteriële hypertensie in het kader van systeemsclerose wordt meestal een endothelinereceptorantagonist opgestart. Dit laatste vermindert het aantal nieuwe ulceraties maar beïnvloedt in mindere mate de heling van bestaande ulceraties. Zowel de intraveneuze prostanoiden als de endothelinereceptorantagonisten worden meestal in samenwerking met de immunoloog dan wel reumatoloog opgestart.

DIFFERENTIELE DIAGNOSE SYSTEEMSCLEROSE IN HET KORT

Systeemsclerose blijft vaak een moeilijke diagnose daar meerdere huidbeelden op systeemsclerose kunnen lijken.¹⁷ (I) Morfea, en dan met name de uitgebreide al dan niet gegeneraliseerde variant, doch hierbij zijn de handen meestal niet betrokken in de sclerose en zijn de ledematen veelal niet symmetrisch aangedaan. Pansclerotische morfea daarentegen, die zich voor de leeftijd van 14 jaar manifesteert, karakteriseert zich door een sclerodermie die ook de handen kan betreffen, toch hierbij begint de sclerose proximaal in plaats van distaal aan de acra zoals het geval bij systeemsclerose. Tevens is er ook geen afwijkende capillaroscopie en zijn er geen raynaudklachten. (II) Eosinofiele fasciitis is dan weer een vrij acuut en snel progressieve sclerose die zich net als systeemsclerose symmetrisch mani-

festeert, doch ook hier zijn de handen gespaard, de capillaroscopie niet afwijkend en symptomen van Raynaud afwezig. (III) Net als bij eosinofiele fasciitis, begint nefrogene systeemfibrose, vrij acuut met een pijnlijke oedemateuze verdikking van de betrokken ledematen waarna zich in een ijtempo een progressieve fibrose inzet. Bij nefrogene systeemfibrose breidt de fibrose uit tot in de septa van de subcutis, terwijl bij eosinofiele fasciitis met name de fascie betrokken is. Bij nefrogene systeemfibrose kunnen de acra betrokken zijn, doch hier is veelal een duidelijk verhaal van een patiënt met ernstige nierinsufficiëntie die net een gadolinium houdend contrast kreeg toegediend. (IV) Scleredema betreft meestal een symmetrische, diffuse induratie van de nek, bovenste deel van de rug, schouders en in de minderheid van de gevallen ook het gelaat en de extremiteiten. In geval van scleredema diabetorum zien we vaak ook een diabetische cheiroarthropathie die begint met een mobiliteitsbeperking en positief *prayer sign* van digitus IV en V van de handen. Vervolgens kan de sclerose ook het dorsum van de handen betreffen. Doch ook hier zijn er geen symptomen van Raynaud en is de capillaroscopie niet afwijkend. (V) Bij scleromyxoedeem is sprake van monomorfe, lineair gerangschikte, papels op een sclerotische plaque. Waar je een nodulaire/keloïdale variant van morfea of systeemsclerose in gedachte moet houden, is de capillaroscopie hier normaal en zijn raynaudklachten afwezig.

CONCLUSIE

Sclerodermie is één van de typische kenmerken van progeroïde ziektebeelden zoals HGPS, zijn neonatale letale variant restrictieve dermopathie en het wernersyndroom. Sclerodermie lijkt dus ook in het kader van veroudering te staan. Dit laatste is zeer intrigerend en doet de vraag rijzen hoe onder andere afwijkingen in een structureel kernenvolopewit lamina A tot sclerotische huidveranderingen kunnen leiden. Sclerodermie is tevens het primordiale kenmerk van systeemsclerose waarbij steeds meer evidentie dat cellulair veranderingen geassocieerd met veroudering de ontwikkeling en progressie van fibrose bij systeemsclerose bevorderen. Misschien dat een nadere beschouwing van de sclerodermie in progeroïde ziektebeelden nieuw licht zal kunnen werpen op de sclerodermie bij systeemsclerose in de toekomst.

LITERATUUR

1. Chu Y, Xu ZG, Xu Z, Ma L. Hutchinson-Gilford progeria syndrome caused by an LMNA mutation: a case report. *Pediatr Dermatol* 2015;32:271-5.
2. Ingegnoli F, Crotti C. Nailfold scleroderma-like capillary abnormalities in Werner syndrome (adult progeria). *Vasc Med* 2017;22:246-7.
3. Jansen T, Romiti R. Progeria infantum (Hutchinson-Gilford syndrome) associated with scleroderma-like lesions and acro-osteolysis: a case report and brief review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2000;17:282-5.

