

Orale manifestaties van systemische sclerose

Systemische sclerose is een relatief zeldzame bindweefselziekte, waarbij door een verhoogde afzetting van collageen vaak ernstige en progressieve fibrose van de huid ontstaat, en soms ook van de interne organen. Aantasting van de speekselklieren veroorzaakt hyposalie en xerostomie. Verstrakking van de huid verkleint de mondopening, waardoor de mondhygiëne en het verrichten van tandheelkundige ingrepen worden bemoeilijkt. Parodontitis en resorptie van kaakbot worden bij patiënten met systemische sclerose frequenter gerapporteerd.

Michels-van Amelsfort JMR, Brand HS, Laar JM van. Orale manifestaties van systemische sclerose

Ned Tijdschr Tandheelkd 2013; 120: 446-450

doi: 10.5177/ntvt.2013.09.13179

Inleiding

Systemische sclerose is een potentieel ernstige, systemische bindweefselziekte. Voor deze aandoening wordt ook wel de term sclerodermie gebruikt, maar deze term geeft niet het systemische karakter weer. Door een verhoogde afzetting van collageen ontstaat vaak ernstige en progressieve fibrose van de huid en soms ook van de interne organen. Er bestaan 2 verschijningsvormen: de gelimiteerd cutane en de diffuus cutane vorm. De gelimiteerd cutane vorm beperkt zich over het algemeen tot de huid, en dan vooral de handen en de voeten, maar kan ook gepaard gaan met longfibrose en pulmonale hypertensie. Bij de diffuus cutane vorm is sprake van meer gegeneraliseerde huidafwijkingen en betrokkenheid van een of meerdere interne organen.

Vergeleken met andere bindweefselziekten is systemische sclerose een zeldzame aandoening. In Europa ligt de prevalentie tussen de 13 en 140 per miljoen mensen (Silman, 1997). De ziekte komt 3 tot 4 keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Systemische sclerose kan op elke leeftijd ontstaan, maar de gemiddelde leeftijd waarop het ontstaat, bevindt zich tussen de 30 en 50 jaar. Minder dan 10% van de patiënten ontwikkelt de ziekte voor het twintigste levensjaar. Bij patiënten met de gelimiteerd cutane vorm is orgaanbetrokkenheid zoals genoemd zeldzaam en de prognose doorgaans goed, met uitzondering van ongeveer 10% van de patiënten die uiteindelijk longfibrose, pulmonale hypertensie, hart- of nierafwijkingen ontwikkelen. De diffuse vorm heeft een slechtere prognose als gevolg van orgaanbetrokkenheid, vooral van hart, longen en nieren.

De pathogenese van systemische sclerose is grotendeels onbekend, maar in ieder geval spelen ontsteking, fibrose en vasculaire disfunctie een belangrijke rol, waarbij het onduidelijk is welk van deze factoren de belangrijkste

is. De ontstekingsreactie leidt tot de activatie van fibroblasten die op hun beurt cytokinen en groeifactoren produceren en er overproductie optreedt van collageen en andere componenten van de extracellulaire matrix. De ontsteking kan ook bijdragen aan de veranderde endotheliale permeabiliteit en abnormale vaatfunctie, leidend tot ischemie en intravasculaire oclusies. Hoewel specifieke antinucleaire antilichamen (ANA) aanwezig zijn bij meer dan 85% van de patiënten zijn deze antilichamen niet direct gerelateerd aan de pathogenese of ziekteactiviteit.

De belangrijkste en meest voorkomende klinische uitingen van beide vormen van systemische sclerose zijn het fenomeen van Raynaud en de verstrakking van de huid. Het fenomeen van Raynaud wordt gekenmerkt door pijn aan en verkleuring van vingers en tenen als reactie op kou en stress. De oorzaak is gelegen in reversibele vaatspasmen. Bij ernstige vormen kunnen ischemie en zelfs necrose van de vingertoppen en/of tenen ontstaan. In subtielere gevallen treedt verkorting van de vingertoppen op door acrolyse. De verstrakking van de huid begint vrijwel altijd bij de vingers (sclerodactyli) (afb.1). Bij de gelimiteerd cu-



Afb. 1. a en b. Verstrakking van de huid van de vingers (sclerodactyli) met contractuurvorming en drukulcera aan de dorsale zijde als gevolg van verminderde perfusie van de overliggende huid bij een patiënt met diffuus cutane systemische sclerose. De huid vertoont kenmerken van hyperpigmentatie en depigmentatie.

tane vorm kan de verstrakking zich wel uitbreiden, maar blijft deze beperkt tot het gelaat en de extremiteiten (distaal van de elleboog of knieën). Het kan leiden tot contracturen van de vingers en de ellebogen. Verstrakking van het gelaat resulteert in gelaatsveranderingen en een strakke mond. Bij de diffuus cutane vorm van systemische sclerose zijn vaak uitgebreidere huidafwijkingen met betrokkenheid van de proximale extremiteiten en de romp.

Andere kenmerkende huidafwijkingen zijn teleangiëctasieën en calcinose. Teleangiëctasieën zijn vaak duidelijk zichtbaar op de handpalmen en rond de mond. Calcinose bestaat uit sub- of intracutane calciumdeposities die in grootte kunnen variëren van minuscule laesies op de vingers tot palpabele plaque-achtige afwijkingen rondom de gewrichten en aan de strekzijde van de onderarmen en de knieën of de billen. Calcinose kan gecompliceerd worden door ulceraties van de huid, met een grotere kans op infectie. Voorheen werd de term CREST (calcinose, Raynaud, oesofageale betrokkenheid, sclerodactyli en teleangiëctasieën) gebruikt als omschrijvend ziektebeeld, maar tegenwoordig verkiest men de benaming gelimiteerd cutane vorm van systemische sclerose.

Behalve de huidafwijkingen is er bij de diffuus cutane vorm sprake van soms ernstige orgaanbetrokkenheid. Zo kan er sprake zijn van een verstoorde maag-darmmotoriek met ernstige klachten van zuurbranden en passagestoornissen. Daarnaast zijn longfibrose en pulmonale hypertensie belangrijke uitingen van systemische sclerose. Tevens kunnen de nieren zijn aangetast. Indien niet tijdig onderkend en behandeld kan de diffuus cutane vorm van systemische sclerose snel progressief worden en fataal aflopen.

Zoals besproken zijn het gelaat en dus ook de mond vaak betrokken bij deze ziekte, wat gevolgen kan hebben voor de tandheelkundige zorg van deze patiënten. Mondgerelateerde klachten kunnen worden geobjectiveerd door middel van de Mouth Handicap in Systemic Sclerosis (MHSS) scale (Mouthon et al, 2007). Deze MHSS bestaat uit 12 vragen, waarmee de patiënt de ernst van het probleem kan aangeven op een schaal van 0 tot 4. Factoranalyse van de MHSS toonde 3 factoren aan die vooral bepalend zijn voor mondproblemen bij patiënten met systemische sclerose, namelijk verminderde mondopening, monddroogte en esthetische bezwaren. Deze problemen van de patiënten correleren direct met de problemen die tandartsen tegenkomen tijdens hun zorg voor deze patiënten. In deze bijdrage zullen daarom de orofaciale uitingen van systemische sclerose en de tandheelkundige gevolgen daarvan worden besproken.

Siccasyndroom (hyposialie en xerostomie)

Het siccasyndroom, gedefinieerd als klachten van droge ogen en droge mond, is aanwezig bij ongeveer 70% van de patiënten met systemische sclerose, zowel bij patiënten met de gelimiteerde als met de diffuus cutane vorm (Avouac et al, 2006; Shah en Wigley, 2008). Hyposialie is vaak secundair aan sclerosering van de speekselklieren (40-50%) (Drosos et al, 1988). In een recent onderzoek bleken



Afb. 2. Kenmerkende gelaatsafwijkingen bij een patiënt met diffuus cutane systemische sclerose: teleangiëctasieën en verstrakking van de huid met het verdwijnen van rimpels.

bij patiënten met systemische sclerose zowel de speekselsecretie in rust (0,18 versus 0,31 ml/min) als de kauwgestimuleerde speekselsecretie significant verlaagd (0,60 versus 0,81 ml/min) (Chu et al, 2011).

Het syndroom van Sjögren komt voor bij ongeveer 7-14% van de patiënten, vooral bij hen met de gelimiteerd cutane vorm (Avouac et al, 2006). Verder speelt de gastro-oesofageale refluxziekte, veroorzaakt door verminderde mobiliteit in de slokdarm, een rol in de xerostomiëklachten. Ook de xerogene bijwerking van toegepaste medicatie, zoals anticholinergica, speelt een rol.

Atrofie van de orale mucosa

De orale mucosa en vooral de binnenzijde van de wangen en lippen zijn bij patiënten met systemische sclerose vaak bleek en verdikt. Dit kan verschillende oorzaken hebben, zoals fibrose van de mucosa als ook van de tong, het palatum molle en de larynx. Verder kan ondervoeding, die weer veroorzaakt kan worden door de verminderde mondopening en gastro-oesofageale refluxziekte, een rol spelen. Die laatste kan ook leiden tot atrofie van het maagslijmvlies met een pernicious anemie, hetgeen ook atrofie van de orale mucosa geeft. Dit alles kan leiden tot verminderde mobiliteit van tong en larynx en op deze wijze tot dysfagie.

Gelaatsveranderingen

Door de huidverstrakking vervlakt in de bovenlip het fil-

trum, waardoor de centrale verticale plooi verdwijnt. Tevens atrofiëren de neusvleugels en gaat de neus er spits en gekromd uitzien. De huid van het gelaat krijgt een strakke, gladde, wasachtige structuur waardoor de gelaatsexpressie ernstig wordt belemmerd (afb. 2). In een later stadium kunnen ook de nekbewegingen worden beperkt en wordt het zelfs onmogelijk te knippen met de oogleden. Vaak zijn in het gelaat teleangiëctasieën zichtbaar.

Microstomie

Door de huidverstrakking wordt de mondopening kleiner (afb. 3). Microstomie, gedefinieerd als een interincisale afstand van minder dan 40 mm bij maximale mondopening, wordt gevonden bij 70-81% van de patiënten met systemische sclerose (Marmary et al, 1981; Eversole et al, 1984; Fischer en Patton, 2000). De omtrek van de volledig geopende mond is eveneens kleiner (Wood en Lee, 1988). De microstomie is het resultaat van collageendeposities in de huid en periorale weefsels.

De zowel in horizontale als in verticale richting beperkte mondopening leidt tot forse beperkingen in het dagelijks leven van de patiënt, maar belemmert ook de mondhygiëne en het verrichten van tandheelkundige behandelingen. Zo worden het nemen van gebitsafdrukken en het uitvoeren van restauratieve behandelingen door microstomie ernstig bemoeilijkt.

Uit onderzoek bleek dat ondanks de microstomie 93% van de patiënten minimaal 1 keer per dag de gebitselementen poetste. Dit was vergelijkbaar met niet-patiënten (Chu et al, 2011). Uit ander onderzoek bleek dat het aantal gebitselementen met tandplaque bij patiënten met systemische sclerose dan ook slechts licht was toegenomen (Wood en Lee, 1988; Nagy et al, 1994). Ook bleek er geen significant verschil in de DMFT (decayed, missing or filled teeth)-score en het aantal aanwezige gebitselementen (Chu et al, 2011).

