

Kinder mit rheumatischen Erkrankungen

Wolfgang Emminger

Klinische Abteilung für pädiatrische Nephrologie
und Gastroenterologie
Kinderreumaambulanz



**Rheumatisches Fieber = reaktive Entzündung
nach Streptokokkeninfekt**

**Fieber/Arthralgien/Arthritis 2-3 Wochen nach
Infekt des Rachens / der oberen Atemwege
und hohe SKG**

- **Rheumatisches Fieber ?**

Rheumatisches Fieber

Jones-Kriterien für Erstmanifestation

AHA Writing Group, 1992

Hauptkriterien

- Karditis, Arthritis (wandernd), Chorea minor, Erythema marginatum, subkutane Knötchen

Nebenkriterien

- Fieber, Arthralgien, verlängertes PR-Intervall im EKG, BSG und CRP erhöht
- **Nachweis einer recenten Streptokokkeninfektion:** erhöhte oder ansteigende Titer gegen Streptokokkenantikörper, pos. Rachenabstrich (Kultur oder Antigentest) früher vorausgegangenes rheumatisches Fieber

***2 Hauptkriterien oder
1 Haupt- und 2 Nebenkriterien***

Shet A, Kaplan EL. *Pediatr Infect Dis J*, 2002;21:420-30
Gruppe A Streptokokken Antikörper Tests

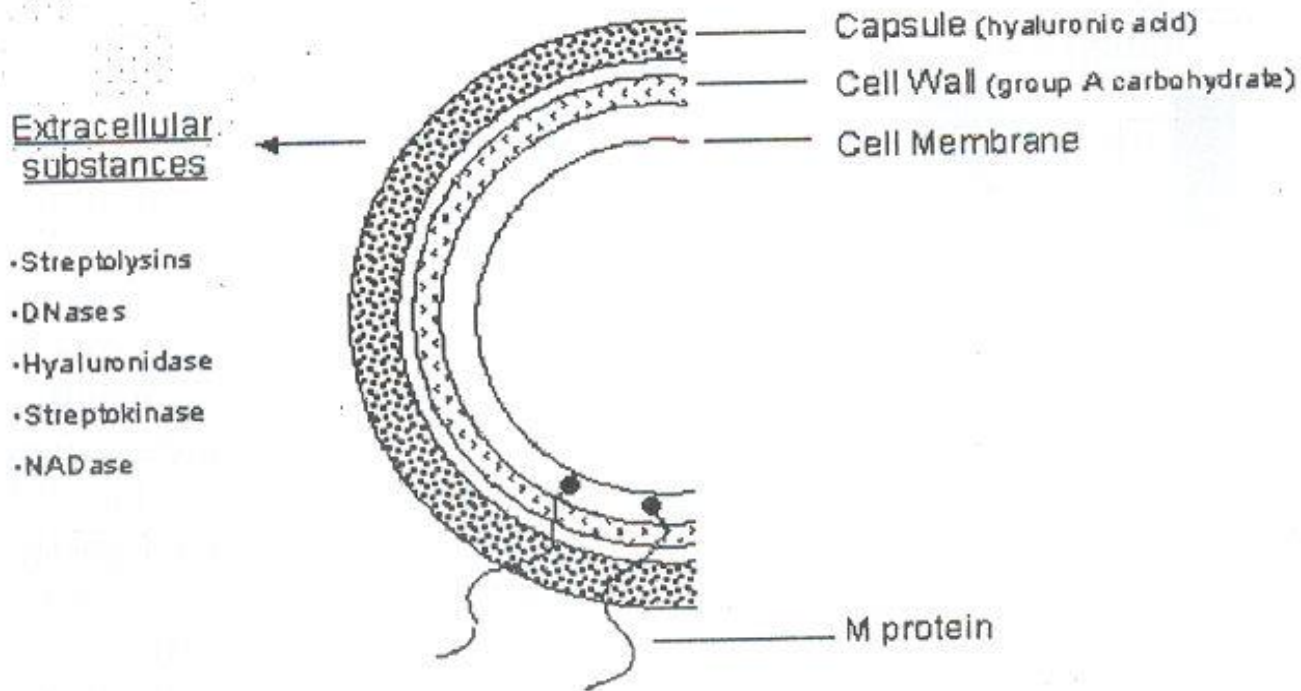


FIG. 1. Cellular and extracellular antigens of group A streptococci.

Kreuzreagierende AK + unspezifische Stimulierung der zellulären Immunität im Gewebe verschiedene HLA Klasse II Antigene beteiligt

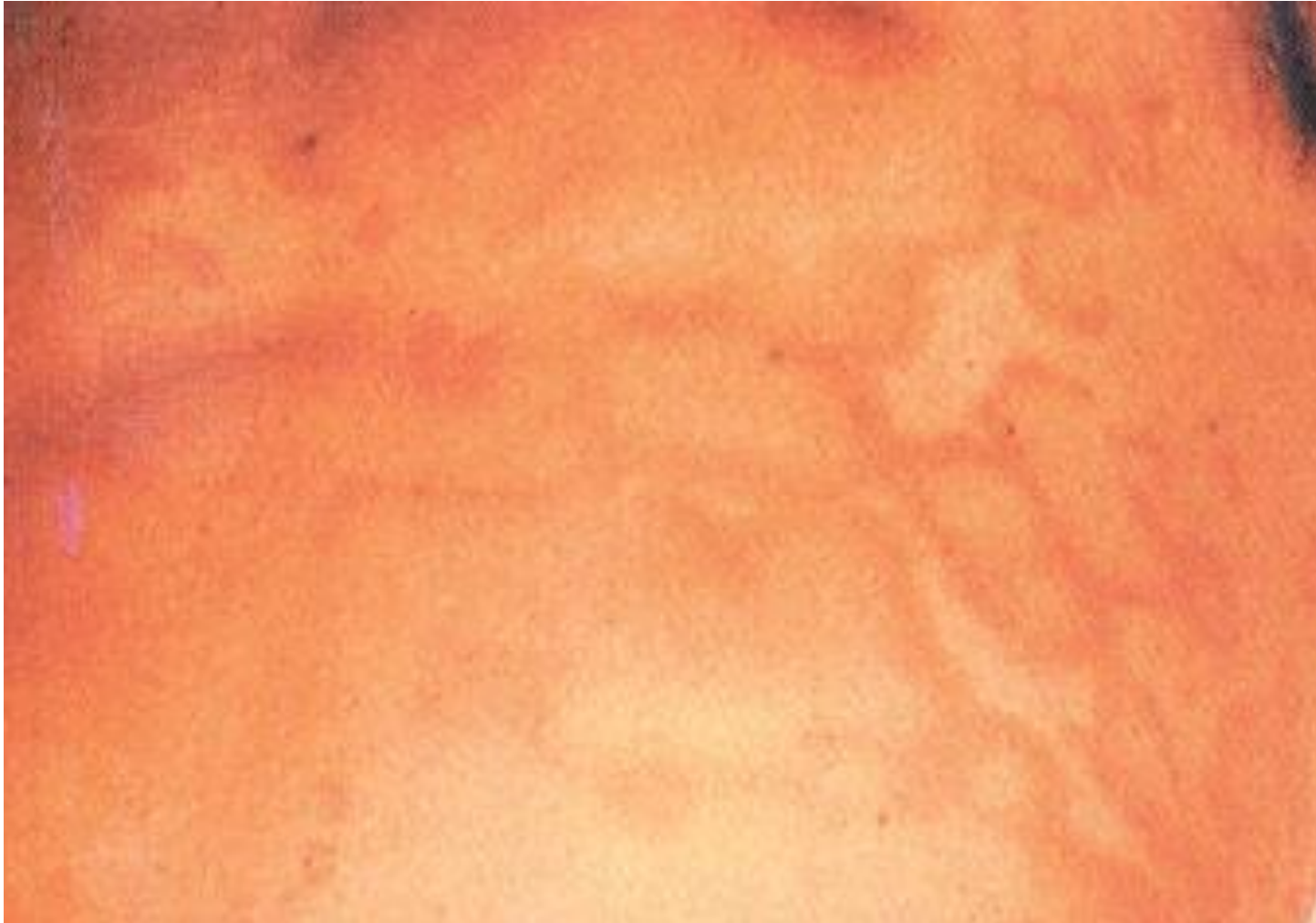
- **M-Protein der Gruppe A Streptokokken** – an Oberfläche als Fimbrien sichtbar, dient der Lancefield Einteilung von >100 Gruppe A Streptokokkenserotypen. **Antiphagocytisch** (vermindert Komplementaktivierung des alternativen Wegs und vermindert damit die Anlagerung von C3b und iC3b an die Bakterien).
- **Spez. AK gegen N-terminale Region des M Proteins** (hohe Variabilität des AG, daher nicht ausreichender Schutz gegen andere M Serotypen).
- AK opsonisieren A Streptokokken
- IgA spezifisch gegen die surface-exposed centrally positioned C repeat region (**CCR**) opsonisieren ebenfalls Streptokokken A = mukosale Immunität.
- **Gebildete AK reagieren auch mit Gewebeantigenen:**
 - Myosin (**Herz**), Vimentin, Tropomyosin, Keratin
 - Kollagen I (fibrilläres Kollagen, **Herzklappen**) und IV (nicht fibrillär, in **Basalmembranen**)
 - Ganglioside (der Basalganglien (AK gegen 40-,45- und 60 kDa Basalganglienproteine) = saure Glykosphingolipide im **Gehirngewebe**, den **Myelinscheiden des PN** und den Dendrozyten des ZNS.
- AK gegen Gruppe A Carbohydrat: Opsonophagozytose verschiedener M Typen von Gruppe A Streptokokken.