4. Narazaki R, Makimura M, Sanefuji M, Fukamachi S, Akiyoshi H, So H, et al. Bilateral stenosis of carotid siphon in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Brain Dev* 2013;35:690-3.
5. Zhang S, Zhang K, Jiang M, Zhao J. Hutchinson-Gilford progeria syndrome with scleroderma-like skin changes due to a homozygous missense LMNA mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:463-5.
6. Luckhardt TR, Thannickal VJ. Systemic sclerosis-associated fibrosis: an accelerated aging phenotype? *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:571-6.
7. Verstraeten VL, Broers JL, Ramaekers FC, van Steensel MA. The nuclear envelope, a key structure in cellular integrity and gene expression. *Curr Med Chem* 2007;14:1231-48.
8. Verstraeten VL, Broers JL, van Steensel MA, Zinn-Justin S, Ramaekers FC, Steijlen PM, et al. Compound heterozygosity for mutations in LMNA causes a progeria syndrome without prelamin A accumulation. *Hum Mol Genet* 2006;15:2509-22.
9. Sander CS, Salman N, van Geel M, Broers JL, Al-Rahmani A, Chedid F, et al. A newly identified splice site mutation in ZMPSTE24 causes restrictive dermopathy in the Middle East. *Br J Dermatol* 2008;159:961-7.
10. Olive M, Harten I, Mitchell R, Beers JK, Djabali K, Cao K, et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2301-9.
11. McClintock D, Ratner D, Lokuge M, Owens DM, Gordon LB, Collins FS, et al. The mutant form of lamin A that causes Hutchinson-Gilford progeria is a biomarker of cellular aging in human skin. *PLoS One* 2007;2:e1269.
12. Smitt JH, van Asperen CJ, Niessen CM, Beemer FA, van Essen AJ, Hulsmans RF, et al. Restrictive dermopathy. Report of 12 cases. Dutch Task Force on Genodermatology. *Arch Dermatol* 1998;134:577-9.
13. Zhang W, Xu JR, Lu Q, Ye S, Liu XS. High-resolution magnetic resonance angiography of digital arteries in SSc patients on 3 Tesla: preliminary study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1712-9.
14. Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1401-24.
15. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47.
16. Gomez-Arroyo J, Sakagami M, Syed AA, Farkas L, Van Tassel B, Kraskauskas D, et al. Iloprost reverses established fibrosis in experimental right ventricular failure. *Eur Respir J* 2015;45:449-62.
17. Nashel J, Steen V. Scleroderma mimics. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:39-46.
18. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.

SAMENVATTING

In meerdere modellen voor veroudering waaronder het hutchinson-gilford-progeriasyndroom en zijn neonatale letale variant restrictieve dermopathie worden sclerotische plaques tot zelfs een gegeneraliseerd stugge en strak gespannen huid gezien. Waar men doorgaans aan een eerder atrofische huid denkt bij veroudering, lijkt aldus ook sclerodermie in het kader van veroudering te staan. Sclerodermie is tevens het primordiale kenmerk van systeemsclerose, een auto-immuunziekte gekenmerkt door vasculaire dysfunctie, een dysfunctie van het immuunsysteem en fibrose. Klassiek wordt systeemsclerose ingedeeld op basis van huidbetrokkenheid, doch interne pathologie kan bij alle vormen voorkomen. De differentiele diagnose met andere dermatosen waarbij uitgebreide sclerose voorkomt, is vaak moeilijk. Een symmetrisch begin van sclerose aan de handen is veelal het meest onderscheidende criterium, evenals de aanwezigheid van het raynaudfenomeen en een afwijkende capillaroscopie bij patiënten met systeemsclerose.

TREFWOORDEN

Sclerodermie – veroudering – progeria – restrictieve dermopathie – systeemsclerose

SUMMARY

Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is regarded as a model for aging. Moreover, the mutant protein accumulating in progeria is to some extent also found in healthy aged individuals. Patients with HGPS show sclerotic plaques and patients with the neonatal lethal variant of progeria, i.e. restrictive dermopathy, show a generalized taut and tense skin. These aging prototypes suggest that scleroderma is related to aging. Scleroderma is also the major characteristic of systemic sclerosis, a devastating autoimmune disease characterized by vascular and immune dysfunction as well as evident fibrosis affecting skin and internal organs. It is classified according to skin involvement into a limited variant, a diffuse variant and systemic sclerosis sine scleroderma. Importantly, regardless of the subtype, systemic attrition can be seen in all of these. The symmetrical distribution of scleroderma starting at the hands and evolving more proximally is the most characteristic feature. Also the presence of Raynaud's phenomenon and abnormal capillaroscopy findings including giant capillaries, hemorrhage and loss of capillaries aid to diagnose systemic sclerosis.

KEYWORDS

scleroderma – aging – progeria – restrictive dermopathy – systemic sclerosis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen