

Diplomarbeit

Kollagenosen im Kindes- und Jugendalter

eingereicht von

Marion Kneidinger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med. univ. Siegfried Gallistl

Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.scient.med. Axel Schlagenhaut

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.03.2021

Marion Kneidinger eh.

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bei Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl für die unkomplizierte Themenfindung, seine Geduld als auch Mühe bei der Betreuung meiner Arbeit bedanken.

Herzlichen bedanken möchte ich mich bei auch meiner guten Freundin und Studienkollegin Judith, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte.

Zu guter Letzt möchte einen besonderen Dank meiner Familie aussprechen, die während des Studiums immer hinter mir gestanden ist, mich stets unterstützt hat und mir viel Geduld und Verständnis entgegengebracht hat.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungen und deren Erklärungen.....	VI
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
Zusammenfassung	XII
Abstract.....	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Zielsetzung.....	1
2 Material und Methoden	1
3 Ergebnisse.....	2
3.1 Definition von Kollagenosen	2
3.2 Juveniler Systemischer Lupus erythematoses	3
3.2.1 Definition.....	3
3.2.2 Epidemiologie.....	4
3.2.3 Ätiologie und Pathogenese	5
3.2.4 Klinische Symptome	7
3.2.5 Diagnostik.....	19
3.2.6 Therapie	22
3.2.7 Prognose	27
3.3 Neonataler Lupus erythematoses.....	28
3.3.1 Definition.....	28
3.3.2 Epidemiologie.....	28
3.3.3 Pathogenese	29
3.3.4 Klinische Symptome	29
3.3.5 Diagnostik.....	33
3.3.6 Therapie	34
3.3.7 Prognose	35
3.4 Medikamenteninduzierter Lupus erythematoses.....	36
3.5 Juvenile Systemische Sklerodermie.....	37
3.5.1 Definition.....	37
3.5.2 Epidemiologie.....	38
3.5.3 Ätiopathogenese/Pathologie	38

3.5.4	Klinische Symptome	40
3.5.5	Diagnostik.....	45
3.5.6	Therapie	48
3.5.7	Prognose	51
3.6	Juvenile Lokalisierte Sklerodermie.....	52
3.6.1	Definition.....	52
3.6.2	Epidemiologie.....	53
3.6.3	Ätiologie und Pathogenese	53
3.6.4	Klinische Symptome	54
3.6.5	Diagnostik.....	58
3.6.6	Therapie	61
3.6.7	Prognose	64
3.7	Juvenile Dermatomyositis.....	65
3.7.1	Definition.....	65
3.7.2	Epidemiologie.....	65
3.7.3	Ätiologie und Pathogenese	65
3.7.4	Klinische Symptome	68
3.7.5	Diagnostik.....	72
3.7.6	Therapie	76
3.7.7	Prognose	79
3.7.8	Exkurs: Polymyositis.....	80
3.8	Juveniles Sjögren-Syndrom	81
3.8.1	Definition.....	81
3.8.2	Epidemiologie.....	81
3.8.3	Ätiologie und Pathogenese	82
3.8.4	Klinische Symptome	83
3.8.5	Diagnostik.....	85
3.8.6	Therapie	90
3.8.7	Prognose	91
3.9	Juvenile Mixed Connective Tissue Disease.....	92
3.9.1	Definition.....	92
3.9.2	Epidemiologie.....	92
3.9.3	Ätiopathogenese/Pathologie	93
3.9.4	Klinische Symptome	94

3.9.5	Diagnostik.....	96
3.9.6	Therapie.....	99
3.9.7	Prognose.....	100
4	Diskussion.....	101
5	Literaturverzeichnis.....	104

Abkürzungen und deren Erklärungen

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ACLE	Akuter kutaner Lupus erythematoses
ACR	American College of Rheumatology
AECG	American European Consensus Group
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
ARA	American Rheumatology Association
aSLE	Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance
CCHB	Kompletter kongenitaler Herzblock
CCLE	Chronisch kutaner Lupus Erythematoses
CDLE	Chronisch diskoider Lupus Erythematoses
CHB	Kongenitaler Herzblock
CHLE	Chilblain Lupus erythematoses
CK	Creatinkinase
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severtiy Index
cm	Zentimeter
CMAS	Childhood Myositis Assessment Scale
CRP	C-reaktives Protein

cSLE	Childhood-onset Systemic Lupus erythematosus
CYC	Cyclophosphamid
DIL	Drug induced Lupus erythematosus
DM	Dermatomyositis
DMARDs	Disease modifying anti-rheumatic drugs
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
EM	Elektronenmikroskopie
EMG	Elektromyographie
EULAR	European League Against Rheumatism
GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt
Gl.	Glandula
GN	Glomerulonephritis
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HCQ	Hydroxychloroquin
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICLE	Intermittierender kutaner Lupus Erythematoses
IEM	Idiopathische entzündliche Myopathie
IF	Immunfluoreszenz
IFN- α	Interferon alpha
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung

jDM	Juvenile Dermatomyositis
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
jLS	Juvenile Lokalisierte Sklerodermie
jSLE	Juveniler Systemischer Lupus erythematoses
jSS	Juveniles Sjögren Syndrom
jSSc	Juvenile Systemische Sklerose
kg	Kilogramm
LDH	Laktatdehydrogenase
LE	Lupus Erythematoses
LEP	Lupus Erythematoses profundus
LM	Lichtmikroskopisch
LS	Lokalisierte Sklerodermie
LSF	Lichtschutzfaktor
m ²	Quadratmeter
ml	Milliliter
mm ²	Quadratmillimeter
max.	maximal
MCP	Metacarpophalangeal
MTP	Metatarsophalangeal
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSA	Myositis-spezifische Antikörper
ng	Nanogramm
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom

NLE	Neonataler Lupus Erythematoses
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PRES	Pediatric Rheumatology European Society
pSS	primäres Sjögren-Syndrom
PUVA	Psoralen in Kombination mit UV-A
RTX	Rituximab
SCLE	Subakuter kutaner Lupus erythematoses
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SS	Sjögren-Syndrom
SSc	Systemische Sklerose
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
UCTD	Undifferentiated Connective Tissue Disease
UV	Ultraviolett
v.a.	vor allem
ZNS	Zentralnervensystem
%	Prozent
/	pro
=	gleich
<	kleiner
>	größer
\leq	kleiner-gleich
\geq	größer-gleich

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schmetterlingserythem mit typischer Aussparung der Nasolabialfalten (12).	8
Abbildung 2: Livedo reticularis. (17)	9
Abbildung 3: Diskoider Lupus erythematoses (31)	13
Abbildung 4: Jaccoud-Arthropathie (35).....	14
Abbildung 5: Erythem des NLE mit charakteristischer periorbitaler Prädilektion (46).....	30
Abbildung 6: Ringförmig erythematöse Hautläsionen bei Kindern mit NLE (40)	31
Abbildung 7: Rattenbissnekrose (50)	40
Abbildung 8: Colondilatation im Rahmen der Systemischen Sklerodermie (50)	43
Abbildung 9: Zirkumskripte Form der Morphea (55)	56
Abbildung 10: Morphea en coup de sabre mit fazialer Hemiatrophie (63).....	57
Abbildung 11: Hautmanifestationen der juvenilen Dermatomyositis (89)	69
Abbildung 12: Gottron Zeichen (90)	69
Abbildung 13: Sonographisches Bild einer akuten Parotitis im Farbdoppler (102)	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Autoantigene und Autoantikörper beim SLE (adaptiert nach (11))	6
Tabelle 2: Charakteristika der verschiedenen Subtypen des Kutanen Lupus erythematoses (adaptiert nach (22,25-27))	11
Tabelle 3: Subtypen des CCLE (adaptiert nach (26-29))	12
Tabelle 4: Histologische Klassifikation der Lupusnephritis (adaptiert nach (14,18)).....	17
Tabelle 5: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für den SLE aus dem Jahr 2019 (adaptiert nach (37,38)).....	20
Tabelle 6: Weiterführende Organdiagnostik des SLE (adaptiert nach (11,36))	22
Tabelle 7: Diagnostische Kriterien des NLE (adaptiert nach (40))	33
Tabelle 8: Mögliche auslösende Pharmaka des medikamenteninduzierten LE in der Pädiatrie (adaptiert nach (11,47))	36
Tabelle 9: Vergleich der Autoantikörperprävalenzen zwischen der juvenilen und adulten Form der Systemischen Sklerose (adaptiert nach (49)).....	39
Tabelle 10: PRES/ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die juvenile Systemische Sklerose (adaptiert nach (55,61)).....	45
Tabelle 11: Klassifikation der juvenilen lokalisierten Sklerodermie (adaptiert nach (52,55,63,66))	55
Tabelle 12: Diagnosekriterien nach Bohan und Peter (adaptiert nach (3,77,79,83))	73
Tabelle 13: Symptome/Komplikationen des juvenilen Sjögren Syndroms (adaptiert nach (17,104))	85
Tabelle 14: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für das primäre Sjögren-Syndrom (adaptiert nach (107,115))	88
Tabelle 15: Vorgeschlagene Diagnostische Kriterien für das juvenile Sjögren-Syndrom von Bartunkova et al. (adaptiert nach (102,103)).....	89
Tabelle 16: Symptome und Komplikationen der juvenilen MCTD (adaptiert nach (17)) ..	95
Tabelle 17: Vorgeschlagene Krankheitsaktivitätskriterien für die MCTD von Lage et al. (adaptiert nach (118,123))	97
Tabelle 18: Klassifikationskriterien nach Kasukawa (adaptiert nach (52,118))	98
Tabelle 19: Klassifikationskriterien nach Alarcón-Segovia (adaptiert nach (52,118,124))	99

Zusammenfassung

Bei den Kollagenosen des Kindes- und Jugendalters handelt es sich um eine epidemiologisch äußerst selten vorkommende Gruppe von chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen, die sich in nahezu jedem Organsystem manifestieren können und pathogenetisch auf Autoimmunprozesse zurückzuführen sind. Sie sind durch eine große Vielfalt und Variabilität sowohl in Bezug auf die Symptome als auch die Krankheitsverläufe gekennzeichnet. Unter dem Überbegriff „Kollagenosen“ werden der Systemische Lupus erythematodes, die Systemische Sklerodermie, die Dermato- und Polymyositis, das Sjögren-Syndrom, die Mischkollagenose sowie die undifferenzierte Kollagenose zusammengefasst.

Intention dieser Diplomarbeit ist es, einen kompakten Überblick über die derzeit zur Verfügung stehenden Kenntnisse der verschiedenen, dem Überbegriff der „Kollagenosen“ untergeordneten, Erkrankungen zu schaffen. Genauer werden die Epidemiologie, Ätiopathogenese, Pathologie, Symptomatik, Diagnostik, Therapie und Prognose der verschiedenen Erkrankungen erläutert. Zudem wird im Rahmen dieser Literaturrecherche der Frage hinsichtlich möglicher Unterschiede, abhängig vom Auftreten im Kindes- und Jugendalter beziehungsweise bei Erwachsenen, nachgegangen.

Wenngleich sich die jeweiligen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, verglichen mit Erwachsenen, oftmals sehr ähnlich manifestieren können, bestehen durchaus Unterschiede sowohl hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes als auch in Diagnostik, Therapie und Prognose. Aufgrund des Fehlens eigener klinischer Studien in Bezug auf therapeutische Interventionen der Erkrankungen, erfolgt die Therapie oftmals anhand der gewonnenen Erkenntnisse aus Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten. All den verschiedenen, dem Überbegriff der Kollagenosen subsumierten, Erkrankungen ist gemein, dass die Therapie seitens eines multidisziplinären Teams erfolgen sollte. Zudem ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung essentiell und wegweisend für die Prognose der Kinder und Jugendlichen.

Abstract

The connective tissue diseases of childhood and adolescence are an epidemiologically extremely rare group of chronic inflammatory disorders, that can affect almost any organ system and are pathogenetically based on autoimmune processes. They are characterized by a great diversity and variability, both in terms of symptoms and disease courses. Systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, dermatomyositis and polymyositis, sjögren's syndrome, mixed connective tissue disease and undifferentiated connective tissue disease are subsumed under the term connective tissue diseases.

The intention of this thesis is to provide a compact overview of the currently available knowledge of the various diseases subordinated to the term connective tissue diseases. Particularly epidemiology, etiopathogenesis, pathology, symptoms, diagnostics, therapy and prognosis of the various disorders are explained in detail. In addition, the question regarding possible differences, depending on the occurrence in childhood and adolescence or in adults, is investigated in the context of this literature review.

Although the diseases in childhood and adolescence, compared with adults, often manifest themselves very similarly, there are certainly differences, both with regard to the clinical appearance as well as in diagnostics, therapy and prognosis. Due to the lack of own clinical trials concerning therapeutic interventions, therapy is often based on the knowledge gained from studies with adult patients. All of the various diseases subsumed under the term connective tissue disease have in common, that therapy should be performed by a multidisciplinary team. Furthermore, early diagnosis is essential and decisive for the prognosis of children and adolescents.

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche, also um einen Review der bis dato zur Verfügung stehenden Literatur. Ziel dieser Abschlussarbeit ist es, eine kompakte Übersicht über den aktuellen Wissensstand der Kollagenosen des Kindes- und Jugendalters hinsichtlich ihrer Epidemiologien, Ätiologien, Pathogenesen, klinischer Symptome, diagnostischer Methoden sowie Therapiemöglichkeiten und Prognosen darzustellen. Zudem wird im Rahmen dieser Abschlussarbeit der Frage nachgegangen, ob etwaige Unterschiede zwischen dem Auftreten der, den Kollagenosen zugeordneten, Erkrankungen im Kindes- beziehungsweise Jugendalter und dem Erwachsenenalter bestehen.

2 Material und Methoden

Als Grundlage dieser Literaturrecherche diente aktuelle Literatur aus Fachbüchern, medizinischen Fachzeitschriften sowie deutsch- und englischsprachigen Publikationen. Zur Recherche wurden vorrangig die medizinischen Datenbanken Pubmed, Google Scholar sowie UpToDate herangezogen. Die verwendeten Lehr- und Fachbücher wurden entweder erworben oder im Zuge des verfügbaren Angebots der Medizinischen Universität Graz aus der Bibliothek entlehnt beziehungsweise online abgerufen. Wenn vorhanden, wurde aktuelle Literatur priorisiert.

3 Ergebnisse

3.1 Definition von Kollagenosen

Unter dem Oberbegriff „Kollagenosen“ versteht man eine Reihe chronisch-entzündlicher Systemerkrankungen, die sich vor allem am Bindegewebe, aber auch an der quergestreiften Muskulatur und an den Gefäßen manifestieren. (1) Sie können sich zudem sowohl durch den Befall der Haut als auch verschiedenster innerer Organe und Organsysteme präsentieren. Gleichmaßen können die klinischen Symptome als auch der Krankheitsverlauf durch eine große Vielfalt und Variabilität, auch innerhalb der jeweiligen Grunderkrankung, gekennzeichnet sein. Pathogenetisch liegen den Kollagenosen wahrscheinlich zelluläre als auch humorale Autoimmunprozesse zugrunde, die mit der Produktion verschiedener Autoantikörper als auch Zytokine, Immunglobuline und Komplementfaktoren einhergehen. (1,2) Zu den Kollagenosen im Kindes- und Jugendalter zählen neben dem Systemischen Lupus erythematodes (SLE) auch die Sklerodermie, die Dermatomyositis und Polymyositis, das Sjögren-Syndrom, die Mischkollagenose, auch Overlap-Syndrom oder Mixed connective tissue disease (MCTD) genannt, und die undifferenzierte Kollagenose (Undifferentiated Connective Tissue Disease = UCTD). (1-3)

Mit einer Inzidenz von rund 0,6 pro 100 000 Einwohnern/Jahr treten Kollagenosen im Kindes- und Jugendalter zwar deutlich seltener als bei Erwachsenen auf, können aber mitunter lebensbedrohliche Verläufe annehmen und auch letal enden. (2) Der Terminus „Kollagenose“ fungiert allerdings nur als Oberbegriff – es muss daher immer zwischen den einzelnen Erkrankungen differenziert werden, unter anderem auch, aufgrund der oftmals sich deutlich unterscheidenden prognostischen Aussichten. (3)

Der Begriff „Kollagenose“ geht auf Paul Klemperer zurück, der diesen 1942 erstmals beschrieb. Er sah einen Zusammenhang zwischen dem akuten disseminierten Lupus erythematodes und der diffusen Sklerodermie, indem er eine fibrinoide Nekrose und Destruktion der Kollagenfasern als deren zugrunde liegende Ursache annahm. Später zählte er auch noch die Dermatomyositis, die Panarteriitis nodosa, die rheumatoide Arthritis und das rheumatische Fieber zu den Kollagenosen. Doch Klemperer selbst sprach schon 1950 nicht mehr von „Kollagenosen“, sondern von „Bindegewebskrankheiten“ und über die Jahrzehnte zweifelten immer mehr Mediziner, unter anderem Fred Siguiet und J.A. Lièvre, die Annahme an, dass das Kollagen der primäre Angriffspunkt dieser Erkrankungen sei. In der heutigen Literatur werden die, früher als Kollagenosen bezeichneten Krankheiten, als

Systemkrankheiten im engeren Sinn bezeichnet, da man von einer heterogenen Gruppe von Autoimmunerkrankungen ausgeht, die sich prinzipiell in fast jedem Organsystem manifestieren können. Auch die Termini entzündliche Bindegewebskrankheiten, entzündliche Systemerkrankungen oder systemische Autoimmunopathien werden in der Fachliteratur häufig verwendet. Vor allem in der deutschen Literatur wird aber auch heutzutage oftmals der Begriff „Kollagenosen“ beibehalten. (4,5)

Im Zuge dieser Übersichtsarbeit werden der Systemische Lupus erythematoses als auch die Unterformen des Neonatalen Lupus erythematoses sowie des medikamenteninduzierten Lupus erythematoses, die Systemische als auch Lokalisierte Sklerodermie, die Dermatomyositis, das Sjögren-Syndrom sowie die Mischkollagenose genauer erläutert. Falls Patientinnen und Patienten typische klinische als auch laborchemische Zeichen einer entzündlichen Systemerkrankung aufweisen, allerdings keine Zuordnung anhand der jeweiligen Klassifikationskriterien zu einem spezifischen Krankheitsbild möglich ist, kann nach Ausschluss anderer Ursachen die Diagnose einer undifferenzierten Kollagenose (= UCTD, undifferentiated connective tissue disease) gestellt werden. (3)

3.2 Juveniler Systemischer Lupus erythematoses

3.2.1 Definition

Beim juvenilen Systemischen Lupus erythematoses (jSLE) handelt es sich um eine seltene, komplexe Autoimmunerkrankung, die alle Organsysteme betreffen und potentiell lebensbedrohliche Verläufe annehmen kann. (6-9) Das Spektrum des SLE reicht von unspezifischen kutanen Läsionen bis hin zu einer Multisystemerkrankung mit schwerem Organversagen. (10) Mit etwa 80% sind Frauen im gebärfähigen Alter hauptsächlich vom SLE betroffen, (11) trotzdem erfolgt die Diagnosestellung bei 10-20% der Betroffenen bereits im Kindes- und Jugendalter. (12-14) Wenn der Erkrankungsbeginn vor dem 18. Lebensjahr auftritt, so wird in der englischen Literatur von childhood-onset systemic lupus erythematosus gesprochen. (cSLE). (10-12) Durch die vorhandenen immunsuppressiven Therapieansätze hat sich die Prognose des SLE in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, bei Ausbleiben einer adäquaten Therapie sind die prognostischen Aussichten allerdings ungünstig. (11) Im Vergleich zu erwachsenen Patientinnen und Patienten ist der cSLE häufiger mit schweren Verlaufsformen sowie schlechteren Outcomes vergesellschaftet. (8)

Der Name Lupus, der übersetzt „Wolf“ bedeutet, rührt daher, da dieser in der Vergangenheit für die Beschreibung entstellender Hautveränderungen im Bereich des Gesichtes verwendet wurde. (11)

3.2.2 Epidemiologie

Hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz von pädiatrischem SLE liegen nur limitierte Daten mit Aussagekraft vor. Dies ist unter anderem auch darauf zurückzuführen, dass der Begriff des cSLE in den einzelnen Studien unterschiedlich definiert wird. So variiert, abhängig von der jeweiligen Publikation, die Altersgrenze zwischen dem 14. und 18. Lebensjahr, wobei die bereits erwähnte Grenze mit 18 Jahren am gängigsten angewendet wird. (13) In einer 2012 erschienen Studie analysierten Hiraki et al. Daten von mehr als 30 Millionen amerikanischen Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 und 18 Jahren, die im Zeitraum von 2000 bis 2004 in die „Medicaid Analytic eXtract“-Datenbank eingespeist worden sind. Aus diesen Daten ergab sich eine Prävalenz von 9,73 pro 100 000 Kindern und Jugendlichen mit einer jährlichen Inzidenz von 2,2 pro 100 000 für den cSLE. (15-17)

Zwischen den einzelnen ethnischen Zugehörigkeiten lassen sich Unterschiede in der Prävalenz des cSLE feststellen. So sind, wie auch bei der adulten Form des SLE, asiatische, afrikanische und Kinder und Jugendliche indigener Abstammung häufiger betroffen. (9,13,18-20) Bei rund 60% der Patientinnen und Patienten tritt der cSLE nach dem 10. Lebensjahr auf, wobei der mediane Krankheitsbeginn in den Studien meist mit 11-12 Jahren angegeben wird. (13,18,20) Zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr entwickeln sich rund 35% aller cSLE-Erkrankungen, wobei ein Erkrankungsbeginn vor dem 5. Lebensjahr mit 5% äußerst selten beobachtet wird. (13,18) Falls allerdings Erkrankungen vor dem 5. Lebensjahr auftreten, so werden diese als early-onset SLE (eoSLE) bezeichnet. (8)

Im Vergleich zur adulten Form des SLE, ist bei der juvenilen die Dominanz des weiblichen Geschlechts geringer ausgeprägt. (9,13) Das Verhältnis weiblich/männlich beträgt bis zum zehnten Lebensjahr 4:3, steigt aber ab der Pubertät auf ein Verhältnis von 9:1 an. (7) Lehman et al. sprechen im 2016 erschienenen „Handbook of Systemic Autoimmune Diseases“ auch beim cSLE von rund 80% weiblichen Betroffenen. (19)

3.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Es wird angenommen, dass es sich beim Systemischen Lupus erythematoses eher um ein Syndrom als um eine einzelne Erkrankung handelt, das auf pathologische Prozesse zurückzuführen ist, die durch Interaktionen der angeborenen als auch erworbenen Immunabwehr begründet sind. (9) Grundsätzlich wird von einem Zusammenwirken von sowohl genetischen als auch epigenetischen Mechanismen sowie von Umweltfaktoren ausgegangen, die, bei Individuen mit entsprechender genetischer Prädisposition, in weiterer Folge zu einer Störung der immunologischen Selbsttoleranz und zur Entwicklung von Autoimmunität mit der Bildung von Autoantikörpern führen. (12,13)

Im Zuge des SLE scheint eine veränderte Immunogenität in Bezug auf Antigene aus apoptotischen Zellen vorzuliegen. In gesunden Individuen lösen diese Antigene normalerweise ein Toleranzsignal aus, beim SLE hingegen reagiert der Körper mit einer Autoimmunantwort. (11) Interferon- α (IFN- α) konnte als einer der hauptauslösenden Faktoren für eine SLE-Erkrankung festgemacht werden. (11,13,20) In Studien konnte belegt werden, dass hohe Konzentrationen von Interferon- α im Rahmen des SLE mit höherer Krankheitsaktivität assoziiert sind, und IFN- α zukünftig eventuell als Aktivitätsmarker herangezogen werden könnte. (9,13) Interferon- α wirkt einerseits proapoptotisch, wodurch es zu einer Freisetzung von Nukleinsäuren kommt, die in weiterer Folge als Antigen fungieren, als auch zu einer Ausreifung Antigen-präsentierender Zellen sowie zu einem Priming von B-Lymphozyten die folglich Antikörper produzieren. Daraus resultierend kommt es zu einer Immunkomplexbildung aus Antigen und Antikörper, die sich schließlich im Körpergewebe ablagern, dort zu Entzündungen führen und es schließlich zu einem Circulus vitiosus der IFN- α -Produktion kommt. (9)

Zudem scheint den Toll-like-Rezeptoren 3, 7 und 9 beim cSLE eine wichtige Rolle zuzukommen, da sie die Fähigkeit besitzen, endogene nukleäre Antigene zu erkennen, was in weiterer Folge zu einer erhöhten Ausschüttung von Typ-1-Interferonen führt. Anhand von SLE-Patientinnen und Patienten konnte festgestellt werden, dass eine Korrelation zwischen der Hochregulation dieser Toll-like-Rezeptoren auf den peripheren mononukleären Blutzellen und der Krankheitsaktivität als auch der Höhe von anti-ds-DNA-Titern besteht. (9)

In der nachfolgenden Tabelle sind die verschiedenen Autoantigene und Autoantikörper dargestellt, die im Zuge einer SLE Erkrankung gefunden werden können und ein wesentliches Kennzeichen der Erkrankung darstellen. (6,11) Ihnen allen ist gemein, dass ihr Angriffspunkt nukleäre Antigene sind. Diese Antigene werden, wie bereits erwähnt, durch Apoptose aus geschädigten Zellen frei und führen in weiterer Folge zur Auslösung einer Immunreaktion. (11)

<u>Autoantigene und Autoantikörper beim SLE</u>		
<u>Autoantigen</u>	<u>Antikörper</u>	<u>Häufigkeit</u>
DNA	Anti-dsDNA	60-85%
	Anti-ssDNA	90%
Histone	Anti-Histon (H1-H4)	60-90%
Sm	Anti-Sm	5-30%
RNP	Anti-RNP	-
Ro	Anti-SS-A	30-50%
La	Anti-SS-B	15-40%
Phospholipide (Kardiolipin, Phosphatidylserin)	Antiphospholipid	20-85%

Tabelle 1: Autoantigene und Autoantikörper beim SLE (adaptiert nach (11))

Hinsichtlich Infektionen, UV-Licht, im besonderen UV-B, sowie Toxinen besteht die Annahme, dass diese sowohl in Bezug auf die Auslösung als auch Exazerbationen des SLE, über epigenetische Prozesse vermittelt, eine Rolle spielen. (11,12) Sie scheinen Einfluss auf den Grad der Phosphorylierung der Histone als auch der DNA-Methylierung zu haben und dadurch zu Veränderungen der Gen-Transkriptionsraten zu führen. Reduzierte DNA-Methylierung im Bereich bestimmter Gene, die den Verlust der Toleranz von B- und T-Lymphozyten vermitteln können, wurde mit der Pathogenese der SLE in Verbindung gebracht. (12) Verlängerte Sonnenexposition führt durch Zerstörung von kutanen Zellen zu einer Freisetzung von DNA-Strukturen, die als Autoantigene dem Immunsystem präsentiert werden. Abnorme apoptotische Prozesse bzw. strukturelle DNA-Veränderungen von Hautzellen führen zu einer Erhöhung deren Immunogenität. (12)

Als ein weiterer möglicher Auslöser des SLE wird das Epstein-Barr-Virus (EBV) diskutiert. (11,12,20) EBV-Infektionen führen bei Personen, mit einer genetischen Prädisposition für die Entwicklung eines SLE, zu einer ausgeprägten Aktivierung der B-Lymphozyten, die in

weiterer Folge große Mengen an Antikörpern produzieren, was folglich zu einem Toleranzverlust beiträgt. (12) Zudem konnte, im Vergleich zu gesunden Personen, bei Jugendlichen als auch jungen Erwachsenen mit SLE eine erhöhte Rate an durchgemachten EBV-Infektionen nachgewiesen werden. (11)

Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass Geschwister eines SLE-Betroffenen, verglichen mit der gesunden Bevölkerung, ein 8-20-fach erhöhtes Risiko aufweisen, ebenso einen SLE zu entwickeln. Zudem konnte bei monozygoten Zwillingen, verglichen mit zweieiigen Zwillingen, ein rund 10-fach erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. (12)

Da Frauen im reproduktionsfähigen Alter, verglichen mit gleichaltrigen Männern, rund 8-15-fach häufiger von SLE betroffen sind, liegt die Annahme nahe, dass Östrogene oder X-chromosomale Gene eine pathogenetische Rolle im Rahmen des SLE zu spielen scheinen. (12) Bis dato konnten die genauen zugrundeliegenden Mechanismen jedoch noch nicht geklärt werden. (11)

3.2.4 Klinische Symptome

Dadurch, dass sich der SLE in nahezu jedem Organ und Organsystem manifestieren kann, ist er durch eine große Vielfalt und auch Variabilität bezüglich seiner klinischen Symptome gekennzeichnet. Sowohl ein akuter als auch ein sich über lange Zeit hinziehender Erkrankungsbeginn sind möglich. (11) Im Vergleich zu Erwachsenen, äußert sich der SLE bei Kindern oft aggressiver und führt zu schlechteren Outcomes. (8,17) So liegt bei der pädiatrischen Form häufiger bereits bei Erkrankungsbeginn eine Endorgan-Beteiligung vor und ist mit einer gesteigerten Mortalität verbunden. (21)

3.2.4.1 Allgemeine Symptome

Fieber, Abgeschlagenheit, allgemeines Unwohlsein, Arthralgien, Appetitlosigkeit sowie Gewichtsverlust sind die häufigsten Allgemeinsymptome, die mit dem SLE des Kindes- und Jugendalters einhergehen und bei bis zu 90% der Betroffenen beobachtet werden können. (11-13,18) Diese treten vor allem am Beginn sowie bei akuten Schüben der Erkrankung verstärkt auf. Lymphadenopathie sowie Hepatosplenomegalie können ebenso prävalent werden. (18,20) Differentialdiagnostisch sollte, bei Vorhandensein dieser unspezifischen Symptome, stets ein Ausschluss einer Infektion oder eines malignen Geschehens erfolgen. (12,18)

3.2.4.2 Mukokutan

Der Lupus erythematoses stellt nicht nur hinsichtlich seiner verschiedenen systemischen Organbeteiligungen, sondern auch in Bezug auf die verschiedenen mukokutanen Manifestationen ein sehr heterogenes Krankheitsbild dar. So besteht eine hohe Variabilität bezüglich der verschiedenen kutanen Erscheinungsformen als auch deren klinischen Verläufen. (11,22) Bei bis zu 90% aller Kinder und Jugendlichen können Symptome im Bereich der Haut und der Schleimhäute beobachtet werden. (20)

Das Schmetterlingserythem stellt ein wesentliches Kennzeichen des SLE dar, kann sich bereits bei Erstdiagnose manifestieren und ist die häufigste Manifestation im Bereich der Haut. (11,17-20) Abhängig von der jeweiligen Publikation wird von einem Auftreten bei 30-50% (11) bzw. bei 60-85% (18) der betroffenen Kinder und Jugendlichen gesprochen. Typischerweise ist es am Nasenrücken und im Bereich beider Wangen, unter Aussparung der Nasolabialfalten, lokalisiert, (11,13,17-20) wobei die Stirn, das Kinn als auch die Ohren ebenso miteinbezogen sein können. (20) In der Regel präsentiert sich das Erythem gerötet, scharf begrenzt, kann leicht erhaben sein und ohne Juckreiz. Seine Abheilung verläuft im Allgemeinen ohne Narbenbildung. (11,17,20) Bei rund einem Drittel der Betroffenen ist das Erythem photosensitiv und eine Exazerbation fungiert oft als Indikator für einen generellen systemischen Schub der Erkrankung. (18)



Abbildung 1: Schmetterlingserythem mit typischer Aussparung der Nasolabialfalten (12)

Eine diagnostische Schwierigkeit kann zudem die Tatsache darstellen, dass es beim cSLE, neben dem charakteristischen Schmetterlingserythem, auch zur Präsentation verschiedenster Erytheme mit unterschiedlichster Morphologie nahezu am gesamten Körper kommen kann. Biopsien können diagnostisch in Betracht gezogen werden, bei fazialen Manifestationen

sollten diese allerdings vermieden werden. (18) In der aktiven Phase der Erkrankung weisen zudem eine Mehrheit der betroffenen Kinder und Jugendlichen ein photosensitives Erythem im Bereich sonnenexponierter Hautareale auf. (13)

Ein weiteres Merkmal des SLE stellen schmerzlose orale Ulzerationen, typischerweise am harten Gaumen lokalisiert, dar. Charakteristisch für diese Läsionen ist ein schubweises Auftreten sowie eine narbenlose Abheilung. (13) An der Nasenschleimhaut können sich ebenso flache Ulzera ausbilden, die in seltenen Fällen zu einer Perforation der Nasenscheidewand führen. (18,23) Die nicht-vernarbende Alopezie stellt ein weiteres, wenn auch unspezifisches, kutanes Symptom des cSLE dar. Diese äußert sich zumeist durch eine Ausdünnung der Haare im Bereich der Schläfen. (18)

Vaskuläre Veränderungen, wie ein sekundäres Raynaud-Syndrom oder eine Livedo reticularis, können ebenso im Zuge des cSLE in Erscheinung treten. (2,18,20) Dem Raynaud-Syndrom liegen schmerzhafte, anfallsartige Vasospasmen der Fingerarterien zugrunde, die eine Ischämie der Finger verursachen und bei schweren Ausprägungen zu sogenannten Rattenbissnekrosen an den Fingerspitzen führen können. (2,24) In weniger als 10% der Fälle kann eine Livedo reticularis, ein rötlich-violetter netzartiger Ausschlag, der sich üblicherweise auf den Extremitäten oder am Rumpf präsentiert und mit dem Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern assoziiert ist, beobachtet werden. (20)

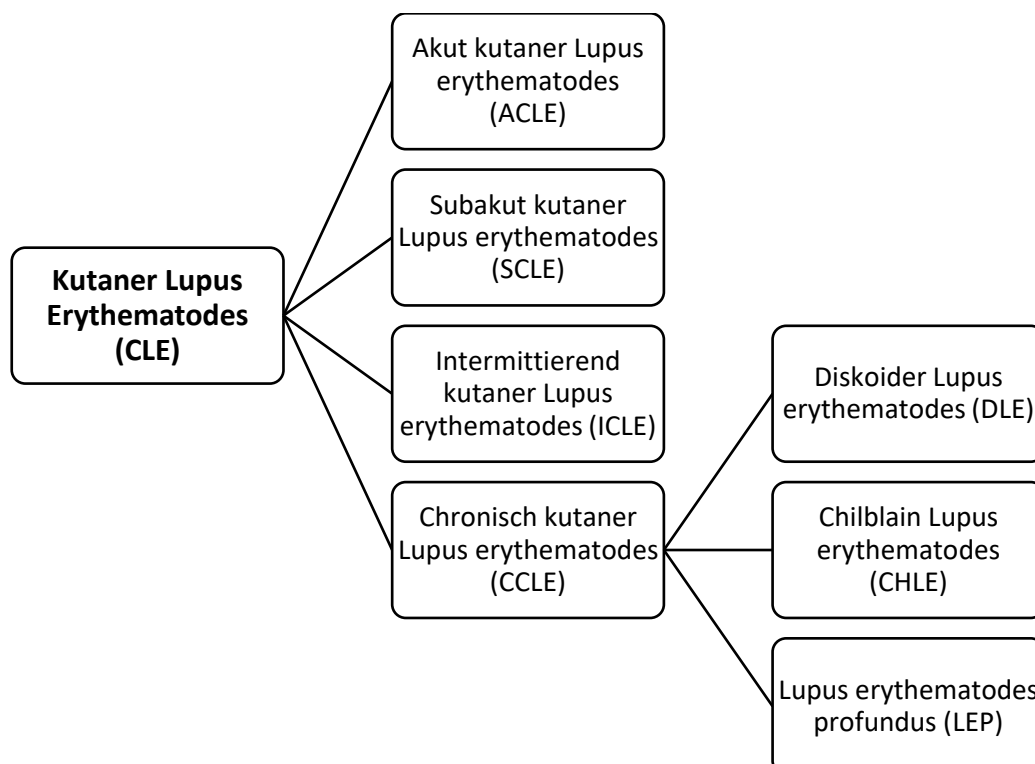


Abbildung 2: Livedo reticularis. (17)

