

AUTOIMMUNITÄT IN DER PÄDIATRIE: ÜBERLEGUNGEN DES PRAKTIKERS ZU ZWEI FÄLLEN AUS DER PÄDIATRISCHEN RHEUMATOLOGIE

Florence A. Aeschlimann, Raffaella Carlomagno

Übersetzer: Rudolf Schlaepfer



Florence A. Aeschlimann

[https://doi.org/10.35190/
Paediatria.d.2022.2.3](https://doi.org/10.35190/Paediatria.d.2022.2.3)

Fall #1

Eine 14-Jährige, aus Kongo stammende Jugendliche leidet seit sechs Monaten an morgendlichen Arthralgien und geschwollenen Gelenken. Sie beschreibt eine morgendliche Steifheit und allgemeine Kraftlosigkeit. Bei der klinischen Untersuchung stellt man ausser einer Polyarthrit der kleinen und grossen Gelenke und einem Schmetterlingsexanthem, keine weiteren Befunde fest. Die Laborabklärungen ergeben eine Leukopenie (3 G/L) mit Lymphopenie (0.8 G/L), CRP 8 mg/L (N<5), Blutsenkung 45 mm/h.

1/ Welche Differentialdiagnosen kommen in Frage (mehrere Antworten möglich)?

- A/ Juvenile idiopathische Arthritis
- B/ Hämatologische Erkrankung
- C/ Para-/postinfektiöse Arthritis
- D/ Systemischer Lupus Erythematoses

2/ Welche ergänzenden Laboruntersuchungen veranlassen Sie (mehrere Antworten möglich)?

- A/ Antinukleäre Antikörper, Rheumafaktoren, anti-CCP
- B/ Antwort A plus native DNA-Antikörper, Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA: SSA-, SSB-, U1-RNP-, Sm-Antikörper), Komplement (C3, C4, CH50)
- C/ Antwort B plus Proteinurie/ Kreatininurie-Quotient
- D/ Keine, die Diagnose kann auch ohne Laboruntersuchungen gestellt werden
- E/ Blutbild mit Handdifferenzierung

Diskussion

Die **juvenile idiopathische Arthritis (JIA)** ist eine heterogene Gruppe verschiedener Formen entzündlicher Arthritiden. Es handelt sich um eine klinische Aus-

schlussdiagnose, definiert als eine vor dem Alter von 16 Jahren einsetzende, mindestens 6 Wochen dauernde Arthritis unbekannter Ätiologie¹⁾. Entzündungszeichen in den Laboruntersuchungen können die Diagnose unterstützen, sind jedoch nicht Voraussetzung. Das Vorhandensein oder Fehlen von antinukleären Antikörpern (ANA) beweist oder schliesst die Diagnose JIA nicht aus; deren Bestimmung ist jedoch wichtig, um insbesondere bei jungen Kindern das Risiko einer asymptomatischen Uveitis zu erfassen. Eine polyartikuläre JIA mit positivem Rheumafaktor und anti-CCP ist selten. Sie betrifft vor allem Jugendliche und entspricht der rheumatoiden Polyarthrit des Erwachsenen. Das bei unserer Patientin beschriebene Schmetterlingsexanthem und die Zytopenien sind ungewöhnlich und müssen weiter abgeklärt werden.

Eine **hämatologische Erkrankung** (insbesondere eine Leukämie) muss angesichts von Polyarthrit, Asthenie und Zytopenien erwogen und mindestens durch ein Blutbild mit Handdifferenzierung abgeklärt werden, auch wenn die Dauer der Krankheit diese Diagnose unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Eine **para- oder postinfektiöse Arthritis** kann auf Grund des chronischen Verlaufes über 6 Monate ausgeschlossen werden.

Die Diagnose **Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)** ist angesichts der Assoziation von Polyarthrit, Schmetterlingsexanthem, Asthenie, der Ethnie, den Entzündungsparametern mit divergierendem Befund von CRP (oft normal) und Blutsenkung (erhöht), sowie Zytopenien, die wahrscheinlichste. Es handelt sich um eine systemische Autoimmunkrankheit multifaktorieller Ätiologie (genetisch, epigenetisch, umweltbedingt), die vor allem bei erwachsenen Frauen nicht-kaukasischen Ursprungs auftritt. Der SLE ist in der pädiatrischen Population selten (10-17% der Fälle werden vor dem Alter von 16 Jahren diagnostiziert), verläuft jedoch schwerer als beim Erwachsenen²⁾. Die Diagnose wird anhand der Gesamtheit klinischer und Laborbefunde gestellt. Der SLE manifestiert sich oft durch einen Haut- und Gelenkbefall, das Spektrum der Präsentation ist breit. Der renale Befall ist beim Kind häufiger und schwerer als beim Erwachsenen, und kann jederzeit im Verlauf auftreten. Es muss deshalb bei der Diagnosestellung und im Verlauf systematisch danach gesucht werden.