Rheumatisches Fieber

Antikörper gegen Streptokokken und das Sarkolemm der Herzmuskelzellen

- **Arthritis:** große Gelenke, springt, ev. nur Arthralgien
- **Karditis** 40-80% (Endo-, Myok., selten Pank.)
Tachykardie, Schlafpuls >80/min, Mitralklappen- u./o. Aorteninsuff.
EKG: PR-Intervall verlängert, ST-Senke
- **Chorea minor Sydenham (Veitstanz):** 10-15% nach Wochen bis Monaten (Verlaufsko: Schriftbild)
- **Erythema marginatum = E. anulare.** 10% blaßrot, flüchtig, ring- und girlandenförmiges Erythem, v.a. am Rumpf
- **Noduli rheumatici:** 5-10% klein, indolent, subkutan, Sehnenverlauf, Fuß, Knochenvorsprünge von Unterarm und Darmbeinkamm

Erythema marginatum



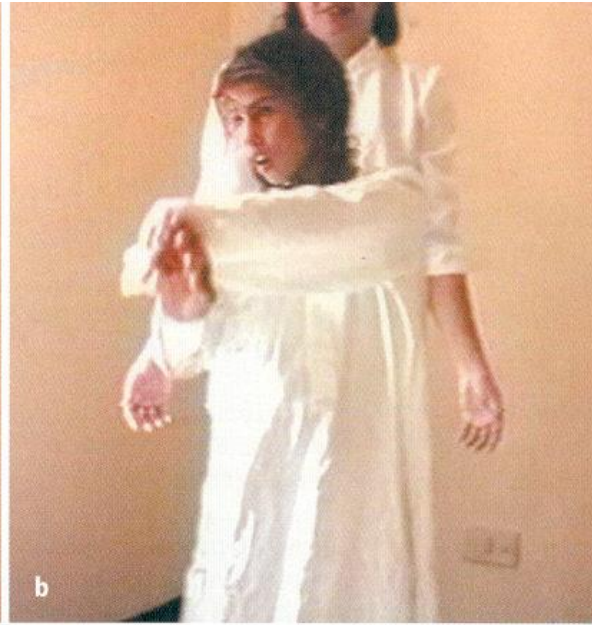
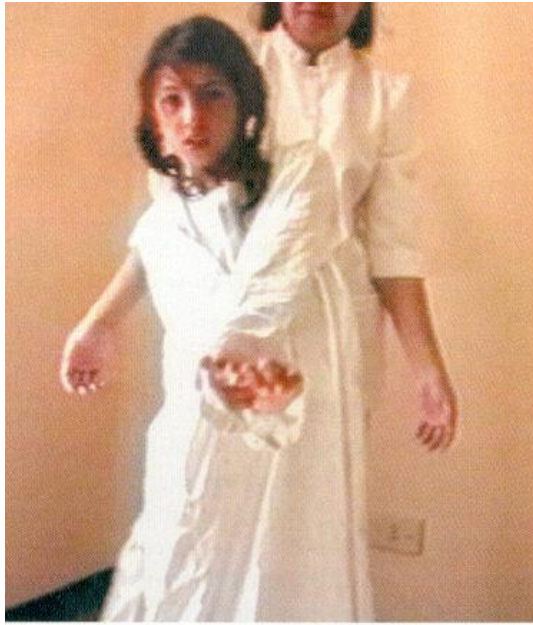
Altersabhängige Normwerte (*Pediatr Infect Dis J*, 2002;21:420-30)

TABLE 3. Age-stratified values of ASO and anti-DNase B in children between ages 2 and 12 yr*

Age (yr)	Geometric Mean Titer ASO	ULN ASO	Geometric Mean Anti-DNase B	ULN Anti-DNase B
2	52	160	46	240
3	52	120	30	60
4	52	120	49	240
5	56	160	58	320
6	72	240	76	480
7	87	240	126	640
8	110	240	166	640
9	117	240	186	640
10	126	320	166	640
11	129	320	204	800
12	141	320	219	480

* Modified with permission from Reference 11.

Chorea minor



Rheumatisches Fieber

Therapie

- Bettruhe, zwingend bei Herzbeteiligung
- Penicillin 100.000 IE/kg/die i.m. oder oral
- Acetylsalicylat 60-90 mg/kg/die in 4 ED für ca. 6-12 Wochen oder andere NSAR
- Myo- oder Endokarditis: Glukokortikoide 1,5-2 mg/kg morgens für 2 Wochen, dann ausschleichen.
- Chorea minor: Penicillin, ruhiges Einzelzimmer, Luminal, Diazepam
- Rezidivprophylaxe
- Fokalsanierung (Tonsillektomie, Zahnextraktion unter Penicillinschutz)

Rheumatisches Fieber

Prognose

- Letalität durch Myokarditis in Frühphase 1%
- Spätfolgen: Herzklappenfehler, kombinierte Mitral- und Aortenvitien
- Bei frühzeitiger Behandlung: Abklingen des Fiebers innerhalb einer Woche
- Abklingen der Arthritis und Karditis innerhalb von 4-8 Wochen
- Arthritis heilt ohne morphologische Schäden und Funktionseinbußen
- Ohne Penicillinprophylaxe: Rezidivquote >50% (zunehmende Karditisrate)

Rheumatisches Fieber

Streptokokkenprophylaxe

- Rheum. Fieber ohne Karditis:
5 Jahre oder bis 21 Jahre (längere Dauer)
- Rheum. Fieber mit Karditis (kein Klappenschaden):
10 Jahre oder bis 21 Jahre (längere Dauer)
- Rheum. Fieber mit Karditis und persistierender Klappenerkrankung: mindestens 10 Jahre seit der letzten Episode und mindestens bis 40. Lebensjahr, manchmal lebenslang

The American Heart Association.
Pediatrics.1995;96:758-64

Rheumatisches Fieber

Prophylaxe

- Benzathinpenicillin 1,2 Mio U alle 4 Wochen i.m.
- Penicillin V 2x 250 mg tgl p.o.
(ev. 1x 500 mg)
- Erythromycin 250 mg 2x tgl. p.o.

?

Hohes Fieber, pathologischer Mundhöhlenbefund (Rötung der gesamten Mundhöhle)

kein Ansprechen auf bakterizide Antibiotika nach vier Tagen

- Fieber bis 40°C
- SKG 80/
- Leukozyten 35 G/l
- Thrombozyten steigend – 600
– 1000 G/l

- ev. zervikale
Lymphadenopathie
- unklares Exanthem

trockene Konjunktivitis



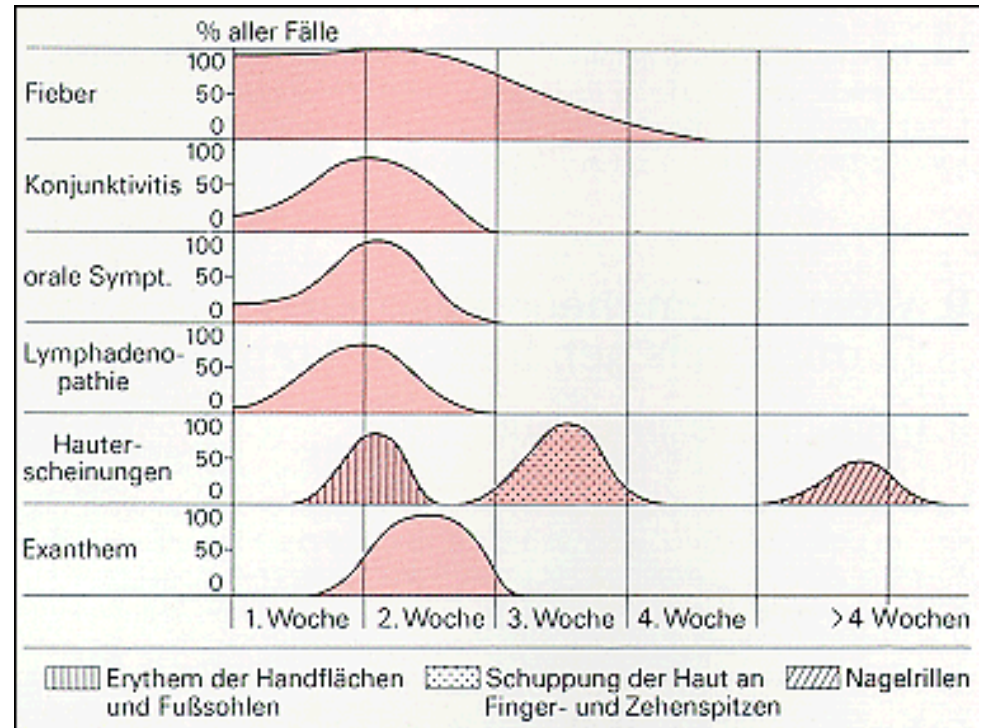
rote Lacklippen



rote Lackzunge



sich entwickelnde Symptome



Mucocutanes Lymphknotensyndrom M. Kawasaki

Wichtig: Verhinderung der Koronararterienaneurysmen
mit Möglichkeit des Myokardinfarkts

Aufnahme in Kinderkrankenhaus

hochdosiert Acetylsalicylat

hochdosiert Immunglobuline

Neu: bei Risikogruppen auch Corticosteroide

RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

Arthritis

Schmerzen

Schwellung

Bewegungseinschränkung

Überwärmung

Fast nie: Rötung

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

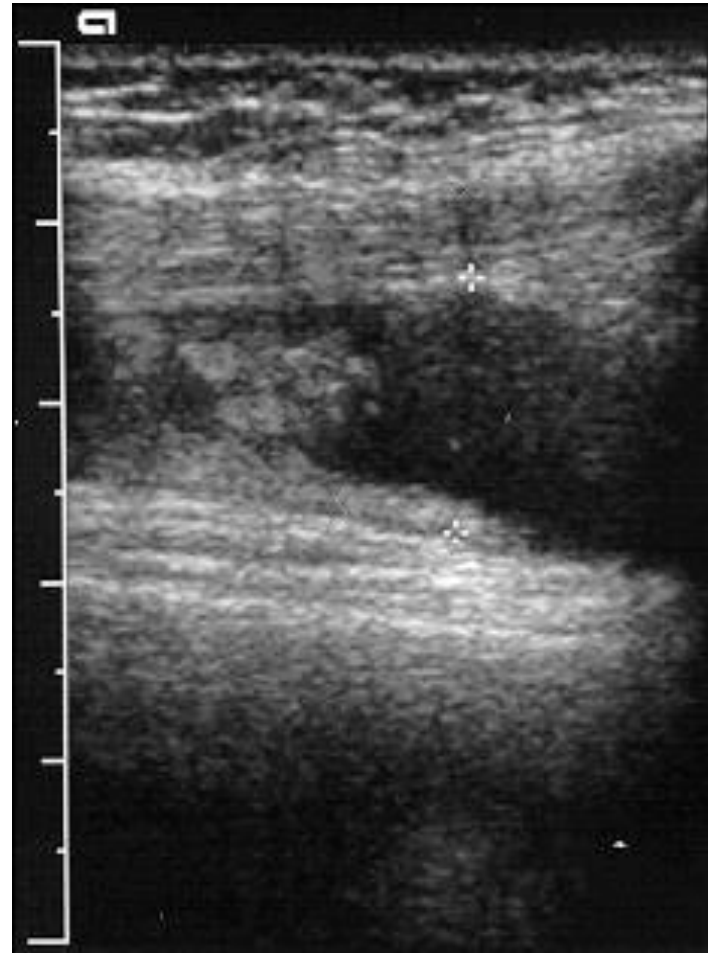
- Beginn < 16 Jahre
- Arthritisdauer länger als 6 Wochen ohne andere Ursache
- Prävalenz: 10-20/10.000
- Inzidenz: 1-2/10.000/Jahr
- *Dia: Dannecker GE Horm Res 2009;72(suppl1):4-12*



Fig. 1. Oligoarthritis affecting left knee and right ankle. Note flexion of left knee due to difference in leg length.