Weitere, wenn auch seltenere, Hautmanifestationen des cSLE stellen Urtikaria, Erythromelalgie, ödematöse Schwellungen im Gesicht sowie genitale Ulzerationen dar. (11)

3.2.4.3 Exkurs: Kutaner Lupus erythematoses

Der kutane Lupus erythematoses (Cutaneous lupus erythematosus, CLE) manifestiert sich entweder ausschließlich lokal auf der Haut als eigenständiges Krankheitsbild, oder kann einen Teil des vielfältigen Spektrums einer systemischen Lupus-Erkrankung darstellen. (25) Die Dermatologen James N. Gilliam und Richard D. Sontheimer nahmen im Jahr 1981, in der nach ihnen benannten Gilliam-Sontheimer-Klassifikation, eine Einteilung der verschiedenen Hautmanifestationen des Lupus erythematoses vor. Sie unterschieden anhand der Histologie zwischen LE-spezifischen und LE-unspezifischen Hautveränderungen. (26,27) Als unspezifische Hauterscheinungen werteten sie Raynaud-Phänomen, leukozytoklastische Vaskulitis, Livedo racemosa, Thrombophlebitis, periunguale Teleangiektasien als auch Schuppung, Hauttrockenheit sowie Juckreiz. Diese Manifestationen werden größtenteils bei der systemischen Form des LE und nicht bei der kutanen, beobachtet. Allerdings ist insbesondere bei Auftreten von Juckreiz und Schuppung oft nicht zu differenzieren, ob es sich um therapieassoziierte Nebenwirkungen oder eine Exazerbation des LE handelt. Die LE-spezifischen kutanen Manifestationen beinhalten die verschiedenen Formen des kutanen Lupus erythematoses (CLE). (26) 2004 erfolgte eine Überarbeitung der Gilliam-Sontheimer-Klassifikation, im Zuge derer die verschiedenen Unterformen anhand Klinik, Histopathologie, Serologie sowie Genetik in vier Subtypen, wie nachfolgend dargestellt (adaptiert nach (25,27)), unterteilt wurden. (25,27)



<u>Charakteristika der verschiedenen Subtypen des Kutanen Lupus erythematoses</u>	
<u>Subtyp</u>	<u>Charakteristika</u>
<u>Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE)</u>	<p>Großteils mit einer SLE-Erkrankung assoziiert, oftmals Erstmanifestation oder Anzeichen eines Krankheits-schubes;</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lokalisierte Form:</u> Schmetterlingserythem mit typischer Aussparung der Nasolabialfalten • <u>Generalisierte Form:</u> symmetrisches, morbilliformes oder makulopapulöses Exanthem, bevorzugt an sonnenexponierten Hautstellen; einhergehend mit Schleimhautulzera, Nagelfalzteleangiectasien sowie diffusem Effluvium <p>➔ <u>Schwere Ausprägungen:</u> LE- assoziierte toxische epidermale Nekrolyse</p>
<u>Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)</u>	<p>Psoriasiforme oder ringförmige erythematische Plaques vor allem in sonnenexponierten Hautarealen mit Dyspigmentierung; typischerweise keine Narbenbildung; Assoziation zu Anti-Ro- und Anti-La Autoantikörpern; bei rund 10% der Betroffenen tritt eine schwere systemische Beteiligung auf</p>
<u>Intermittierend kutaner Lupus erythematoses (ICLE)</u> (Synonym: <u>Lupus erythematoses tumidus</u>)	<p>Urtikaria-ähnliche, erythematische, ödematöse Papeln und Plaques im Gesicht und im Bereich des oberen Thorax; mit rot-violetter, glatter Oberfläche; häufig annuläre Anordnung; keine Beteiligung der Epidermis; typischerweise ohne Dyspigmentierung und Narbenbildung; meist ausgeprägte Photosensitivität; keine Assoziation zu SLE; spontane Rückbildung möglich</p>
<u>Chronisch Kutaner Lupus erythematoses (CCLE)</u>	<p>Umfasst den Diskoiden Lupus erythematoses (DLE), den Chilblain Lupus erythematoses (CHLE) sowie den Lupus erythematoses profundus (LEP)</p>

Tabelle 2: Charakteristika der verschiedenen Subtypen des Kutanen Lupus erythematoses (adaptiert nach (22,25-27))

<u>Subtypen des Chronisch kutanen Lupus erythematoses (CCLE)</u>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Diskoider Lupus erythematoses (DLE):</u> am häufigsten auftretender Subtyp des CCLE; diskoide (= scheibenförmige) Herde mit kennzeichnender Trias, bestehend aus Erythem, Schuppung und Atrophie; typischerweise an Kopf und Nacken, wobei Kopfhaut und Ohrmuscheln am häufigsten betroffen sind; Endstadium: Verlust von Melanozyten und Haarfollikel → kutane, zigarettenpapierartig verdünnte, weiße, haarlose Narben; Köbner-Phänomen möglich;
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Chilblain Lupus Erythematoses (CHLE):</u> Druckdolente, bläulich-rötliche Plaques und Knoten; zentrale Erosionen und Ulzerationen möglich; typischerweise in den Wintermonaten, in kälteexponierten Arealen, auftretend; Prädilektionsstellen: Akren, Fersen, Nase und Ohren; in 20% Assoziation zu SLE
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lupus erythematoses profundus (LEP, Synonym: LE panniculitis):</u> schmerzhafte, subkutane Knoten oder plattenartige Infiltrationen; typischerweise im Bereich des Gesäßes, an Armen und Beinen, Gesicht und Brust; Ulzerationen und Kalzifikationen möglich; Abheilung mit Narbenbildung und tiefer Lipoatrophie

Tabelle 3: Subtypen des CCLE (adaptiert nach (26-29))

Daten hinsichtlich des kutanen LE im Kindes- und Jugendalter sind leider nur spärlich vorhanden. (30) Im Großteil der Publikationen wird ausschließlich die chronisch diskoide Form erwähnt. Bezüglich des Zusammenhangs der kutanen Läsionen mit einer systemischen Organbeteiligung, muss zwischen den einzelnen Unterformen des kutanen Lupus erythematoses unterschieden werden. So ist zum Beispiel bei Erwachsenen die chronisch diskoide Form (CDLE) nur selten mit einer generalisierten SLE-Erkrankung vergesellschaftet, wohingegen die akute kutane Form (ACLE) überwiegend mit einer systemischen Beteiligung einhergeht. (22) Der CDLE tritt im Kindes- und Jugendalter in weniger als 10% der Fälle auf, (18) eine Manifestation ist aber in bis zu 40% mit einer systemischen Beteiligung assoziiert, bei Erwachsenen sind es nur rund 20%. Deshalb sollte bei einer CDLE-Diagnose stets eine Untersuchung der einzelnen Organsysteme durchgeführt werden, um eine etwaige systemische Mitbeteiligung zu erfassen. (4) Peitz et al. erwähnen in ihrem 2016 erschienenen Übersichtsartikel auch seltene Manifestationen des LE profundus, Chilblain-Lupus als auch des LE tumidus bei Jugendlichen. (4)



Abbildung 3: Diskoider Lupus erythematoses (31)

Auf der obigen Abbildung zeigt sich eine klar begrenzte Plaque mit Schuppung, Pigmentveränderung und Narbenbildung bei einem Patienten mit diskoidem Lupus erythematoses. (31)

3.2.4.3.1 CLASI

Um die Krankheitsaktivität der unterschiedlichen kutanen Manifestationen des LE standardisiert messen zu können, wurde der „Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index“, kurz CLASI, geschaffen. Der CLASI beinhaltet zwei Scores, einen zur Bewertung der Krankheitsaktivität (Total Activity Score), und einen zweiten zur Abschätzung des Ausmaßes des Gewebes Schadens (Total Damage Score). Erythem, Schuppung, akuter Haarausfall, Schleimhautbeteiligung sowie die nicht vernarbende Alopezie werden zur Quantifizierung der Aktivität herangezogen. Die Abschätzung des Gewebes Schadens erfolgt anhand des Ausmaßes vorhandener Narbenbildung, die narbenbildende Alopezie miteingeschlossen, sowie Dyspigmentierung. (22,32)

In einer 2018 durchgeführten amerikanischen Studie von Kushner et al., an der je sechs pädiatrische Dermatologen und Rheumatologen teilgenommen hatten, wurde evaluiert, ob der CLASI auch bei juvenilen CLE-Patientinnen und Patienten Anwendung finden soll. Sie kamen zum Ergebnis, dass der CLASI auch bei Kindern und Jugendlichen ein zuverlässiges und valides Messinstrument darstellt und dem Physician Global Assessment-Score (PGA) vorzuziehen ist. (33)

3.2.4.4 Muskuloskelettal

Eine non-erosive Polyarthritits stellt eines der häufigsten Symptome des cSLE dar. (12,13,20) Im Zuge dieser kommt es charakteristisch zu schmerzhaften Gelenkschwellungen, vor allem im Bereich der kleinen Gelenke an Händen und Füßen, die auch mit funktionellen Einschränkungen verbunden sein können. Bevorzugt am Morgen sowie nach längeren Phasen der Inaktivität äußert sich die Arthritis durch Gelenksteifigkeit. (12)