Korrespondenz:
raffaella.carlomagno
@chuv.ch

Fortbildung

Es wurden mehrere Klassifikationskriterien vorgeschlagen; im Kindesalter werden am häufigsten die Kriterien nach SLICC verwendet (*Tabelle 1*)³⁾.

Korrekte Antworten auf Frage 1/ A, B, D, auf Frage 2/ C, E

Die ergänzend durchgeführten Laboruntersuchungen ergeben positive ANA 1:640, anti-ds-DNA, anti-RNP und positive anti-Sm-AK, stark verminderte Komplementfaktoren C3 und C4. Rheumafaktoren und anti-CCP- sind negativ. Es besteht eine isolierte Proteinurie mit einem Protein/Kreatinin-Quotienten von 76 mg/mmol. Das Plasmakreatinin und -albumin sowie der Blutdruck sind normal. Sie stellen die Diagnose SLE.

3/ Wählen Sie die korrekte-n Antwort-en (mehrere Antworten möglich):

- A/ Es muss eine orthostatische Proteinurie ausgeschlossen werden.
- B/ Angesichts von normalem Kreatinin und Albumin ist eine Lupus-Nephritis unwahrscheinlich.
- C/ Die Nierenbiopsie ist ein Vorgehen ohne Kontraindikationen.
- D/ Die Nierenbiopsie ist bei Patienten mit SLE und persistierender Proteinurie indiziert.

Diskussion

Bei Patienten mit SLE (auch nur bei Verdacht auf) und persistierender Proteinurie ist nach Ausschluss einer orthostatischen Proteinurie die Suche nach einer Nierenbeteiligung indiziert⁴⁾. Mittels Nierenbiopsie kann die Lupus-Nephritis bestätigt, klassifiziert und damit die Behandlung geplant und die Prognose präzisiert werden^{4,5)}.

Korrekte Antworten auf Frage 3/ A, D

Die Analyse des ersten Morgenurins zeigt bei unserer Patientin regelmässig eine Proteinurie. Die Nierenbiopsie bestätigt eine Lupus-Nephritis Stadium III und es wird eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Hydroxychloroquin (HCQ) eingeleitet. Sie kontrollieren das Impfbüchlein und stellen fest, dass die Patientin nur 3 Dosen Infanrix hexa und 2 Dosen MMR erhalten hat. Sie ist nicht immun gegen Varizellen.

4/ Es wurde die Diagnose SLE gestellt und es ist eine Immunsuppression vorgesehen. Welche Impfungen werden empfohlen (mehrere Antworten möglich)?

- A/ Nicht impfen, da das Risiko eines impfbedingten Lupus-Schubes besteht.
- B/ Es wird empfohlen die fehlenden Diphtherie-, Tetanus- und Polio-Dosen zu ergänzen.

- C/ Es wird empfohlen gegen Pneumokokken, Meningitis und Grippe zu impfen.
- D/ Es wird empfohlen vor Behandlungsbeginn gegen Varizellen zu impfen.
- E/ Es wird empfohlen gegen HPV zu impfen.

Diskussion

Patienten mit SLE haben eine erhöhte Infektanfälligkeit, bedingt durch die abnorme Immunantwort und der oft notwendigen immunsuppressiven Behandlung⁶⁾. Der Impfkalender sollte deshalb entsprechend den geltenden nationalen Empfehlungen befolgt werden. Grippe-, Meningokokken- und Pneumokokkenimpfung werden bei allen Patienten mit SLE empfohlen, insbesondere wenn eine immunsuppressive Behandlung geplant ist. Für nicht gegen Meningokokken geimpfte Patienten werden, ab dem Alter von ≥ 12 Monaten, zwei Dosen des quadrivalenten Impfstoffes (MCV-ACWY) in 4-8-wöchigem Abstand mit Auffrischimpfung nach 5 Jahren empfohlen. Für nicht mit PCV13 geimpfte Patienten wird eine Einzeldosis des Impfstoffes im Alter von ≥ 2 Jahren empfohlen⁷⁾. Um eine bessere Impfantwort zu erreichen, soll die Impfung gegen Pneumokokken idealerweise vor Beginn der Immunsuppression erfolgen. Aufgrund des bei Patienten mit SLE erhöhten Risikos einer HPV-Infektion wird diese Impfung dringend empfohlen. Bei Patienten, die den 9-valenten Impfstoff im Rahmen der Basisimpfung mit 11-14 Jahren nicht erhalten haben, wird eine Nachimpfung ab dem Alter von 15 Jahren empfohlen (3 Dosen, Monate 0, 2, 6)⁷⁾.