Parodontale betrokkenheid

Patiënten met systemische sclerose hebben vaker parodontitis, zich uitend in toegenomen pockets en gingivitis (Marmary et al, 1981; Wood en Lee, 1988; Chu et al, 2011).



Afb. 3. Microstomie bij een patiënt met diffuse systemische sclerose.

Volgens Wood en Lee (1988) neemt ook de mobiliteit van gebitselementen toe, maar deze bevinding kon in een later onderzoek niet worden bevestigd (Nagy et al, 1994).

Verschillende factoren kunnen bijdragen aan het toegenomen risico op het ontstaan van parodontitis. Naast hyposialie zou ook de bemoeilijkte mondhygiëne door een verkleinde mondopening een rol kunnen spelen. Ook veranderde vascularisatie speelt een rol, zeker bij patiënten die een droge mond hebben (Fischer en Patton, 2000; Scardina et al, 2005). Bij patiënten met systemische sclerose werd met capillairescopie behalve een verminderd aantal capillairen ook een vergrote capillaire diameter en vormverandering van de capillairen van de orale mucosa aangetoond (Scardina et al, 2005). De verminderde vascularisatie kan leiden tot ischemie, hetgeen een verklaring zou kunnen zijn voor de toegenomen gevoeligheid voor parodontale problemen (Wood en Lee, 1988). Radiologisch wordt bij patiënten met systemische sclerose frequent een verbreding van het parodontale ligament waargenomen (afb. 4) (Marmary et al, 1981; Alexandridis en White, 1984; Wood en Lee, 1988). Er zijn meer veranderingen gevonden in de parodontale ligamenten van de posterieure gebitselementen vergeleken met de anterieure gebitselementen (Marmary et al, 1981). Echter, anderen lieten zien dat de ligamenten van alle gebitselementen zijn aangetast (Wood en Lee, 1988). In het onderzoek van Wood en Lee (1988) werd aangetoond dat de verbreding van het parodontale ligament groter was bij patiënten met diffuus cutane sclerodermie in vergelijking met de gelimiteerde vorm. Deze bevindingen suggereren dat er een relatie bestaat tussen de ernst van de ziekte en van de parodontale afwijking.

Recent werden 3 patiënten met orale pijnklachten van onbekende oorzaak beschreven (Anbiaee en Tafakhori, 2011). Op de gemaakte panoramische röntgenopnamen bleek het parodontaal ligament verbreed te zijn. De patiënten werden verwezen naar een dermatoloog die systemische sclerose diagnosticeerde.

Botresorptie

Botresorptie van het kaakbot wordt bij ongeveer 10% van de patiënten met systemische sclerose waargenomen en vindt vooral plaats in de processus coronoideus, het posterieure deel van de ramus ascendens en in de condylus van het temporo-mandibulaire gewricht (Seifert et al, 1975;



Afb. 4. Een panoramische röntgenopname van een patiënt met een gevorderde fase van de ziekte toont een verbreding van het parodontale ligament.

Marmary et al, 1981; Wood en Lee, 1988). Mandibulaire botresorptie vindt vooral plaats bij patiënten met ernstige systemische sclerose die een kleinere mondopening hebben en bij wie de ziekte ook de organen heeft aangetast. Ook ischemie speelt een rol in de botresorptie. De verstrakking van de huid kan ook een oorzaak zijn, hetgeen de botresorptie op plaatsen van spieraanhechting zou verklaren. Atrofie van de musculus masseter en musculus pterygoideus zijn gerapporteerd in combinatie met resorptie van de kaakhoek en het is waarschijnlijk dat deze uitingen eenzelfde oorzaak hebben (Rout et al, 1996; Auluck et al, 2005).