Bei weniger als 5% der Betroffenen liegt eine chronische Arthritis vor, die zur Ausbildung der sogenannten Jaccoud-Arthropathie führen kann. (12,20) Bei der Jaccoud-Arthropathie, auch als Jaccoud-Arthritis oder Jaccoud-Deformität bezeichnet, handelt es sich um eine Deformation der Hände, die aufgrund einer Lockerung der Bänder, verursacht durch entzündliche Prozesse, entsteht. Durch diese Lockerung werden die Handwurzelknochen verschoben und die Mittelhandknochen werden nach radialwärts verrückt. Ausgleichend dazu kommt es zu einer ulnaren Deviation der Finger. (34) Auf den nachfolgenden Abbildungen zeigen sich die typischen Ulnardeviationen sowie Schwanenhalsdeformitäten bei Jaccoud-Arthropathie. (35)



Abbildung 4: Jaccoud-Arthropathie (35)

Bei bis zu einem Drittel der Betroffenen kommt es zum Auftreten von Muskelschmerzen als auch -schwäche. (11,12,20) Eine Myositis dagegen ist seltener, allerdings kann sich eine entzündliche Myositis, auch bei nur milden Schwächesymptomen, durch einen signifikanten Anstieg der muskelständigen Enzyme (AST, ALT, Aldolase, LDH, CK) äußern. (11,12)

Ossäre Manifestationen im Zuge des cSLE sind hauptsächlich therapieassoziiert. So kann eine längerfristige Steroid-Therapie zu avaskulären Knochennekrosen meist im Bereich des Femurkopfes sowie zur Entwicklung einer Osteoporose führen. (11,18)

3.2.4.5 Neuropsychiatrisch

Im Laufe des ersten Jahres der Erkrankung kommt es am häufigsten zum Auftreten neuropsychiatrischer Symptome, in manchen Fällen führen eben diese zur Erstdiagnose der Erkrankung. (12) Bei bis zu zwei Drittel der Patientinnen und Patienten können diese beobachtet werden und stellen die zweithäufigste Ursache für Morbidität als auch Mortalität im Zuge des cSLE dar. (20) Kopfschmerzen stellen die häufigste neuropsychiatrische Manifestation dar. Sie treten abhängig von der jeweiligen Publikation bei rund 50-75% (11) bzw. bei 50-95% (18) der Patientinnen und Patienten auf und können hinweisend auf eine intrakranielle Drucksteigerung sein. Insbesondere bei nachgewiesenen Antiphospholipid-Antikörpern sollte bei Auftreten von Cephalaea an eine Sinusvenenthrombose gedacht werden. (18) Weiters müssen eine ZNS-Vaskulitis als auch ein zerebrovaskulärer Insult ausgeschlossen werden. (11) Neben Kopfschmerzen stellen Stimmungsschwankungen, Krampfanfälle, choreatische Symptome, Psychosen sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen häufige Manifestationen des cSLE dar. (12) Manifestationen des peripheren Nervensystems, wie Guillain-Barré-Syndrom, Mononeuropathia simplex und multiplex, Myasthenia gravis, Plexusparesen sowie Polyneuropathien, treten im Zuge des jSLE nur selten auf. (18) Vor der Stellung der Diagnose des neuropsychiatrischen Lupus sollte ein Ausschluss anderer möglicher Ursachen, wie akute oder chronische Infektionen, primär psychiatrische, metabolische und maligne Erkrankungen, Traumata sowie Drogenkonsum erfolgen. (12)

3.2.4.6 Hämatologisch

Hämatologische Manifestationen wie Leukopenie, Thrombopenie sowie Anämie sind häufige Erscheinungen bei cSLE, und können, abhängig von der jeweiligen Publikation, bei mehr als 60% (20) bzw. bei 50-75% (11) der Betroffenen nachgewiesen werden. Im Speziellen stellt die Coombs-positive hämolytische Anämie eine der häufigsten hämatologischen Manifestationen des cSLE dar, (12,20) und tritt, verglichen mit Erwachsenen, in der Kindheit und Jugend häufiger auf. (13) Aber auch eine normochrome, normozytäre Anämie bei chronischer Erkrankung, kann bei juvenilen Betroffenen häufig beobachtet werden. (13,20) Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Evans-Syndrom, einem gleichzeitigen Auftreten einer hämolytischen Anämie sowie einer idiopathischen Autoimmunthrombopenie, oder alleiniger Präsentation einer idiopathischen Thrombopenie, ist die Wahrscheinlichkeit eines Vorliegens bzw. einer Entwicklung eines SLE sehr hoch. Deshalb sollte diesbezüglich immer eine weiterführende Diagnostik mit Bestimmung von ANA-Antikörpern angeschlossen werden. (11,17,20)

Bei Nachweis einer Lymphopenie kann charakteristisch eine Korrelation zwischen Anti-dsDNA-Titern sowie der Krankheitsaktivität hergestellt werden. Zudem geht die Lymphopenie typischerweise mit neuropsychiatrischen sowie kutanen Manifestationen einher. (13) Eine weitere häufige Manifestation des SLE stellen Gerinnungsstörungen dar. Insbesondere bei Vorliegen des Lupusantikoagulans, einer Unterform der Antiphospholipidantikörper, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung tiefer Venenthrombosen, Thromboembolien als auch eines Schlaganfalls. (11,20) Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom kann sich durch Thrombopenie, arteriellen oder venösen Thrombosen, einer transienten Ischämischen Attacke oder eines Schlaganfalls als auch durch wiederholte Fehlgeburten äußern. (20)

3.2.4.7 Renal

Eine renale Mitbeteiligung stellt die Hauptursache für sowohl Morbidität als auch Mortalität im Zuge des cSLE dar und kann häufiger als bei der adulten Form beobachtet werden. (11-13,18,20) Je nach Publikation sind rund 65% (20) bzw. 50-70% (13) aller juvenilen Patientinnen und Patienten von einer Nierenbeteiligung betroffen. Diese manifestiert sich charakteristisch bereits im Laufe der ersten beiden Erkrankungsjahre und kann durch Proteinurie, Mikro- als auch Makrohämaturie, Hypertension, periphere Ödeme, erhöhten Kreatinin- oder Blut-Harnstoffstickstoff-Werten, Niereninsuffizienz bis hin zu akutem Nierenversagen in Erscheinung treten. (11,18,20) Das Niereninterstitium ist im Rahmen des SLE nur äußerst selten betroffen, charakteristisch tritt die sogenannte „Lupus-Nephritis“ auf, im Rahmen derer eine Entzündung der Glomeruli vorliegt. (18) Die Angaben hinsichtlich der Ausbildung eines nephrotischen Syndroms divergieren in den verschiedenen Publikationen. Weiss spricht in ihrem Review von 18% (20), Wagner et al von bis zu 50% (11). Charakteristisch manifestiert sich das nephrotische Syndrom durch Ödeme, Proteinurie ($>1\text{g/m}^2/\text{Tag}$) sowie einer Hypalbuminämie (Serumalbumin $< 2,5\text{g/dl}$). (11)

Da oftmals keine Korrelation zwischen der Schwere der Symptome und dem Schweregrad der Ausprägung der Nephritis vorliegt, sollte bei jeglichem Verdacht hinsichtlich des Vorliegens einer Nephritis eine Biopsie mit anschließender histologischer Untersuchung erfolgen. (18) Eine frühzeitige Diagnostik als auch eine rasche Einleitung von therapeutischen Maßnahmen sind essentiell, da dadurch das Mortalitätsrisiko positiv beeinflusst werden kann. (11) In der nachfolgenden Tabelle sind die histologischen Stadien der Lupusnephritis dargestellt.

<u>Histologische Klassifikation der Lupus-Nephritis</u>	
<u>Klasse I</u>	Minimal mesangiale Lupusnephritis
<u>Klasse II</u>	Mesangioproliferative Lupusnephritis
<u>Klasse III</u>	Fokale proliferative Lupusnephritis
<u>Klasse IV</u>	Diffuse proliferative Lupusnephritis
<u>Klasse V</u>	Membranöse Lupusnephritis
<u>Klasse VI</u>	Fortgeschrittene sklerosierende Lupusnephritis

Tabelle 4: Histologische Klassifikation der Lupusnephritis (adaptiert nach (14,18))

Bei Nephritiden der Klasse I und II handelt es sich um milde Läsionen, die in der Regel einen günstigen Verlauf annehmen und keine bzw. nur eine geringe immunsuppressive Therapie benötigen. In mehr als 80% der Fälle erfolgt, in Biopsien von Kindern und Jugendlichen, der histologische Nachweis von Nephritiden der Klasse III oder IV, bei denen das höchste Risiko für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz besteht. (18) Bei diesen Formen ist die sofortige Einleitung einer aggressiven Immunsuppression indiziert. (18,20) Trotz therapeutischer Interventionen entwickeln rund 10% der betroffenen Kinder und Jugendlichen innerhalb von 5 Jahren ein terminales Nierenversagen. (13)