Gemäss den aktuellen Empfehlungen sollen während einer immunsuppressiven Behandlung keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden⁶⁾. Diese sollen, wenn möglich und wenn es die klinische Situation erlaubt, vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden (MMR und Varizellen: entweder eine Dosis und serologische Kontrolle nach 3-4 Wochen, oder zwei Dosen in 4-wöchigem Abstand und Beginn der Behandlung 4 Wochen nach der zweiten Dosis). Da bei unserer Patientin eine Lupus-Nephritis Stadium III vorliegt, kann der Beginn der immunsuppressiven Behandlung nicht verzögert werden, man wird deshalb eine Postexpositionsprophylaxe oder medikamentöse Behandlung bei Varizellen vorsehen.

Korrekte Antworten auf Frage 4/ B, C, D, E

Fall #2

Ein 13-jähriger Knabe sucht Sie in Ihrer Praxis auf, weil sich seine Hände und Füsse bei Kälteexposition verfärben: Die Fingerspitzen werden weiss, dann bläurot und schliesslich rot. Sie vermuten ein Raynaud-Phänomen. Bei der Untersuchung stellen Sie kühle, jedoch gut durchblutete Extremitäten, Schwellungen der kleinen Gelenke der Hände und einen eingeschränkten Faustschluss fest.

5/ Würden Sie angesichts dieser Befunde zusätzliche Abklärungen vornehmen?

- A/ NEIN, vor allem Körper und Extremitäten warmhalten und plötzliche Temperaturänderungen vermeiden.
- B/ JA, denn es kann sich um eine sekundäres Raynaud-Phänomen handeln.

Diskussion

Das **Raynaud-Phänomen (RP)** ist eine übertriebene Gefässantwort auf Kälte, die als Farbänderung der Extremitäten in drei Phasen auftritt - Blässe (Ischämie), Zyanose (Hypoxie) und Rötung (Reperfusion) - wenn auch bei gewissen Patienten nur zwei Phasen auftreten (einschliesslich Ischämie). Das Phänomen wird als primär bezeichnet, wenn es sich um eine sonst gesunde Person handelt. Das **primäre RP** tritt häufiger bei Frauen auf, im Alter von 15-25 Jahren, typischerweise beidseitig; es kann familiär auftreten. Die Ätiologie des **sekundären RP** ist sehr breit und umfasst unter anderem Kollagenosen wie SLE, Medikamentennebenwirkungen oder Schilddrüsenkrankheiten. Die empfohlenen Abklärungen hängen vom klinischen Verlauf ab, sollten jedoch zumindest ein vollständiges Blutbild, Entzündungsparameter, Nierenfunktion und Urinuntersuchung, ANA und die Schilddrüsenfunktion umfassen^{8,9}. Ein sehr hilfreiches Instrument bei der Abklärung eines RP ist die Kapillarmikroskopie, mit welcher Anzahl, Form und Verteilung der Nagelbettkapillaren untersucht werden können. Typischerweise ist die Kapillarmikroskopie bei Patienten mit einem primären RP normal, fällt hingegen bei rheumatologischen Autoimmunkrankheiten, insbesondere Kollagenosen, wie dem SLE, pathologisch aus¹⁰.

Bei unserem Patienten, ein noch junger Knabe, vermuten Sie ein sekundäres RP und veranlassen weitere Abklärungen. Die Kapillarmikroskopie zeigt dilatierte Kapillaren; zudem bestehen eine Thrombopenie (38 G/L) ohne weitere Zytopenie, positive ANA und dsDNA-Antikörper sowie erniedrigtes Komplement. Sie stellen die Diagnose SLE.

Sie sehen den Patienten 6 Monate später erneut in ihrer Praxis mit Fieber 38.5°C seit 24 Stunden und Halsschmerzen. Die Mutter erwähnt eine virale Angina, von der sie sich erst gerade erholt hat. Der Knabe ist in gutem Allgemeinzustand, der SLE gut kontrolliert und die klinische Untersuchung zeigt eine Pharyngitis, und ist im Übrigen unauffällig. Der Streptokokkennachtest fällt negativ aus und sie verzichten angesichts des guten Allgemeinzustandes auf weitere Abklärungen. Der Knabe wird derzeit mit MMF und HCQ behandelt.