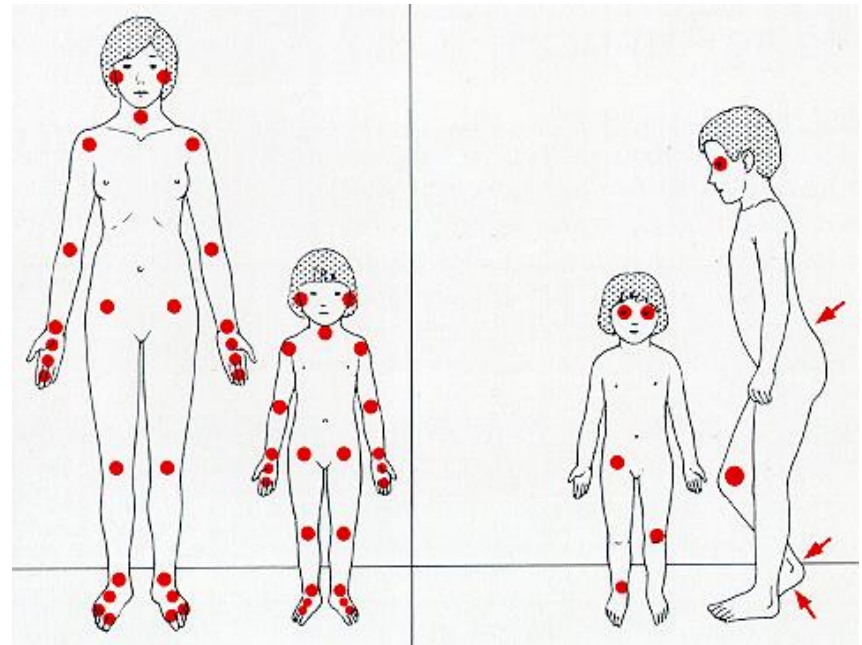
JIA

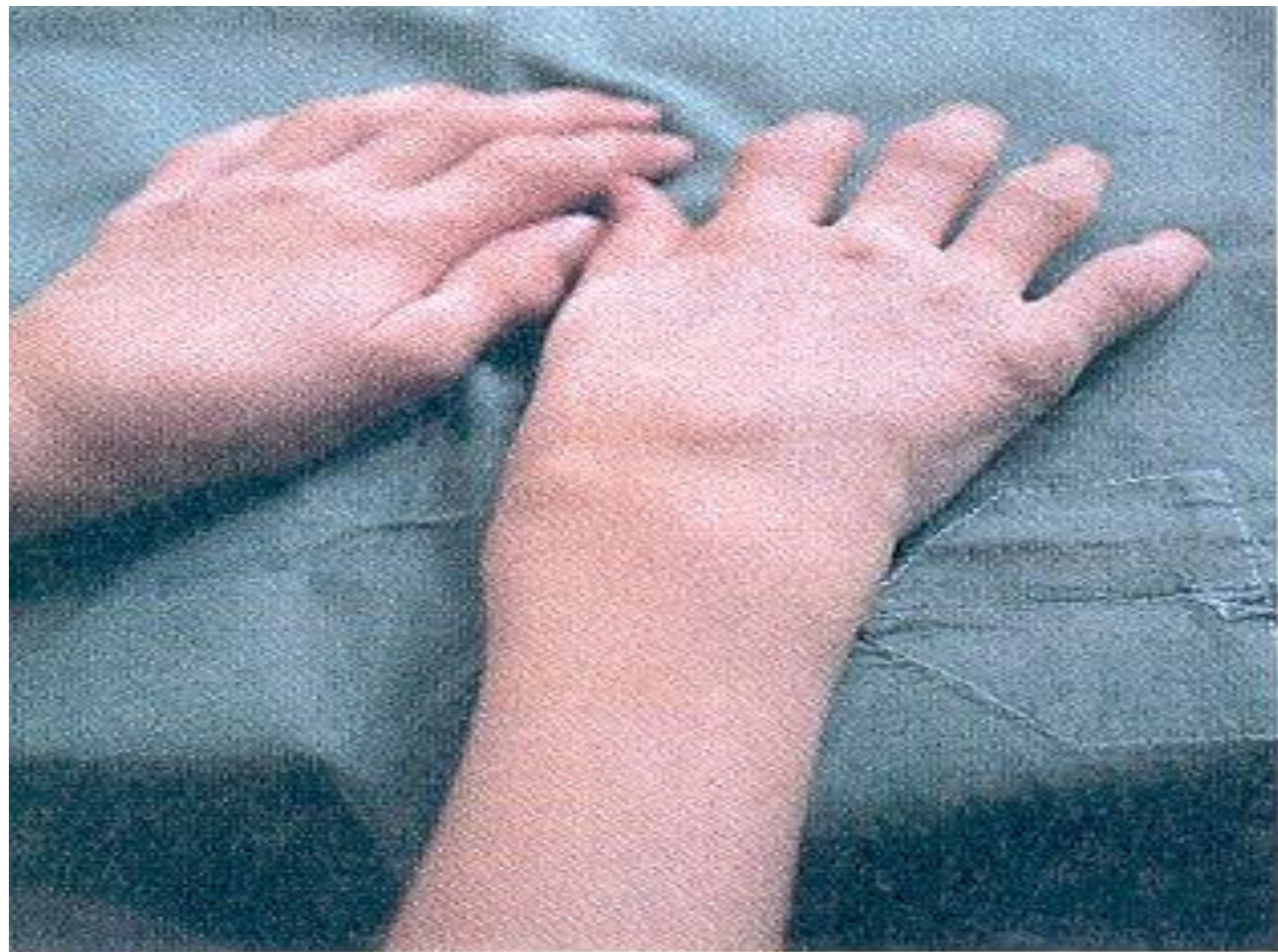
- Verbreiterung/Hyperplasie der Synovia, Erguß



JIA

- Links symmetrische Polyarthrititis
- Rechts Oligoarthrititis (cave: Uveitis)





Daktylitis



Figure 6: Dactylitis in a girl with psoriatic arthritis

Ravelli A, Martini A. Lancet 2007;369:767-78

*Schwere Handwurzelknochenzerstörung rechte Hand
Ravelli A, Martini A. Lancet 2007;369:767-78*

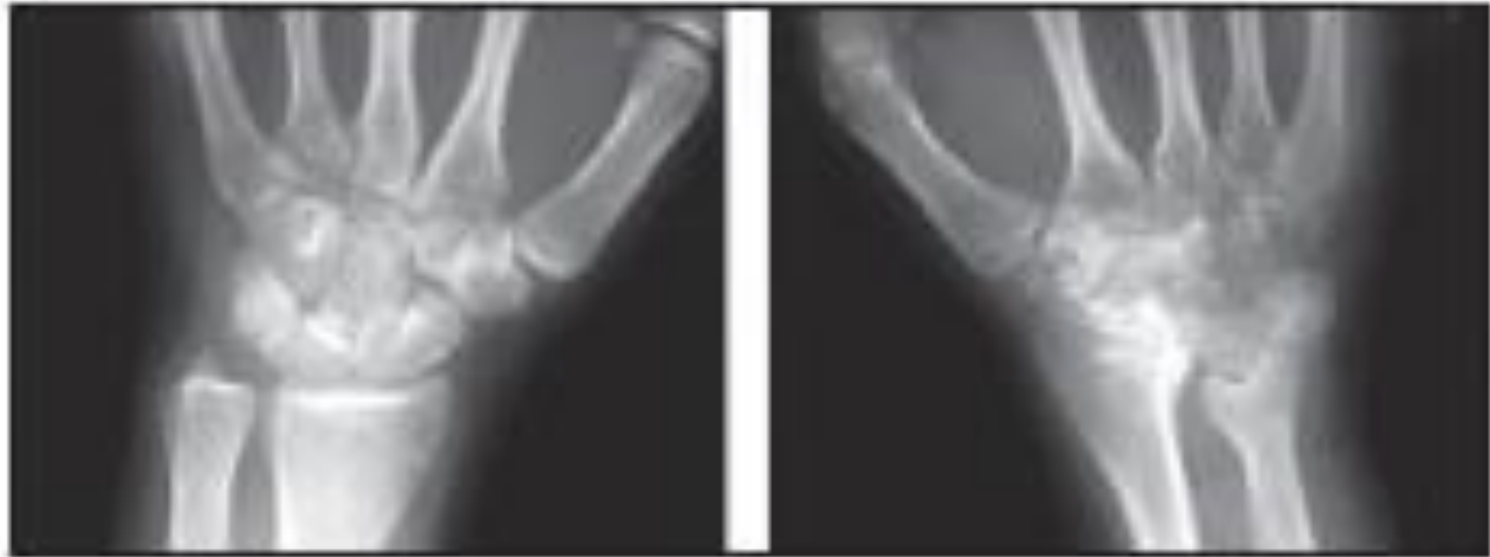


Figure 7: Wrist radiograph of a patient with unilateral wrist synovitis showing progressive destructive changes in the right side

Seronegative Polyarthritis, aktiv: Handgelenke, MCP, PIP, die DIPs ausgespart

Horneff G Z Rheumatol 2010;69:719-37



Genetische Prädisposition

Niehuis T

- **verschiedene Fehler, kein einheitliches Muster**
- z.B. Polymorphismus in der Region, die die Regulation des **interferon** regulatory factor 1 betrifft
- Polymorphismen der phosphorylierenden **Tyrosinphosphatase** PTPN22 (auch bei anderen Autoimmunerkrankungen)
- T-Zellantwort nach AG-Stimulation reduziert
- B-Zellen verringert stimulierbar
- Einstrom von Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und dendritischen Zellen in das Gelenk.
- Prägung der T-Zellen zu **autoreaktiven T-Zellen**, spezifisches Autoantigen nicht belegt.
- **Autoreaktivität unzureichend gehemmt.**

Erste Fragen/Untersuchungen

- Arthritis ?
- **Wie lange ?**
- **Wie viele** Gelenke betroffen ?
- Symmetrisch/asymmetrisch ?
- große/kleine Gelenke
- Wirbelsäule
- Welche Untersuchungen sind sinnvoll ?
- Obligat: Blutbild, Differentialblutbild, **BSG**, Harnstreifen
- Dann ?
- Reaktiv ?
- **Serologie** bei Infektionshinweis
- (Salmonellen, Yersinien, Campylobacter, Chlamydien, Mykoplasmen, Virologie)
- **ASLO, a-StreptoDNase B, Rachenabstrich**
- Nicht reaktiv: Borrelien (IB !)
- Autoimmunologie: ANA, RF, Komplementfaktoren (C3, C4, CH50), HLA B27 (nicht zu Beginn)

Definition der juvenilen idiopathischen Arthritis

- Beginn < 16 Jahre
- **> 6 Wochen Dauer** als persistierende Arthritis nach Ausschluß anderer Ursachen
- Subtyp: Definition nach 6 Monaten Dauer
- Verlauf: was passiert nach den ersten 6 Monaten ?