3.2.4.8 Gastrointestinal

Bei rund einem Drittel der Betroffenen kommt es im Rahmen der Erkrankung zu einer Mitbeteiligung des Gastrointestinaltraktes, wobei jeder Abschnitt betroffen sein kann. (11,13,20) Abdominale Schmerzen sowie Anorexie zählen zu den häufigsten gastrointestinalen Manifestationen im Rahmen der cSLE. (12) Pankreatitis als auch Cholezystitis sind die gängigsten Ursachen für Schmerzen im Bereich des Abdomens, bei sehr schwerer Ausprägung sollte auch an eine Vaskulitis gedacht werden, aber auch Obstruktionen sowie ein paralytischer Ileus können ursächlich sein. (11-13) Die Pankreatitis kann auch durch eine medikamentöse Therapie mit Azathioprin oder Glukokortikoiden hervorgerufen werden und sich in den bereits erwähnten abdominalen Schmerzen sowie Nausea und Erbrechen zeigen. (11) In seltenen Fällen kann sich eine Serositis in Form einer Peritonitis äußern, insbesondere bei Immunsuppression sollte immer auch eine bakterielle Ursache dieser in Betracht gezogen werden. (11,13)

3.2.4.9 Kardial

Der SLE kann alle Herzschichten betreffen, so kann es im Zuge der Erkrankung zur Entwicklung von Endo-, Myo-, als auch Perikarditis kommen. (11,17,20) In Studien wiesen 68% der Kinder und Jugendlichen mit cSLE abnorme Echokardiographiebefunde auf, (19) bei bis zu einem Drittel konnten Rhythmus- als auch Überleitungsstörungen im EKG festgestellt werden. (17) Bei rund 15-30% der Patientinnen und Patienten kommt es zum Auftreten einer Perikarditis, die somit die häufigste kardiale Manifestation des cSLE darstellt und mit einem begleitenden Perikarderguss einhergehen kann. (11,13,17,19) Anti-Ro sowie anti-La-Antikörper werden mit der Entwicklung der Perikarditis in Verbindung gebracht. (19) Eventuell äußert sich diese mit anterioren Brustschmerzen sowie Dyspnoe, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie im Liegen aggravierend und es im Sitzen zu einer Beschwerdebesserung kommt. (11,20) Jedoch sind auch klinisch asymptomatische Verläufe möglich. (11) Der Perikarderguss stellt eine charakteristische Komplikation der kardialen Mitbeteiligung dar und ist oft ursächlich für chronische Thoraxschmerzen. (20) Eine Perikardtampnade als Komplikation der Perikarditis kann auftreten, ist allerdings sehr selten. (11) Eine Myokarditis wird im Zuge des cSLE nur selten beobachtet, falls diese allerdings auftritt, handelt es sich um ein schweres Krankheitsbild. (13,19) Bei Auftreten von Tachykardien, ohne einhergehendem Fieber, sollte bei Betroffenen SLE-Patientinnen und Patienten immer der Ausschluss einer potentiell vorliegenden Myokarditis erfolgen. Herzinsuffizienz, Arrhythmien sowie Kardiomegalie als auch eine Dilatation können Zeichen des myokardialen Entzündungsprozesses sein. (11) Selten kommt es zum Auftreten einer nichtbakteriellen, verrukösen Libman-Sacks-Endokarditis, (11,20) wobei bei diesen Patientinnen und Patienten ein hohes Infektionsrisiko vorliegt. (19) Auskultatorisch kann dabei eventuell ein, durch Knötchen im Bereich der Klappen ausgelöstes, Herzgeräusch festgestellt werden. (11) Kinder und Jugendliche mit SLE weisen zudem ein erhöhtes Risiko für die frühe Entwicklung einer Atherosklerose auf, die in weiterer Folge zu Myokardischämien als auch Infarkten führen kann. Beschwerden aufgrund einer Koronararterienbeteiligung sowie Myokardinfarkte können bei rund einem Zehntel der erwachsenen Betroffenen festgestellt werden, bei Kindern und Jugendlichen sind diese allerdings äußerst selten. (11,19)

3.2.4.10 Pulmonal

Bei bis zu 60% der Kinder und Jugendlichen liegt eine Beteiligung der Lunge vor. (11) Äußerst selten können eine diffuse Pneumonitis sowie eine interstitielle Lungenerkrankung

im Rahmen des cSLE auftreten. (13) Deutlich häufiger kommt es hingegen zur Manifestation einer Pleuritis, (13,20) die sich in Form von Dyspnoe als auch inspiratorischen scharfen, stechenden Thoraxschmerzen äußert. (20) Bei akutem Auftreten von Blässe, Tachykardie, Hämoptysen, Dyspnoe als auch einem plötzlichen Hämoglobin-Abfall muss an eine akute pulmonale Blutung gedacht werden, die im Zuge des cSLE zu den häufig auftretenden Lungensymptomen zählt. (11,12,20) Neben dieser stellt die Pulmonalarterienembolie einen zweiten möglichen Notfall im Rahmen des cSLE dar, die sich ebenso in Form von Dyspnoe äußern kann. (12) Als Folge einer Verdickung der Pleura sowie Fibrose kann es zu Beeinträchtigungen des Zwerchfells mit konsekutiver Ausbildung des sogenannten „Shrinking Lung Syndromes“ kommen. (20) Weitere mögliche pulmonale Manifestationen im Rahmen des cSLE stellen die pulmonale Hypertonie, Pneumonien sowie Lungenfibrose und Pneumothorax dar. (11)

3.2.4.11 Weitere Manifestationen

Eine weitere häufige Manifestation im Rahmen des SLE stellt die Hypothyreose dar, eine Schilddrüsenüberfunktion wurde in der Literatur hingegen seltener beschrieben. In Phasen der aktiven Erkrankung können bei Mädchen Zyklusunregelmäßigkeiten die Folge sein, bis hin zu einem vollständigen Ausbleiben der Menstruation. Zudem kann bei den Patientinnen und Patienten gehäuft ein verzögerter Eintritt in die Pubertät beobachtet werden. (11,20) Als Folge des therapeutischen Einsatzes von Steroiden kann es bei den Kindern und Jugendlichen zur Entwicklung einer Diabetes-Erkrankung kommen. (20)

3.2.5 Diagnostik

Die Diagnostik des jSLE gestaltet sich oft schwierig und erfordert deshalb das Zusammenwirken eines multidisziplinären Teams, das im besten Falle bereits Erfahrung in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit dieser Erkrankung aufweist. (9) Die Diagnose des cSLE erfolgt hauptsächlich anhand klinischer sowie laborchemischer Kriterien. (11) Die eigentlich für die Anwendung in der Forschung entwickelten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR), werden oftmals zur Stellung der Diagnose herangezogen und werden in der nachfolgenden Tabelle veranschaulicht. (12) Eine laborchemische Untersuchung mit Bestimmung von BSG, CRP, Blutbild, Differentialblutbild, Kreatinin, Urinstatus und -sediment sowie eine Bestimmung von antinukleärer Antikörper sollte, bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines SLE, zusätzlich erfolgen. (36)

<u>ACR/EULAR Klassifikationskriterien für den SLE aus dem Jahr 2019</u>		
<u>Obligates</u>		
<u>Eintrittskriterium:</u>	ANA-Titer \geq 1:80	
<u>Klinische Kriterien:</u>		<u>Punkte:</u>
<u>Systemisch:</u>	Fieber	2
<u>Hämatologisch:</u>	Leukopenie	2
	Thrombozytopenie	4
	Autoimmunhämolyse	4
<u>Neuropsychiatrisch:</u>	Delir	2
	Psychose	3
	Epilepsie	5
<u>Mukokutan:</u>	Nicht vernarbende Alopezie	2
	Orale Schleimhautulzera	2
	Subakuter kutaner (SCLE) oder discoider Lupus erythematodes (DLE)	4
	Akuter kutaner Lupus (ACLE)	6
<u>Serositis:</u>	Pleura- oder Perikarderguss	5
	Akute Perikarditis	6
<u>Muskuloskeletal:</u>	Gelenkbeteiligung	6
<u>Renal:</u>	Proteinurie $>$ 0,5g/Tag	4
	Klasse II oder V- Lupus Nephritis	8
	Klasse II oder IV- Lupus Nephritis	10
<u>Immunologische Kriterien:</u>		<u>Punkte:</u>
<u>Antiphospholipid-Antikörper</u>	Anti-Cardiolipin-Antikörper oder Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper oder Lupus Antikoagulans	2
<u>Komplement-Proteine:</u>	Niedriges C3 oder C4	3
	Niedriges C3 und C4	4
<u>SLE-spezifische Antikörper</u>	Anti-dsDNA-Antikörper oder Anti-Sm-Antikörper	6
<p>→ Ein Gesamtscore von \geq 10 und \geq 1 klinisches Kriterium sind erforderlich für die Diagnosestellung des SLE</p>		

Tabelle 5: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für den SLE aus dem Jahr 2019 (adaptiert nach (37,38))

Kriterien sollten nicht in den Score der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien mitberechnet werden, wenn es eine andere, wahrscheinlichere, Erklärung für diese gibt. Zudem ist kein gleichzeitiges Vorliegen der Kriterien erforderlich. Wenn innerhalb einer Kategorie (z.B. Hämatologisch) mehrere Symptome vorhanden sind, so wird nur das, am höchsten gewichtete, Kriterium im Score berücksichtigt. (38)