6/ Was schlagen Sie Ihrem Patienten vor? (mehrere Antworten möglich)

- A/ Sie verschreiben Antibiotika, da er immunsupprimiert ist.

- B/ Sie verschreiben eine symptomatische Behandlung mit der Anweisung, sich bei Ihnen zu melden bei Persistenz/Verschlechterung in den nächsten Tagen.
- C/ Sie unterbrechen vorübergehend MMF bis zur Genesung, führen jedoch HCQ weiter.
- D/ Sie unterbrechen vorübergehend MMF und HCQ bis zur Besserung.
- E/ Sie führen beide Medikamente weiter, da es sich um eine virale Angina handelt.

Diskussion

MMF ist ein immunsuppressives Medikament, das auf die Proliferation der T- und B-Lymphozyten einwirkt. Wie andere Immunsuppressiva, die bei Patienten mit SLE oder anderen Autoimmunkrankheiten verschrieben werden, muss MMF beim Vorhandensein einer Infektion unterbrochen werden. Die systemischen Steroide stellen hingegen eine Ausnahme dar, und werden im Prinzip nicht unterbrochen, da das Risiko einer akuten Nebenniereninsuffizienz besteht. Es ist jedoch wichtig, sich bei einem Patienten unter systemischer Steroidtherapie mit den betroffenen Fachärzten abzusprechen, um die Indikation einer Stressdosis während einigen Tagen zu beurteilen. HCQ ist ein Chloroquin-Analogon, ein Chinolon, das keine Immunsuppression im eigentlichen Sinne bewirkt und deshalb bei einer Infektionskrankheit weitergeführt werden kann. Das HCQ hat sich als wirksam erwiesen bei der Behandlung von Haut-, Gelenkbefall und hämatologischen Störungen (Thrombozytopenie) des SLE, und senkt das Risiko von Schüben, der Mortalität, Dyslipidämie, Atherosklerose und von Thrombosen. Eine gut bekannte Nebenwirkung des HCQ ist die Retinopathie durch Degeneration der Fotorezeptoren, wobei die kumulative HCQ-Dosis eine wichtige Rolle spielt. Es werden deshalb regelmässige ophthalmologische Kontrollen (1x jährlich), inklusive Gesichtsfelduntersuchung empfohlen¹¹.

Bei unserem Patienten haben Sie MMF unterbrochen unter Beibehaltung des HCQ. Angesichts der viralen Infektion und des guten Allgemeinzustandes verschreiben Sie eine symptomatische Therapie und geben die Anweisung, Sie bei Verschlechterung oder fehlender Besserung in den kommenden Tagen wieder aufzusuchen.

Korrekte Antworten auf Frage 5/ B und Frage 6/ B, C.

TAKE HOME MESSAGES

- Der Systemische Lupus Erythematodes im Kindesalter ist eine komplexe Autoimmunkrankheit, gekennzeichnet durch ein breites klinisches Spektrum und oft schwererem klinischen Verlauf als beim Erwachsenen.
- Anamnese und klinische Untersuchung bestimmen entscheidend die weiteren Abklärungen und die Differentialdiagnose.

Fortbildung

- Die regelmässige Kontrolle eines möglichen Nierenbefalls ist erforderlich.
- Eine multidisziplinäre Betreuung ist notwendig, mit zentraler Rolle des Kinderarztes.
- Die Aktualisierung der Impfungen ist unerlässlich. Lebendimpfstoffe sind bei immunsuppressiver Behandlung kontraindiziert.

Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.