Therapie

- **Medikamentöse Therapie:** NSAR, Basismedikamente (Methotrexat), Immunsuppressiva, Glukokortikoide
- **Physikalisch:** Krankengymnastik, Ergotherapie, phys. Maßnahmen, Orthesen, Hilfsmittel
- **Operationen:** Synovektomie, Korrektur von Deformitäten, Gelenkersatz, Arthrodesen
- **Sozialpädiatrisch:** psychologisch, sozialpädagogisch, schulische Integration, berufliche Förderung und Eingliederung, finanzieller Ausgleich, Musik-, Mal- und Lachtherapie

Spaltlampenuntersuchung (Hochrisiko: ANA positive Oligoarthritis Typ 1)

Heiligenhaus A, DtschArzteblInt 2015;112:92-100

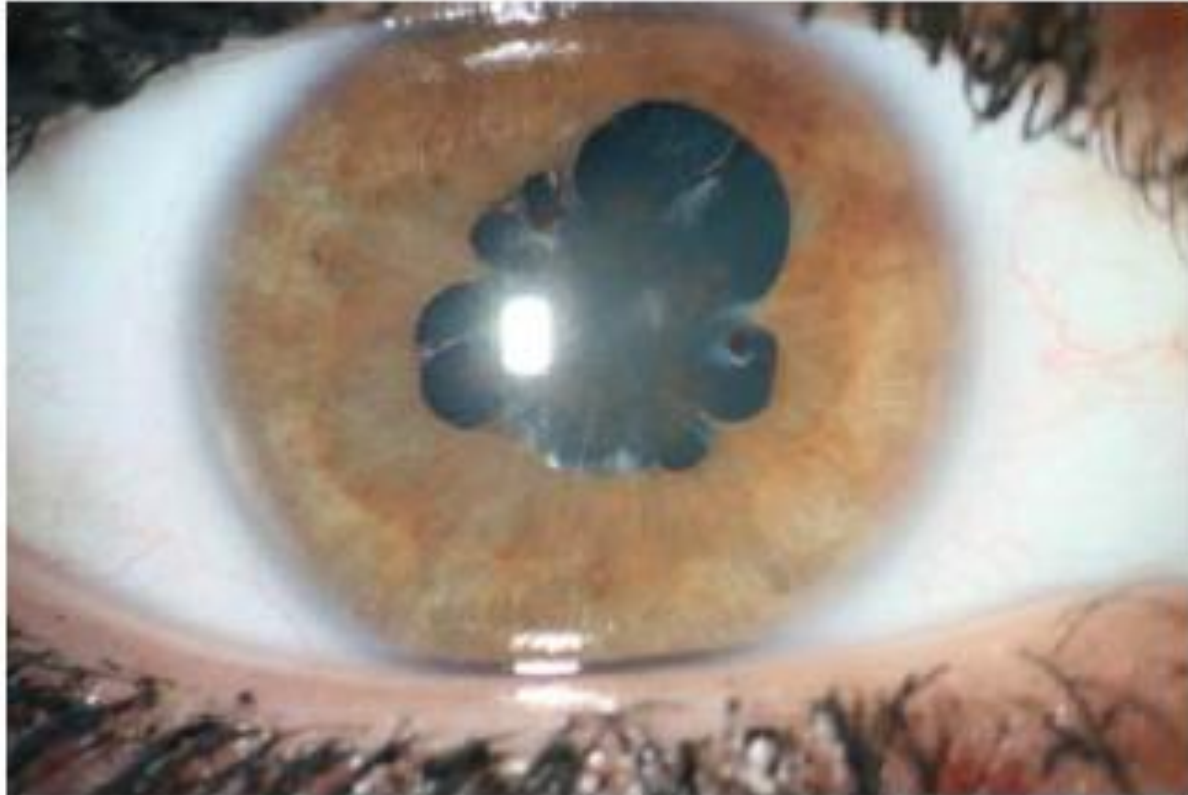


Figure 1: Split lamp finding in a 6 year old girl with JIA-associated uveitis. Posterior synechiae and cataract. Typically, no external irritation is visible

ILAR (Int. League of Associations for Rheumatology) Classification of JIA. Second revision, Edmonton, 2001

J Rheumatol 2004;31:2 pp390-392

Beginn	Klinik	Subtypen	Assoziiert
Systemisch	Fieber (mind. 2 Wochen), flüchtiges lachsfarbenes Exanthem , extraartikuläre Manifestationen	Keine	Organomegalie, Lymphadenopathie manchmal Serositis
Oligoartikulär	<5 Gelenke in ersten 6 Monaten Persistierende OA Extended OA	Frühkindlich	Weiblich, ANA, chronische Uveitis
Polyartikulär	>= 5 Gelenke in ersten 6 Monaten	RF negativ RF positiv	Späte Kindheit Späte Kindheit, ähnlich Erwachsenen

<p>Psoriasisarthritis</p>	<p>Arthritis <u>und</u> Psoriasis Arthritis <u>und mindestens 2 Kriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Daktylitis</u> • <i>Nail pitting oder Onycholyse</i> • <u>Psoriasis bei Verwandter/m 1. Grades</u>
<p>Enthesitis bezogene Arthritis</p>	<p>Arthritis <u>und</u> Enthesitis oder</p> <p>Arthritis <u>oder</u> Enthesitis <u>und mindestens 2 Kriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sakroiliakalschmerz +/- Lumbo-sakralschmerz</u> • <u>HLA-B27</u> • <u>Männl. Arthritis > 6J</u> • <i>Akute (sympt.) ant. Uveitis</i> • <i>Verw. 1. Grades:</i> ankylos. Spondylitis, Sacroiliitis mit chron. inflamm. Darmerkrankung, Reiter Syndrom, akute anteriore Uveitis
<p>Undifferenzierte Arthritis</p>	<p>Fällt in keine erwähnte Kategorie <u>oder</u> paßt in 2 oder mehrere Kategorien</p>

JIA –Prognose/Therapie

• Prognose:

- Allgemein: „Bis 70% der Fälle können ausheilen“, 80% Remission
- Jedoch: Bei 506 Fällen 1970-99; 1/3 Remission
- Visus: 17% chron. Iritis, davon 1/5 Sehvermögen eingeschränkt
- Nach median 7,1 Jahre Erkrankungsdauer:
- 60% Einschränkungen, 50% brauchen noch Medikamente
- Verlauf > 10 Jahre: 30% schwere funktionelle Einschränkungen
- **Wichtig: möglichst frühzeitiger Therapiebeginn !!**
- **= ab 6 Wochen Dauer immer an JIA denken !!**

• Beginn:

- **Immer NSAR !!**
- Sehr hilfreich: **Cool Packs**
- **Intraartikuläre Steroidinjektion**
- **Basistherapeutika:**
- **Methotrexat**
- Sulfasalazin (Spondylarthropathien), Hydroxychloroquin
- Biologika: α -TNF Antikörper
- **Cortisonstoßtherapie** (20mg/kg Prednisolonäquivalent x3 Tage)
- **Physiotherapie**
- **Ergotherapie**
- **Ernährungsumstellung**

Therapiebeginn = NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)

- **FDA: Naproxen, Ibuprofen, Tometin, Cholin Magnesium Trisalicylat**
- **Naproxen (Proxen):** 15 mg/kg/die in 2 ED
- **Ibuprofen** (Nurofen, Nureflex): 30 mg/kg/d in 2-3 ED
- **Diclofenac** (Voltaren): 2-3 mg/kg/d in 2-3 ED
(Indometacin)

- Zusätzlich: **Cool Packs**

- **Bei Verdacht auf JIA:**
- Kontaktaufnahme mit Spezialambulanz für Pädiatrische Rheumatologie
- Absprache mit Kinderrheumatologen bzg. Soforttherapie
- immer sofort ophthalmologische Untersuchung mit Spaltlampe (Uveitis)

- **Allerdings: NSAR: kein Einfluß auf Knorpel- und Knochenabbau !**

Pharmakotherapie der AG Kinder- und Jugendrheumatologie

Grad 1 - ≥ 1 random kontr. Studie, **Grad 3** Expertenmeinung, klinische Erfahrung, deskriptive Studien, **A** gute Evidenz, **B** mäßige E., **C** wenig E. für
Maßnahme/Therapie

Medikament

Evidenzgrad

Kommentar

Naproxen	1-A	Nicht < 1 Jahr
Diclofenac	1-A	Nicht < 6 Jahre
Ibuprofen	1-A	Ab 3 Monaten
Indometacin	2-A	Nicht < 2 Jahren
Meloxicam	1-A	Keine Dosierangaben bei Kindern
Chloroquin	3-C	Keine Langzeitgaben, ab 6,5 kg
Hydroxychloroquin	1/D bis 3-B (JIA), 3-B (SLE), Kombinationspräparat !	Nicht < 6 Jahre
Sulfasalazin	1-B (JIA, Spondylarthropathien, HLA B27 A), KI: soJIA	Nicht < 2 Jahre
Methotrexat	Goldstandard 1-A, 3 bei Uveitis	Oral, s.c.
Azathioprin	1-B (JIA), 3-A (Uveitis)	

<i>Medikament</i>	<i>Evidenzgrad</i>	<i>Kommentar</i>
Prednisolon 0,1-0,2 mg/kg, max 5 mg/die	3-A	
Methylprednisolon Pulstherapie (20-30 mg/kg/die x 3)	3-A	Zur Reduktion der oralen Langzeittherapie
Methotrexat + Etanercept	1-A	> 2 Jahre
Methotrexat + Infliximab	1-B, JIA 2-B, Uveitis	
Methotrexat + Anakinra	2-A bei soJIA, 1-A bei CAPS	
Methotrexat + Tocilizumab	1-A, soJIA	> 2 Jahre
Methotrexat + Adalimumab	1-A, JIA	> 2 Jahre
Methotrexat + Abatacept	1-A, JIA	> 6 Jahre
Canakinumab	1-A bei soJIA und CAPS	> 2 Jahre

Kinder mit JIA

- früher: komplette off label-Therapie
- **heute**: Erfolge durch Methotrexat +/- Biologika bei allen JIA-Formen
- Corticosteroidreduktion bei soJIA durch IL1- oder IL6-Hemmung
- Erfolge bei angeborenen Fiebersyndromen durch IL1-Hemmung

Adalimumab

- humaner monoklonaler α -TNF AK
- 1. zugelassener TNF Antikörper bei Kindern
- s.c.
- alle 2 Wochen
- > 2 Jahre

Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis

Daniel J. Lovell, M.D., M.P.H., Nicolino Ruperto, M.D., M.P.H.,
Steven Goodman, M.D., Andreas Reiff, M.D., Lawrence Jung, M.D.,
Katerina Jarosova, M.U.Dr., Dana Nemcova, M.D., Richard Mouy, M.D.,
Christy Sandborg, M.D., John Bohnsack, M.D., Dirk Elewaut, M.D., Ph.D.,
Ivan Foeldvari, M.D., Valeria Gerloni, M.D., Jozef Rovensky, M.D., Ph.D.,
Kirsten Minden, M.D., Richard K. Vehe, M.D., L. Wagner Weiner, M.D.,
Gerd Horneff, M.D., Hans-Iko Huppertz, M.D., Nancy Y. Olson, M.D.,
John R. Medich, Ph.D., Roberto Carcereri-De-Prati, M.D.,
Melissa J. McIlraith, Ph.D., Edward H. Giannini, M.Sc., Dr.P.H.,
and Alberto Martini, M.D., for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study
Group and the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation

NEJM 2008;359:810-20

Abatacept

- CTLA4-IgG
- zugelassen für JIA nach Versagen von einem TNF-Hemmer/-antikörper
- i.v.
- alle 2 Wochen, dann alle 4 Wochen
- > 6 Jahre

Intraartikuläre Corticosteroide

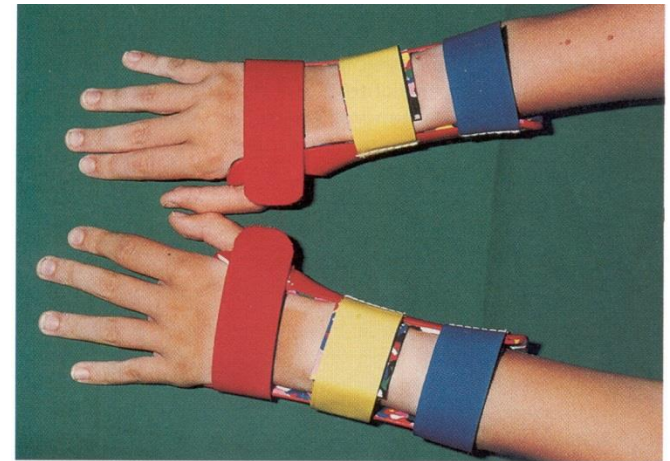
- Wenn Gelenke „aus der Reihe tanzen“
- Vermindert asymmetrisches Längenwachstum
- Setzt kumulative NSAR Dosen herab

- Remissionsrate: etwa 80%
- Nach 6 Monaten: > 60% der Kniegelenke in Remission
- Beugt asymmetrischem Längenwachstum vor !
- MRT nach 13 Monaten: erhaltene Knorpelintegrität

(Huppertz HI, Pfüller H: J Rheumatol 1997;24:1833-7)

JIA – Ziele der Therapie: Schmerzreduktion, Entzündungshemmung – Funktionserhaltung, normales Wachstum

- **Physikalische Therapie/Ergotherapie:**
- Aktive und passive Bewegungsübungen täglich
- Erhaltung der Gelenkfunktion
- Wiederherstellung des Gelenkumfangs
- Vermeidung der Osteoporose
- Vermeidung der Inaktivitätsatrophie von Muskulatur und Bandapparat
- **Schule:** Sportliche Betätigung ohne Notenstreß
- **OP:** Synovektomie als Letztmaßnahme
- **Hüftgelenkzerstörung:** künstliches Hüftgelenk
- **Mikrogenie:** Kieferorthopädie, Spange
- **Augenuntersuchungen** zum Erkennen der chronischen Uveitis



Versorgungsepidemiologie Deutschland

Minden K. Juvenile idiopathische Arthritis UNI-MED 2009

- 60 Kinderrheumaambulanzen, vorwiegend an größeren Krankenhäusern
- 75 Kinder- und Jugendrheumatologen an akademischen Lehrkrankenhäusern
- Rückgang der stationären Behandlungshäufigkeit und Verweildauer
- 4 Fachkliniken und –abteilungen unter Einschluß multidisziplinärer Betreuung, Hilfsmittelversorgung
- neue innovative Medikamente
- **im Mittel 4 Jahre kranke Kinder sind in den letzten 10 Jahren weniger schwer krank als im Jahr 1998**
- **2002: 1/3 der 20-35jährigen mit aktiver JIA krankheitsbedingt für durchschnittlich 28 Tage pro Jahr arbeitsunfähig, 5% frühberentet.**
- Kosten pro Jahr Behandlung: 3.500 Euro pro Jahr bei Erwachsenen mit JIA.
- Kindesalter: 4.500 Euro pro Patient und Jahr

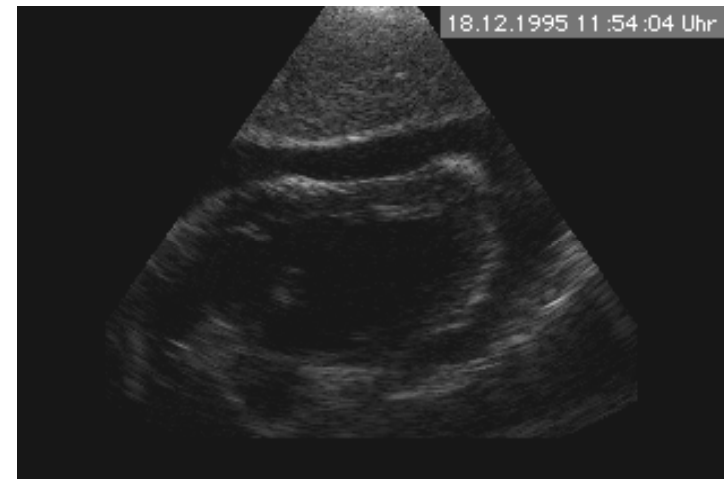
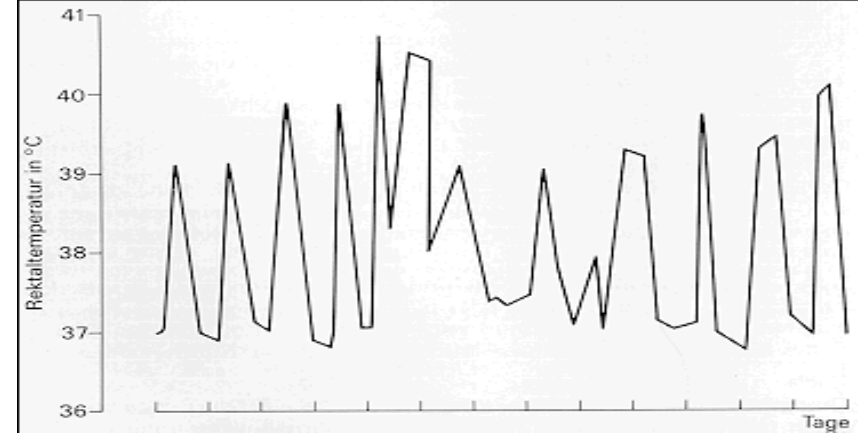
Systemische Beteiligung bei juveniler idiopathischer Arthritis

- Beginn < 5 Jahre
- Fieberlänge > 30 Tage
- Täglich hohes Fieber
- Exanthem, Lymphknotenvergrößerung, Serositis Hepatosplenomegalie, Arthritis (symmetrisch), Subsepsis allergica
Wissler
- Hohe BSG

SoJIA

- < 5 Jahre, Diagnose < 16 years
- schmerzende/geschwollene Gelenke (Arthralgie, Arthritis) und systemische Entzündung: Fieber, Exanthem, Myalgien, Lymphadenopathie, Splenomegalie, Serositis, Leukozytose, Linksverschiebung, meist extrem erhöhte SKG, und sehr hohes CRP, Ferritinerhöhung

- *CD Pädiatrie Müller Radke*



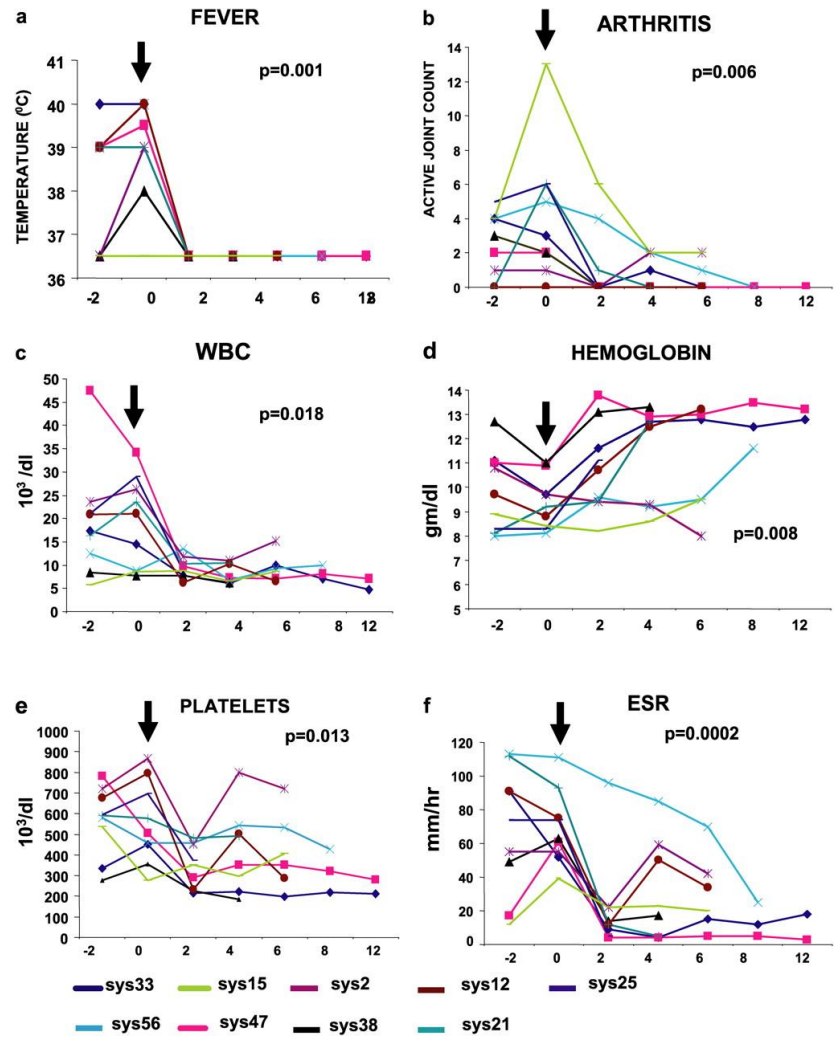
SoJIA: Therapie lang und hoch dosiert

Steroide

- Schwere Nebenwirkungen: Katarakt, Demineralisation des Knochens (Wirbelbrüche), Minderwuchs, Gewichtszunahme, Adipositas, arterielle Hypertension, Cortisonstriae u.v.m.
- SoJIA: Therapiemöglichkeiten außerhalb der Zulassung
 - NSAR, HD iv-IG
 - Basismedikamente: Methotrexat, Azathioprin
 - TNFa- Inhibitoren und -antikörper
 - Cyclosporin A, Thalidomid
 - Am besten wirksam:
 - IL1-Rezeptor Antagonist Anakinra s.c.
 - Zugelassen:
 - IL1- Antikörper Canakinumab s.c.
 - IL6-Rezeptorantikörper Tocilizumab i.v.