Effect van medicatie

Een aantal medicamenten dat gebruikt wordt voor behandeling van systemische sclerose kan orofaciale bijwerkingen geven. Calciumantagonisten, voornamelijk voorgeschreven ter behandeling van het fenomeen van Raynaud kunnen oedeem geven en in zeldzame gevallen leiden tot gingivale hyperplasie. Glucocorticoïden worden met enige terughoudendheid en alleen in lage dosering voorgeschreven bij de behandeling van vooral gewrichts- of spierontstekingen. Voor de tandheelkundige zorg is vooral het verhoogde infectierisico bij glucocorticoidengebruik en dan in het bijzonder orale candidiasis van belang. Cyclofosfamide wordt voorgeschreven aan sclerodermiepatiënten met longfibrose. Dit is een cytostaticum met een scala aan mogelijke bijwerkingen, waarvan op tandheelkundig gebied wederom het infectierisico het belangrijkste is. Verder kan cyclofosfamide in hoge doseringen stomatitis veroorzaken. Een andere belangrijke veroorzaker van stomatitis is methotrexaat. Dit wordt vooral voorgeschreven bij patiënten met gewrichts- en spierontstekingen. Behalve stomatitis komen door methotrexaat ook vaak orale ulcera voor. Andere belangrijke medicamenten zijn bisfosfonaten (bij prednisongebruik) en anticoagulantia.

Behandel mogelijkheden

Er zijn weinig onderzoeken voorhanden die specifiek naar patiënten met systemische sclerose hebben gekeken voor het effect van preventieve tandheelkundige behandeling. Eén onderzoek bestudeerde het effect van een individueel advies ten aanzien van mondhygiëne (Yuen et al, 2011). De experimentele groep van patiënten met systemische sclerose ontving een elektrische tandenborstel en flossdraad in een flos houder. De controlegroep van patiënten met systemische sclerose ontving een handtandenborstel en conventioneel flossdraad. Na 6 maanden bleek de gingivale bloeding in de experimentele groep significant meer gedaald dan in de controlegroep. Een ander onderzoek heeft gekeken naar het effect van mond oefeningen, bestaande uit oefeningen ter bevordering van de mondopening gedurende 18 weken. Het ging om 10 patiënten met ernstige microstomie (mondopening kleiner dan 26 mm). Hierop trad een significante verbetering op van de mondopening naar 37 mm ($p < 0,001$) en eveneens een duidelijke verbetering van de problemen met eten, spreken en de mondhygiëne (Pizzo et al, 2003).

Een ander, gerandomiseerd onderzoek keek naar de effecten van een oefenprogramma op allerlei aspecten van systemische sclerose, waaronder ook de mondopening. De onderzoekers vonden een significante toename van de mondopening van 1,4 cm vergeleken met een afname van 0,9 cm in de onbehandelde groep patiënten met systemische sclerose (Schouffoer et al, 2011).

Wat betreft de behandeling van de siccaklachten bestaat er alleen een symptomatische behandeling. Als sprake is van restfunctie van de speekselklieren, kan stimulatie met pilocarpine worden overwogen. Als stimulatie met pilocarpine niet (meer) mogelijk is, kan toepassing van kunstspeeksel en mondspray worden overwogen. Voor problemen met eten hebben gel en spray geen betekenis, het advies is dan water te drinken.

Tandheelkundige zorg

Algemene adviezen ten aanzien van de tandheelkundige zorg voor patiënten met systemische sclerose bestaan vooral uit een tijdige herkenning en profylactische behandelingen voordat de mondopening te klein wordt voor goede tandheelkundige zorg. Het advies aan patiënten is om zachte kindertandenborstels te gebruiken en mondopeningsoefeningen te doen. Zo nodig moeten aangepaste hulpmiddelen voor poetsen en flossen worden gebruikt, aangezien deze patiënten door de contracturen van de vingers vaak ook een verminderde handfunctie hebben.

De met systemische sclerose samenhangende verschijnselen als gelaatsveranderingen en parodontale veranderingen kunnen progressief zijn. Daardoor wordt met het voortschrijden van de ziekte de tandheelkundige zorgverlening aan deze patiënten steeds moeizamer. Preventie is ook hier de sleutel tot een goede mondgezondheid.