Klinische Kriterien

1. Akuter kutaner Lupus (mit mindestens einem der folgenden Kriterien):
 - Schmetterlingsexanthem (diskoider Ausschlag auf den Wangen wird nicht berücksichtigt)
 - Bullöser Lupus
 - LE-assoziierte toxische epidermale Nekrolyse
 - Makulopapulöses Exanthem
 - Fotosensitives LE-Exanthem (bei Fehlen von Dermatomyositis)
 - ODER subakuter kutaner Lupus (nicht indurierte psoriasiforme und/oder polyzyklische Läsionen, die ohne Narbenbildung abheilen, gelegentlich mit postinflammatorischer Depigmentierung oder Teleangiectasien).
2. Chronischer kutaner Lupus (mit mindestens einem der folgenden Kriterien):
 - Klassischer lokalisierter diskoider Lupus (oberhalb des Halses) oder generalisiert (oberhalb und unterhalb des Halses)
 - Hypertropher oder verruköser Lupus
 - Lupus-Pannikulitis oder Lupus erythematodes profundus
 - Chronischer Lupus mit Schleimhautbefall
 - Lupus tumidus
 - Chilblain-Lupus
 - Überlappung diskoider Lupus / Lichen planus
3. Orale Ulzera (Gaumen, buccal, Zunge) ODER nasale Ulzera
Bei Fehlen anderer Ursachen wie Vaskulitis, Morbus Behçet, Infektion (Herpes-Virus), chronische entzündliche Darmerkrankung, reaktive Arthritis und saure Lebensmittel.
4. Nicht narbige Alopezie (diffuser Haarverlust oder Brüchigkeit der Haare mit Nachweis gebrochener Haare)
Bei Fehlen anderer Ursachen wie Alopecia areata, Medikamente, Eisenmangel und androgenetische Alopezie
5. Synovitis mit ≥ 2 Gelenke, gekennzeichnet durch Schwellung oder Erguss, ODER Arthralgien in mehr als 2 Gelenken und Morgensteifigkeit länger als 30 Minuten .
6. Serositis
 - Typische Pleuritis > 24 h
 - ODER Pleuraerguss
 - ODER Pleurareiben
 - Typische Perikardschmerzen (verschlimmern im Liegen, verbessern sich durch Vornüberbeugen) >24 h
 - ODER Perikarderguss
 - ODER Perikardreiben
 - ODER Zeichen einer Perikarditis im EKG
 - Bei Fehlen anderer Ursachen wie Infektion, Niereninsuffizienz oder Dressler Syndrom.*
7. Nierenbefall:
 - Protein/ Kreatinin-Quotient im Urin (oder 24-Std.-Proteinurie) entsprechend einer Proteinurie >500 mg/24 h
 - ODER Erythrozytenzylinder.
8. Neurologische Symptome:
 - Krampfanfälle
 - Psychose
 - Multiple Mononeuropathie
In Abwesenheit anderer bekannter Ursachen wie eine primäre Vaskulitis
 - Myelitis
 - Periphere Neuropathie oder Befall der Hirnnerven
bei Fehlen anderer bekannter Ursachen wie primäre Vaskulitis, Infektionen und Diabetes mellitus
 - Akute Verwirrtheit
Bei Fehlen anderer Ursachen (toxisch, metabolisch, urämisch, medikamentös).
9. Hämolytische Anämie

-
10. Leukopenie ($< 4000/\text{mm}^3$, einmaliger Befund genügt)
Bei Fehlen anderer bekannter Ursachen (Felty Syndrom, Medikamente, portale Hypertonie)
 ODER Lymphopenie ($< 1000/\text{mm}^3$, einmaliger Befund genügt)
Bei Fehlen anderer Ursachen (Kortikosteroide, Medikamente, Infektionen).
-
11. Thrombopenie ($< 100'000/\text{mm}^3$, einmaliger Befund genügt)
In Abwesenheit anderer Ursachen (Medikamente, portale Hypertonie, thrombo-thrombozytopenische Purpura)
-

Immunologische Kriterien

-
1. Erhöhte antinukleäre Antikörper

 2. Erhöhte native DNA-Antikörper (falls ELISA-Test > 2 facher Referenzwert)

 3. Vorhandensein von Sm-Antikörpern

 4. Positive Antiphospholipid-Antikörper: Lupusantikoagulans, falsch positive Syphilisserologie, mittlere oder hochtitrig erhöhte Antikardiolipin-Antikörper (IgA, IgG oder IgM), Anti-beta2-Glykoprotein-1-Antikörper (IgA, IgG oder IgM)

 5. Vermindertes Komplement (C3, C4, CH50)

 6. Positiver direkter Coombs-Test bei Fehlen einer hämolytischen Anämie

Tabelle 1. Klassifikationskriterien gemäss Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Es werden mindestens 4 Kriterien, wovon mindestens ein klinisches und ein Laborkriterium, oder der histologische Befund einer Lupus-Glomerulonephritis mit ANA und/oder anti-dsDNA-Antikörpern gefordert.

Autorinnen

Dr. med. Florence A. Aeschlimann, Pädiatrische Rheumatologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB, Basel

Dr. med. Raffaella Carlomagno, Unité Romande d'Immuno-Rhumatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne (CHUV) et Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Lausanne et Genève

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.