Wirkungsmechanismus von **Anakinra**

- Homolog des humanen IL-1 Rezeptors
- hemmt kompetitiv Bindung von IL-1 α und IL-1 β an IL-1 Rezeptor Typ 1
- Hemmung der IL-1 induzierten Entzündung
- subkutan



Pascual, V. et al. J. Exp. Med. 2005;201:1479-1486

Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial

Shumpei Yokota, Tomoyuki Imagawa, Masaaki Mori, Takako Miyamae, Yukoh Aihara, Shuji Takei, Naomi Iwata, Hiroaki Umebayashi, Takuji Murata, Mari Miyoshi, Minako Tomiita, Norihiro Nishimoto, Tadamitsu Kishimoto

Lancet 2008;371:998-1006

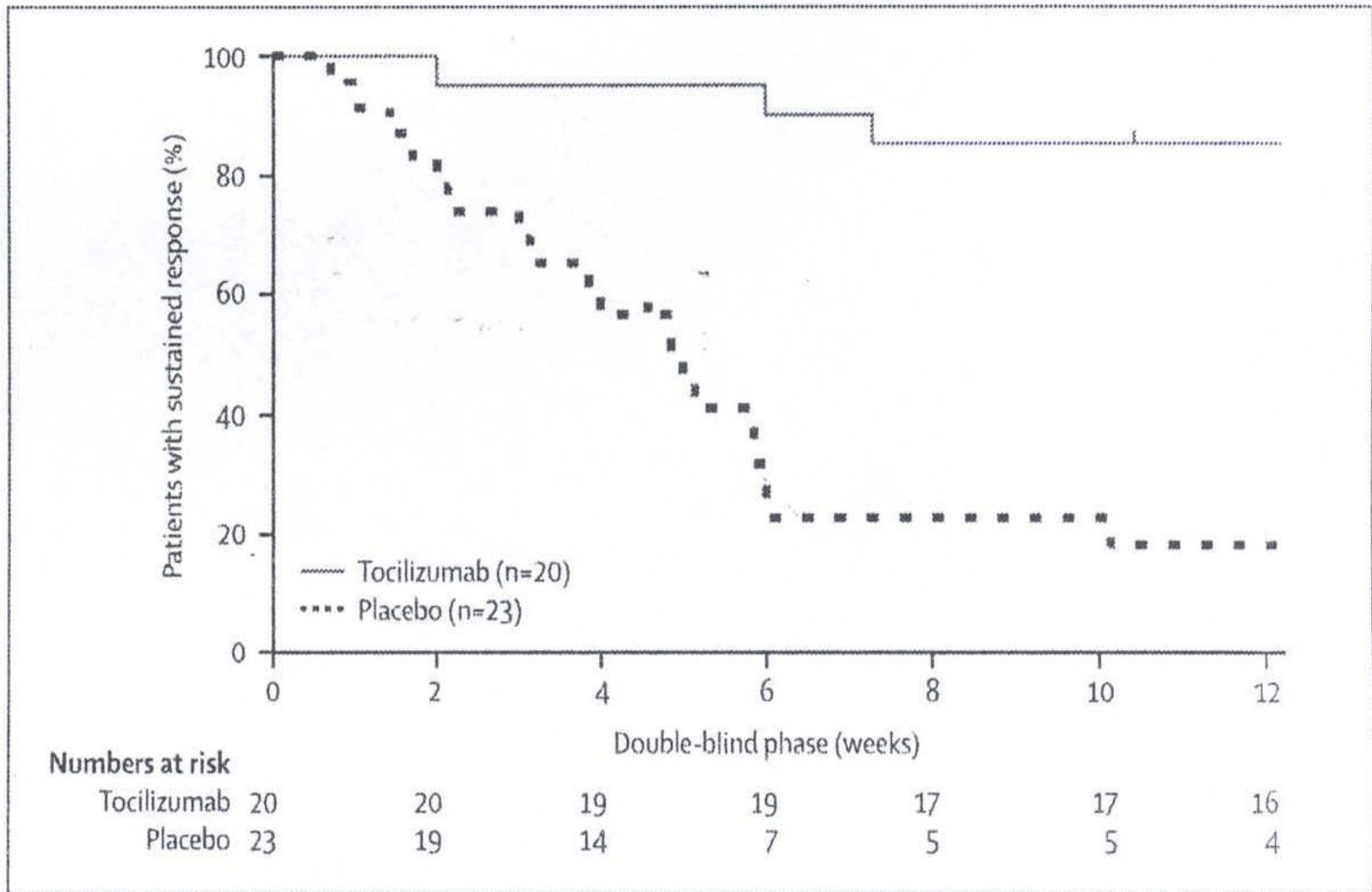


Figure 3: Time course of early escape for rescue medication

Canakinumab

- humanisierter Interleukin 1 β -AK
- s.c.
- bindet selektiv IL1 β

- zugelassen bei soJIA, alle 4 Wochen s.c.
- zugelassen bei CAPS alle 8 (-6/-4) Wochen s.c.

Systemischer Lupus erythematodes

- Definition: in Schüben auftretende Entzündungsreaktion in mehreren Organen und Bildung von Autoantikörpern
- Zirkulierende Immunkomplexe in den Glomerula abgelagert
- Sy: Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Fieber, Hepatosplenomegalie, gen. Lymphknotenvergrößerung, Exantheme

Systemischer Lupus erythematodes



ARA (American Rheumatology Association 1997)
mindestens 4 Kriterien nötig

- Schmetterlingserythem
- Diskoide Hautausschläge
- Photosensibilität
- Ulzerationen
- Arthritis
- Serositis: Pleuritis/Perikarditis
- Nephritis mit Proteinurie $>0,5\text{g/Tag}$ oder Erythrozytenzylinder im Harnsediment
- Enzephalopathie (zerebrale Anfälle, Psychose)
- Zytopenie, hämolytische Anämie
- Positive Immunserologie (LE Zellen, ds-DNA Antikörper, Sm-Antikörper, falsch-pos. Syphilitest, Kardiolipin-AK, Lupus Antikoagulans)
- Nachweis von ANA

Organmanifestationen/Systemzeichen

- **Haut und Schleimhaut:** schmetterlingförmiges Erythem, Photosensitivität, Ulzera, Raynaud-Phänomen, diskoider Lupus
- **Gelenke:** nichterosive Arthritis
- **Serosa:** Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis
- **Herz:** Endo-, Myokarditis
- **Niere:** Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom, Urämie, arterielle Hypertension
- **ZNS:** Enzephalopathie (Anfälle, organisches Psychosyndrom)
- **Auge:** Retinopathie, Papillenödem
- **Blutbildendes System:** **Zytopenie** (Anämie, Thrombopenie, Leukopenie), Gerinnungsstörungen
- Allgemeines: **Fieber, Gewichtsabnahme, Organomegalie**
- **Immunserologie:** hochtitrige antinukleäre Antikörper (homogen), AK gegen Doppelstrang-DNA oder sm-Kernantigen, Histone

- Polyklonale B-Zell-Stimulation, Bildung von Autoantikörpern – Bildung von Immunkomplexen – Ablagerung – Organschaden.
- 0,3-0,9/100.000 Kinder/Jahr
- 5-10/100.000 Kinder (= 150 Patienten in Österreich)
- <12 Jahre: Junge zu Mädchen 1:5
- JG: 1:4-1:10

Korrelation mit Klinik

- Komplementaktivität
- Anti-ds-DNA Titer
- IF: Nachweis von IgM und C3b (Lupus Band), subepidermal (apoptotische Keratinozyten)
- Immunkomplexablagerung in Gefäßen, Lunge, Herz (Libman-Sacks-Endokarditis)
- ZNS: thrombotische Veränderungen kleiner Gefäße, endotheliale Proliferation, perivaskuläre Entzündung

Nieren

- Zirk. Immunkomplexe lagern sich ab
- Bindung der Autoantikörper an endogene renale Zelloberflächen und Basalmembranen oder an zirkulierende Antigene innerhalb der Glomerula
- Apoptose – intrazell. Bestandteile wirken als Autoantigene.
- Erhöht: TNFa, IL6
- Auch IL1, IL18, IL4 (stimuliert IL6 – mesangiale Fibrose, aber auch antiinflammatorisch)

SLE Serologie

	R E S U L T A T	REFERENZBEREICH	EINHEIT
Immunologie			
C3c	23.9	- 90-180	mg/dl
C4	<6.7	- 10-40	mg/dl
CH 50-Komplementanalyse quant.	<12.5	- 70-140	%
Auto-Antikörper			
ANA/ANF HEP-2	1:1280	+	
	negativ		
ANA/ANF HEP-2 Muster	.		
	homogen		
ANA/ANF HEP-2 Muster	.		
	speckled		
AK g. dsDNA (RIA)	2339.2	+ 0-7	IU/ml
ENA Subsets	pos.		
(SSA 52, SSA 60, SSB, SM, SM/RNP, SCL 70, Jo-1, Centromer B, rRNA)			
AK g. SSA 52	427	+	A.U./ml
	< 30 A.U./ml	negativ	
	30 - 40 A.U./ml	grenzwertig	
	> 40 A.U./ml	positiv	
AK g. SSA 60	230	+	A.U./ml
	< 30 A.U./ml	negativ	
	30 - 40 A.U./ml	grenzwertig	
	> 40 A.U./ml	positiv	
AK g. SSB	97	+	A.U./ml
	< 30 A.U./ml	negativ	
	30 - 40 A.U./ml	grenzwertig	
	> 40 A.U./ml	positiv	
AK g. Cardiolipin IgG	12.6	+	U/ml
	< 10 U/ml	negativ	
	>= 10 U/ml	positiv	
AK g. Cardiolipin IgM	1.6		U/ml
	< 7 U/ml	negativ	
	>= 7 U/ml	positiv	

Organmanifestationen

- Haut und Schleimhaut: schmetterlingförmiges Erythem, Photosensitivität, Ulzera, Raynaud-Phänomen, diskoider Lupus
- Gelenke: nichterosive Arthritis
- Serosa: Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis
- Herz: Endo-, Myokarditis
- Niere: Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom, Urämie, arterielle Hypertension
- ZNS: Enzephalopathie (Anfälle, organisches Psychosyndrom)
- Auge: Retinopathie, Papillenödem
- Blutbildendes System: Zytopenie (Anämie, Thrombopenie, Leukopenie), Gerinnungsstörungen
- Allgemeines: Fieber, Gewichtsabnahme, Organomegalie
- Immunserologie: hochtitrige antinukleäre Antikörper, AK gegen Doppelstrang-DNA oder sm-Kernantigen