Literatuur

- * Alexandridis C, White SC. Periodontal ligament changes in patients with progressive systemic sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 113-118.
- * Anbiaee N, Tafakhori Z. Early diagnosis of progressive systemic sclerosis (scleroderma) from a panoramic view: report of three cases. *Dentomaxillofac Radiol* 2011; 40: 457-462.
- * Auluck A, Pai KM, Shetty C, Shenoi SD. Mandibular resorption in progressive systemic sclerosis: a report of three cases. *Dentomaxillofac Radiol* 2005; 34: 384-386.
- * Avouac J, Sordet C, Depinay C, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2243-2249.
- * Chu CH, Yeung CM, Lai IA, Leung WK, Mok MY. Oral health of Chinese people with systemic sclerosis. *Clin Oral Invest* 2011; 15: 931-939.
- * Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Stavropoulos ED, Papatimitriou CS, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988; 15: 965-968.
- * Eversole LR, Jacobsen PL, Stone CE. Oral and gingival changes in systemic sclerosis (scleroderma). *J Periodontol* 1984; 55: 175-178.
- * Fischer DJ, Patton LL. Scleroderma: oral manifestations and treatment challenges. *Spec Care Dentist* 2000; 20: 240-244.

- * Marmary Y, Glaiss R, Pisanty S. Scleroderma: oral manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52: 32-37.
- * Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1651-1655.
- * Nagy G, Kovács J, Zeher M, Czirájk L. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 141-146.
- * Pizzo G, Scardina GA, Messina P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clin Oral Investig* 2003; 7: 175-178.
- * Rout PG, Hamburger J, Potts AJ. Orofacial radiological manifestations of systemic sclerosis. *Dentomaxillofac Radiol* 1996; 25: 193-196.
- * Scardina GA, Pizzigatti ME, Messina P. Periodontal microcirculatory abnormalities in patients with systemic sclerosis. *J Periodontol* 2005; 76: 1991-1995.
- * Schouffoer AA, Ninaber MK, Beart-van de Voorde LJ, et al. Randomized comparison of a multidisciplinary team care program with usual care in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 909-917.
- * Seifert MH, Steigerwald JC, Cliff MM. Bone resorption of the mandible in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 507-512.
- * Shah AA, Wigley FM. Often forgotten manifestations of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 221-238.
- * Silman AJ. Scleroderma--demographics and survival. *J Rheumatol Suppl* 1997; 48: 58-61.
- * Wood RE, Lee P. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 172-178.
- * Yuen HK, Weng Y, Bandyopadhyay D, Reed SG, Leite SG, Silver RM. Effect of a multifaceted intervention on gingival health among adults with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl 65): S26-32.

Summary

Oral manifestations of systemic sclerosis

Systemic sclerosis is a relatively rare connective tissue disorder, in which a severe and progressive fibrosis of the skin and sometimes also of internal organs often develops as a result of an increased deposition of collagen. Fibrosis of the salivary glands may cause hyposalivation and xerostomia. Fibrosis of the perioral skin reduces the maximum opening of the mouth, thereby hampering dental treatment and the maintenance of oral hygiene. Periodontitis and bone resorption of the jaws are more frequently observed in systemic sclerosis patients.

Bron

J.M.R. Michels-van Amelsfort¹, H.S. Brand^{2,3}, J.M. van Laar⁴

Uit ¹de afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, ²de afdeling Parodontologie en Orale Biochemie en ³de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam, en uit ⁴de Musculoskeletal Research Group, het Institute of Cellular Medicine, van de Newcastle University, Verenigd Koninkrijk

Datum van acceptatie: 21 juni 2013

Adres: prof. dr. J.M. van Laar, Musculoskeletal Research Group, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Catherine Cookson Building, The Medical School, Framlington Place, Newcastle upon Tyne NE2 4HH, Verenigd Koninkrijk
j.m.van-laar@ncl.ac.uk