Therapie

- Corticosteroide 2 mg/kg/24h in verteilten Dosen
- Pulsmethylprednisolon und Azathioprin (2 mg/kg/die)
- Mycophenolat-Mofetil
- Cyclophosphamid
- Plasmaseparation
- B-Zellantikörper
- B-Zellstimulationshemmer
- Prognose: 5 Jahre > 90% in größeren Zentren
- Langzeitprognose: unsicher, bestimmt durch Befall von Niere, Herz und ZNS
- Kinder haben in der Regel schwerere Beteiligung als Erwachsene
- benötigen aggressivere Therapie

- **Systemischer Lupus erythematoses (SLE)**
- Multisystemische entzündliche Erkrankung, charakterisiert durch autoantikörper- und immunkomplexvermittelte Entzündung von Blutgefäßen und Bindegeweben
- 15-20% aller SLE-Fälle werden vor dem 16. Lebensjahr diagnostiziert.
- Frauenwendigkeit, v.a. bei Jugendlichen und Erwachsenen
- Ethisch erhöhtes Risiko bei Schwarzen, Hispanics und Asiaten
- Positive Familienanamnese für SLE

- **Klassifikationskriterien für SLE, American College of Rheumatology (ACR) 1997**
- **Benötigt werden $\geq 4/11$ der folgenden Kriterien:**
- Schmetterlingserythem (Ausschlag über Nasen und Wangen mit Aussparung der Nasolabialfalten)
- Diskoider Lupusausschlag*
- Photosensitivität
- Orale oder nasale mukokutane Ulzera (üblicherweise schmerzlos)
- Nicht-erosive Arthritis
- Nephritis (charakterisiert durch Proteinurie und/oder Zellzylinder)
- Enzephalopathie (charakterisiert durch Krampfanfälle und/oder Psychose)
- Pleuritis oder Perikarditis
- Zytopenie (Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Coombs-positive hämolytische Anämie)
- Positive ANA
- Positive Immunserologie (anti-dsDNA, anti-Sm, Antiphospholipidantikörper)

- Die **1997 ACR-Klassifikationskriterien** wurden entwickelt, um eine homogene Population von SLE-Patienten für wissenschaftliche Studien zu identifizieren; die **Anwesenheit von ≥ 4 Kriterien ist jedoch hochsensitiv und –spezifisch für SLE (>95%)**. Daher ist die Verwendung der Kriterien für die Diagnose von SLE weit verbreitet.

- Andere häufige klinische SLE-Symptome, die nicht in die o.g. Klassifikationskriterien eingeschlossen wurden:
 - o Allgemeinsymptome – Fieber, Fatigue, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit
 - o Andere Formen von Ausschlag (z.B. makulopapulöser Ausschlag als Folge von Vaskulitis oder Perivaskulitis an sonnenexponierten Stellen, Fingern, Zehen und Ohrmuscheln)
 - o Polyarthralgie
 - o Raynaud-Phänomen (siehe Abschnitt 5A)
 - o Lymphadenopathie
 - o Hepatomegalie, Splenomegalie
 - o Bluthochdruck
 - Andere häufige Laborveränderungen bei SLE:
 - o Erhöhte BSG bei normalem CRP
 - o Niedrige Komplementspiegel (C3, C4)
 - o Erhöhte IgG-Spiegel
 - o Andere Antikörper: anti-Ro, anti-La, anti-RNP, Rheumafaktor

- **Die Präsentation des SLE ist nicht immer ‚klassisch‘**
- Die Diagnose muss erwogen werden bei weiblichen Jugendlichen mit Polyarthritiden; Fieber, Ausschlag und Allgemeinsymptomen; ITP mit positiven ANA; ungewöhnlicher arterieller oder venöser Thrombose; oder Chorea

- SLE mit Beginn in der Kindheit im Gegensatz zu Beginn im Erwachsenenalter
- o Kinder haben aktivere Erkrankung bei Beginn und im Verlauf
- o Kinder haben ein höheres Risiko für aktive Nierenerkrankung
- o Kinder erhalten intensivere medikamentöse Therapie und erleiden mehr Schädigung durch SLE

Difference in Disease Features Between Childhood-Onset and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus

Hermine I. Brunner,¹ Dafna D. Gladman,² Dominique Ibañez,² Murray D. Urowitz,²
and Earl D. Silverman³

Table 1. Comparison of renal involvement between the SLE cohorts*

	Childhood-onset SLE (n = 67)	Adult-onset SLE (n = 131)
Patients with <i>any</i> renal involvement†	52/67 (78)	68/131 (52)‡
Patients with at least 1 renal biopsy	43/67 (64)	24/131 (18)
WHO classification of the first renal biopsy		
Class I	0	0
Class II	10/43 (23)	5/22 (23)
Class III	11/43 (26)	4/22 (18)
Class IV	17/43 (40)	7/22 (32)
Class V	5/43 (11)	6/22 (27)

* Values are the number of patients/number evaluated (%). SLE = systemic lupus erythematosus; WHO = World Health Organization.

† Defined as a score of >0 in the renal domain of the SLE Disease Activity Index during the followup period.

‡ $P = 0.0005$.

Table 2. Differences in medication requirements between the SLE cohorts*

	Childhood-onset SLE (n = 67)	Adult-onset SLE (n = 131)	<i>P</i>
Oral corticosteroids	65 (97)	92 (70)	<0.0001
Pulse methylprednisolone	20 (30)	15 (11)	0.001
Antimalarial agents	54 (81)	95 (73)	0.21
Immunosuppressive medications	44 (66)	48 (37)	0.0001
Azathioprine	28 (64)	36 (75)	0.24
Cyclophosphamide	11 (25)	10 (21)	0.63
Methotrexate	4 (9)	15 (31)	0.009
Cyclosporine	1 (2)	0	0.48
Mycophenolate mofetil	0	1 (2)	1.00

* Values are the number (%) of patients. *P* values were determined by chi-square or Fisher's exact test. SLE = systemic lupus erythematosus.

Schweregrad des SLE

Brunner HI et al.

Arthritis & Rheumatism 2008;58:556-62

Kinder mit SLE sind meist
schwerer krank als
Erwachsene mit SLE

Table 4. Differences in disease damage between the SLE cohorts, as measured by the SDI*

	Childhood-onset SLE (n = 66)	Adult-onset SLE (n = 131)	P
Ocular damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0.48 ± 0.61 (0–2)	0.14 ± 0.37 (0–2)	<0.0001†
No. (%) with SDI score >0	28 (42.4)	17 (13.0)	<0.0001
Neuropsychiatric damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0.30 ± 0.96 (0–5)	0.11 ± 0.33 (0–2)	0.11
No. (%) with SDI score >0	8 (12.1)	13 (9.9)	0.64
Renal damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0.17 ± 0.60 (0–3)	0.08 ± 0.34 (0–3)	0.26
No. (%) with SDI score >0	6 (9.1)	8 (6.1)	0.56
Pulmonary damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0.03 ± 0.17 (0–1)	0.02 ± 0.15 (0–1)	0.76
No. (%) with SDI score >0	2 (3.0)	3 (2.3)	1.00
Cardiovascular damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0.02 ± 0.12 (0–1)	0.05 ± 0.26 (0–2)	0.16
No. (%) with SDI score >0	1 (1.5)	6 (4.6)	0.43
Peripheral vascular damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0.05 ± 0.27 (0–2)	0.02 ± 0.19 (0–2)	0.55
No. (%) with SDI score >0	2 (3.0)	2 (1.5)	0.60
Gastrointestinal damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0.06 ± 0.35 (0–2)	0.02 ± 0.15 (0–1)	0.40
No. (%) with SDI score >0	2 (3.0)	3 (2.3)	1.00
Musculoskeletal score			
SDI score, mean ± SD (range)	0.48 ± 0.93 (0–4)	0.13 ± 0.42 (0–2)	0.004
No. (%) with SDI score >0	16 (24.2)	13 (9.9)	0.007
Skin damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0.08 ± 0.27 (0–1)	0.08 ± 0.33 (0–2)	0.86
No. (%) with SDI score >0	5 (7.6)	9 (6.9)	1.00
Premature gonadal failure damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0 ± 0	0.02 ± 0.12 (0–1)	0.16
No. (%) with SDI score >0	0 (0)	2 (1.5)	0.55
Diabetes damage			
SDI score, mean ± SD (range)	0.03 ± 0.17 (0–1)	0.05 ± 0.21 (0–1)	0.61
No. (%) with SDI score >0	2 (3.0)	6 (4.6)	0.72
Malignancy score			
SDI score, mean ± SD (range)	0 ± 0	0.04 ± 0.19 (0–1)	0.02
No. (%) with SDI score >0	0 (0)	5 (3.8)	0.17
Mean SDI score at the end of followup			
SDI score, mean ± SD (range)	1.70 ± 2.67 (0–12)	0.76 ± 1.16 (0–7)	0.008
No. (%) with SDI score >0	37 (56.1)	57 (43.5)	0.10

* Except where indicated otherwise, P values were determined by chi-square or Fisher's exact test. SLE = systemic lupus erythematosus; SDI = SLE International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

† Calculated by t-test.

- **Behandlung basiert auf der Organbeteiligung**
-
- Es sollte die minimale Behandlung eingesetzt werden, um klinische und laborchemische Symptommfreiheit zu erreichen
- o Aggressivere Therapie wird für schwerere Organbeteiligung verwendet
- o **Hydroxychloroquin:**
- Standardtherapie für SLE
- Nachgewiesene Wirkung in der Reduktion von Häufigkeit und Schwere der Krankheitsschübe
- Verbessert das Serumlipidprofil
- o **Kortikosteroide**
- Oft bei der anfänglichen Behandlung des SLE verwendet; die Dosis hängt von Schwere und Organbeteiligung ab
- Pulstherapie für schwere Lupusnephritis, hämatologische Krise oder ZNS-Erkrankung
- o **Azathioprin**
- Typischerweise verwendet für hämatologische und renale Manifestationen
- o **Mycophenolatmofetil**
- Verwendet für hämatologische, renale und ZNS-Manifestationen
- o **Cyclophosphamid**
- Verwendet für schwere renale und ZNS-Manifestationen
- o **Rituximab**
- Verwendet für therapieresistente Thrombozytopenie

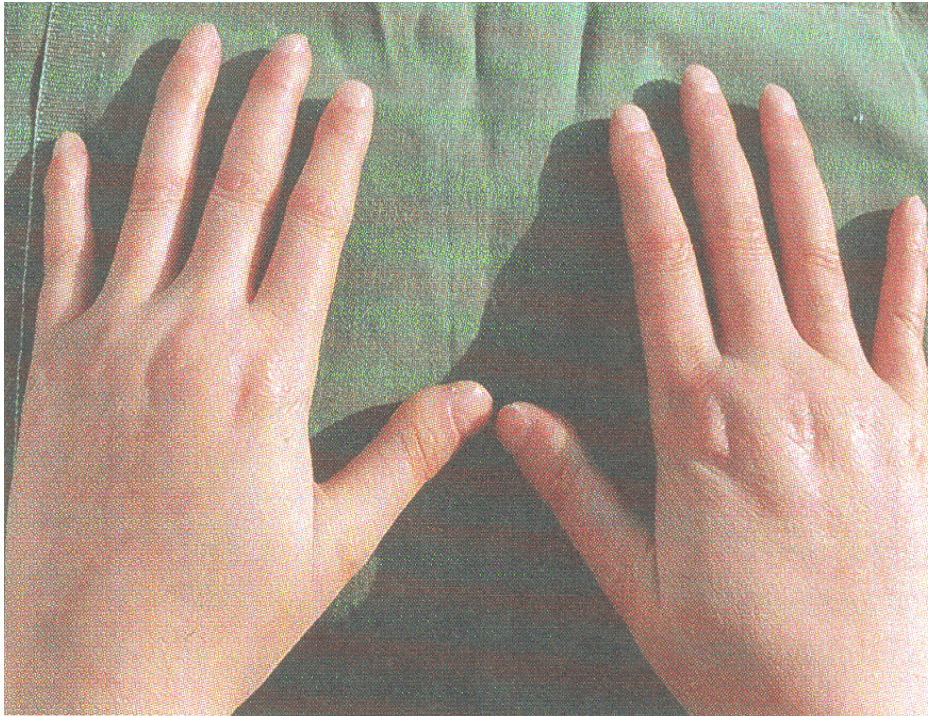
- **Verlauf und Prognose**
- o Schubweise Erkrankung mit symptomfreien Intervallen
- o 10-Jahre-Überlebensrate > 90%
- o Die meisten Todesfälle entstehen durch **Infektion, renale, ZNS-, kardiale und pulmonale Erkrankung**
- o Zusätzliche Morbidität durch Erkrankung und/oder Behandlung:
 - Frühzeitige koronare Herzkrankheit
 - Knochenerkrankungen
 - Osteopenie, avaskuläre Nekrose
 - Malignome

- **Literatur:**
- 1. Bensen SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(3):471-98.
- 1. Hiraki LT, Bensen SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: A longitudinal study. *J Pediatr* 2008; 152:550-6.
- 2. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2):556-62.

Juvenile Dermatomyositis

- Ursache: unbekannt
- Entzündung von Muskeln und Haut, selten weiterer Organe
- Klinik: schleichend oder akut, Krankheitsgefühl, Fieber, Ermüdbarkeit, Muskelschwäche v.a. proximale Muskulatur
- **Oberlider:** bläulich livide Verfärbungen
- **Gesicht:** Erytheme, ödematöse Schwellungen
- **Haut: erythematöse** schuppende Hautveränderungen **über Ellenbogen, Knien und Malleoli, Metakarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenken**
- später: subkutane und intramuskuläre Verkalkungen (v.a. bei inadäquater Initialtherapie)
- Nekrosen über subkutanen Kalkplatten, Kalk absondernde Hautulzera

Handrückenödem, Rötung über
Fingergelenken



Lidödeme
Erytheme, Teleangiektasien



MUW/AKH Wien



Diagnostik

- **Charakteristische Hautveränderungen und Muskelschwäche**
- Erhöhte **Muskelenzyme** im Serum (CK, GOT, LDH, Myoglobin, Aldolase), können auch normal sein (langer Verlauf)
- **EMG**: Myositiszeichen, abnorme Spontanaktivität, Fibrillationen, bizarre Hochfrequenzveränderungen, Faszikulationspotentiale), kann bei langem Verlauf negativ sein
- **MRT**: T2- Entzündung der Muskulatur = **Ödem** mit vermehrtem Signal, T1 unauffällig
- **US**: erhöhte Echogenität der Muskulatur
- **Muskelbiopsie (im Zweifelsfall)**: in 10% normal, allerdings ungleichmäßiger Befall, vaskuläre Veränderungen, perivaskuläre Infiltration von MNC, Kapillaren und Arteriolen, Thrombosen. An Muskelfasern in Peripherie der Faszikel: Strukturveränderungen mit Nekrosen (ischämiebedingt)
- **Labor**: BSG beschleunigt, CRP erhöht – korrelieren mit Schwere
- **ANA** bei 20-30% (PM-1, Jo-1, Mi-1 eher bei Erwachsenen, keine prognostische Bedeutung)
- Gel. IgM-Rheumafaktoren
- EEG: bei ZNS-Beteiligung path. Befunde möglich

MRT

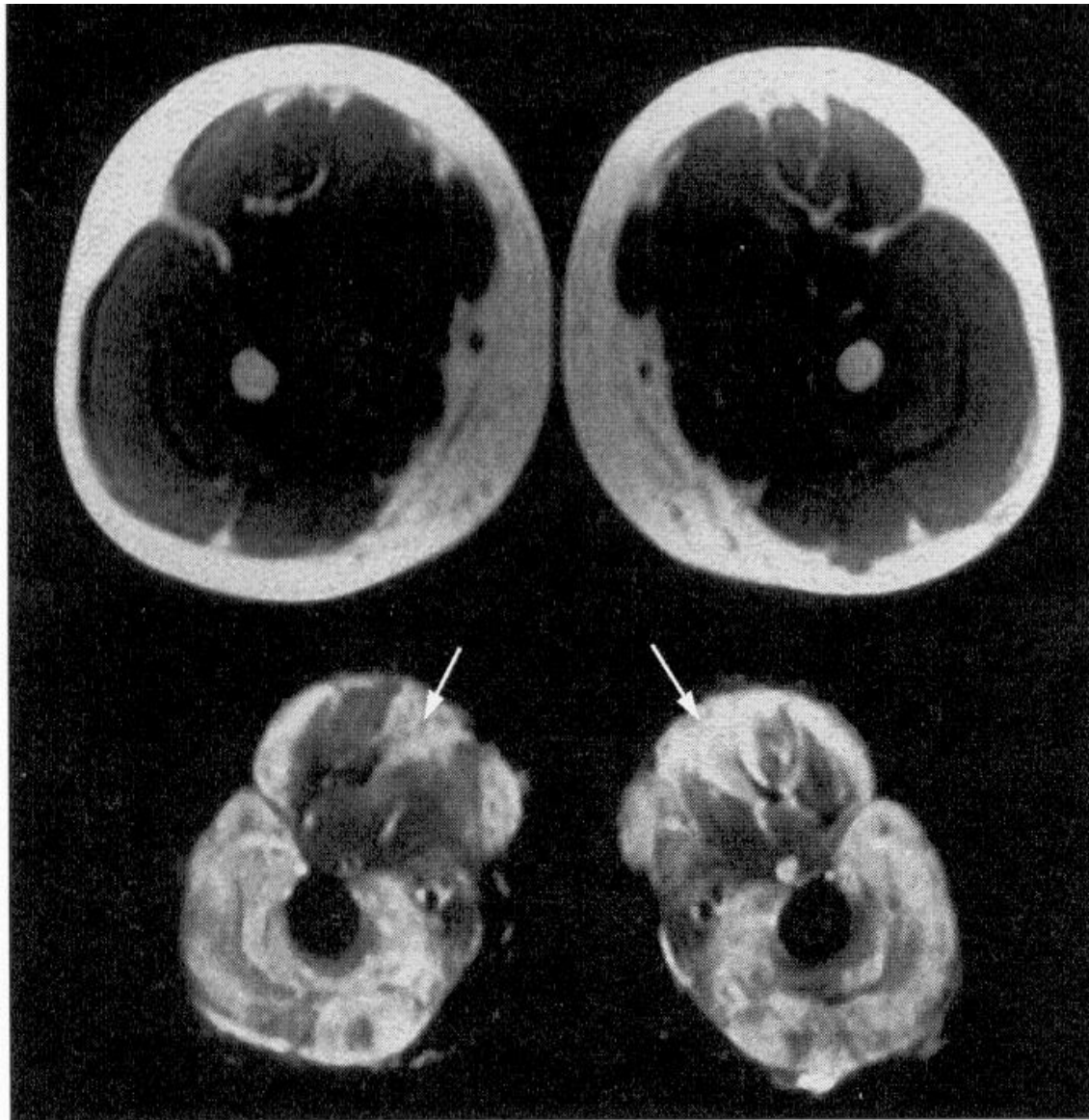


Abb. 187

Kernspintomographie beider Oberschenkel eines 10 Jahre alten Mädchens mit juveniler Dermatomyositis. Die T₁-gewichtete Untersuchung zeigt ein unauffälliges Signal. In den T₂-gewichteten Bildern findet sich im Bereich der Quadrizepsmuskulatur (Pfeile) ein erhöhtes Signal als Ausdruck des entzündlichen Ödems, während das subkutane Fett unauffällig erscheint

Diagnose

Muskelkraft herabgesetzt

Myositis: CK, GOT, Aldolase

MRT (T2 gewichtet)

Muskelbiopsie

EMG

ANA oft positiv

DD: virale Myositiden,
neuromuskuläre Erkrankungen

Therapie

- Hautpflege,
Mobilisierung,
Krankengymnastik
- **Kortikosteroide**
- Hydroxychloroquin
- Immunglobuline
- **Methotrexat**

- Prognose
 - Unbehandelt schlecht
 - Cave Beteiligung der Schlund- und Atemmuskulatur, gastrointestinale Perforation
-
- Ausheilen nach jahrelangem Verlauf

Therapie

- **Glukokortikoide:** Prednisolon 2 mg/kg/d in 3 Dosen, bei intest. Manifestation initial i.v. – Dosisreduktion nach 4 Wochen auf 1 mg/kg/d, im Verlauf <0,2 mg/kg/d anstreben, oft viele Monate/Jahre erforderlich
- Cave Kortikosteroid-Myopathie

- **Immunsuppressive Therapie: Cortisoneinspareffekt**
- Azathioprin: 2-4 mg/kg/d
- Methotrexat: 10-15 mg/m²/Woche, ev. zunächst i.v.
- Cyclosporin A 2-3 mg/kg bzw. 75-100 mg/m²/d in Kombination mit MTX

- Ev. **Immunglobuline** (Hautveränderungen besonders pos. beeinflusst), ev. Hydroxychloroquin (6 mg/kg/d)

- **Lebensbedrohlich: Cyclophosphamid** 1-2 mg/kg/d
- **Krankengymnastik** zur Vermeidung von Kontrakturen

- Schwere Kontrakturen: orthopädische Korrektur
- Soziale Betreuung von Kindern und Eltern
- Hautschutz, hoher Lichtschutzfaktor

Zusätzliche Betreuung von

- Wegener Granulomatose
- Mischkollagenosen
- Sklerodermie (gem. mit Dermatologie)
- Sjögren´s Syndrom
- Angeborene Fiebersyndrome wie cryopyrinassoziierte Fiebersyndrome (Interleukin 1-Hemmung)
- Uveitis (gem. mit Augenklinik, Uveitisambulanz)