Da sich der cSLE durch eine Vielzahl an möglichen Symptomen äußern kann und insbesondere zu Erkrankungsbeginn diese oftmals sehr unspezifisch sein können, kommt es gehäuft zu einer verspäteten Diagnosestellung. Harry et al. sprechen in ihrem Review aus dem Jahr 2018 von rund einem Monat bis hin zu mehr als 3 Jahren Verzögerung im Rahmen der Diagnosestellung. (12)

Neben der bereits erwähnten Labordiagnostik empfehlen Wagner et al. eine standardmäßige Routineabklärung bestehend aus EKG, Echokardiographie, Thoraxröntgen, Abdomensonographie, Lungenfunktionsdiagnostik sowie gegebenenfalls EEG. (11) Eine weiterführende, darüberhinausgehende, Diagnostik (dargestellt in der nachfolgenden Tabelle) sollte anhand der jeweiligen vorliegenden Symptome sowie seitens der verschiedenen spezialisierten Fachdisziplinen erfolgen. (11,36)

<u>Weiterführende Organdiagnostik des SLE</u>	
<u>Kutan</u>	Biopsie: Histologie, ggf. Immunfluoreszenz, Nagelfalzmikroskopie
<u>Muskuloskelettal</u>	Konventionelles Röntgen, Arthrosonographie, MRT, Elektromyographie, Muskelbiopsie
<u>Renal</u>	Dopplersonographie zum Thromboseausschluss, Nierenbiopsie, 24-h-Blutdruckmessung, Chrom-EDTA-Clearance
<u>Kardiopulmonal</u>	Hochauflösende Computertomographie des Thorax, Langzeit-EKG, Lungenfunktionsdiagnostik mit Messung der DLCO, bronchoalveoläre Lavage, Bodyplethysmographie, (transösophageale) Echokardiographie, Myokardszintigraphie, Koronarangiographie, kardiales MRT
<u>Neurologisch</u>	EEG, MRT des Schädels, CT, Liquordiagnostik, transkranieller Doppler/Angiographie, neuropsychiatrische Untersuchung, Messung der Nervenleitgeschwindigkeit

<u>Sonstige</u>	Ophthalmologische Untersuchung/Fundoskopie, Gynäkologische Untersuchung
-----------------	---

Tabelle 6: Weiterführende Organdiagnostik des SLE (adaptiert nach (11,36))

Um eine objektive Einschätzung der Krankheitsaktivität gewährleisten zu können, wurden der „SLE Disease Activity Index“ (SLEDAI) und der „British Isles Lupus Assessment Group“-Index (BILAG) entwickelt. Diese beiden Messinstrumente wurden ursprünglich für den Einsatz bei erwachsenen Patientinnen und Patienten erarbeitet, eine Anerkennung für den Einsatz beim cSLE liegt ebenfalls vor. SLEDAI und BILAG unterstützen bei der Differenzierung zwischen milden bzw. moderaten und schweren Krankheitsverläufen und werden für die Auswahl der jeweiligen Behandlung herangezogen. (9)

3.2.6 Therapie

Das therapeutische Management hängt maßgeblich von den mitbetroffenen Organsystemen als auch der Schwere der jeweiligen Symptome ab, wobei eine Reduktion der Krankheitsaktivität mit verbundener Verbesserung der Lebensqualität, als auch eine Abwendung von persistierenden Gewebeschädigungen, angestrebt werden. (9) Die therapeutischen Maßnahmen werden anhand des Schweregrades der Erkrankung, vorhandener Organbeteiligungen sowie etwaiger bereits vorbestehender Therapien, ausgewählt. (9,13,18) Wobei die Immunsuppression den Hauptansatzpunkt der pharmakologischen Therapie des cSLE darstellt. (9,13) Da der Großteil der Immunsuppressiva allerdings nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen ist, erfolgt ihre Anwendung als Off-Label-Use. (18)

3.2.6.1 Hydroxychloroquin

Laut den Behandlungsempfehlungen der Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) - Initiative, sollten alle juvenilen SLE-Patientinnen und Patienten mit Hydroxychloroquin (HCQ) therapiert werden. (6) An Kindern und Jugendlichen wurden bisher zwar keine Therapiestudien hinsichtlich der Anwendung von Hydroxychloroquin durchgeführt, (6,9,11) in einem Systematischen Review, im Zuge dessen Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten analysiert worden sind, konnten allerdings erhöhte Remissionsraten, weniger Langzeitschäden als auch weniger Krankheitsschübe festgestellt werden. (6) Zudem scheint mit der Gabe von HCQ auch ein gewisser Schutz vor dem Auftreten von Thrombosen sowie vor dem Verlust von Knochenmasse zu bestehen. (13) Laut dem Review von Thorbinson et al. werden

üblicherweise 5-6,5 mg/kg Hydroxychloroquin pro Tag empfohlen, wobei eine Maximaldosis von 400mg täglich nicht überschritten werden sollte. (9) Auch die SHARE-Initiative spricht von einer Dosierung von bis zu 6 mg/kg täglich, da sich dieses Regime bereits bei der Anwendung bei juvenilen Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Arthritis als sicher herausgestellt hat. (6) Bei milden Verlaufsformen des cSLE dient Hydroxychloroquin als Monotherapie, die Substanz wird in der Regel gut vertragen und kann auch für die Erhaltungstherapie herangezogen werden. (9,18) Eine Kontraindikation für den Einsatz von Hydroxychloroquin bei cSLE stellt der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD) dar, der das Risiko des Auftretens einer Thrombopenie, Agranulozytose sowie aplastischen Anämie, erhöht. (9)

3.2.6.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide stellen, insbesondere in der akuten Phase der Erkrankung, eine wichtige Säule in der pharmakologischen Therapie des jSLE dar. Sie wirken sowohl auf die angeborene als auch auf die adaptive Immunantwort und führen zu einer schnellen Immunsuppression. (8,9,12,18) Mehr als 90% der Patientinnen und Patienten erhalten im Laufe ihrer cSLE-Erkrankung eine Pharmakotherapie mit Glukokortikoiden. (18) In Studien konnte zudem eine verbesserte Überlebenschancen, bei therapeutischem Einsatz von Steroiden, belegt werden. (8) Die Dosierung als auch die Dauer der Therapie hängt maßgeblich von den beteiligten Organsystemen als auch der bestehenden Krankheitsaktivität ab. (12,18) Allerdings muss aufgrund des breiten Spektrums an potentiellen Nebenwirkungen, die unter anderem das metabolische Syndrom, Hypertonie, Dysphorie, Nebenniereninsuffizienz, avaskuläre Knochennekrose, Katarakt, Glaukom sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit umfassen, der Einsatz von Glukokortikoiden zeitlich beschränkt werden. (8,12) Insbesondere bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten kann die Anfälligkeit für unerwünschte Wirkungen noch stärker ausgeprägt sein als bei Erwachsenen. (39) Deshalb besteht die Intention, beim cSLE stets die niedrigst mögliche Dosierung von Glukokortikoiden zur Kontrolle der Krankheitsaktivität zu wählen. (12) In einer Studie konnte zudem dargelegt werden, dass Kinder im Vergleich zu Jugendlichen höhere Steroid-Dosierungen (0,6mg/kg zu 0,2 mg/kg Prednison) benötigen. (13)

Die SHARE-Initiative empfiehlt eine zusätzliche Anwendung eines Medikaments aus der Gruppe der Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), wenn trotz guter Adhärenz seitens der Patientinnen und Patienten kein Absetzen von oralem Prednison, das im Zuge einer Kombinationstherapie mit HCQ eingesetzt wird, aufgrund der weiterbestehenden

Schwere der Erkrankung möglich ist. Eine weitere Indikation für den therapeutischen Ansatz eines DMARDS stellt eine Hämolyse mit gleichzeitig zu niedrigem Hb-Wert dar. Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat sowie, bei schweren Krankheitsfällen, Cyclophosphamid stehen aus der Gruppe der DMARDs therapeutisch zur Verfügung. (6)

3.2.6.3 Azathioprin

Bei Azathioprin (AZA) handelt es sich um eine Prodrug, die nach Aktivierung zu 6-Mercaptopurin umgewandelt wird und die DNA-Synthese als auch die Proliferation von Lymphozyten hemmt. (8,9) Azathioprin wird beim SLE vor allem bei Hepatitis, Myositis, Nephritis als auch zur Behandlung von Zytopenien und der Vaskulitis eingesetzt. (13,18) Typischerweise wird Azathioprin als steroid-sparendes Mittel verwendet und hat vor allem im Rahmen der Remissionserhaltung als auch bei milden sowie moderaten Krankheitsverläufen großen Stellenwert. (9,11,13) AZA gilt als Mittel der Wahl bei bestehender Schwangerschaft und hat sich auch zur Linderung von Arthritiden als auch Serositiden als effektiv erwiesen. (17) Die üblichen Dosierungen werden je nach Publikation mit 0,5-2,5mg/kg/Tag angegeben. (11,13) Vor Einleitung einer Therapie kann eine genetische Testung hinsichtlich der Thiopurin-S-Methyltransferase-Aktivität (TPMT) erfolgen. (9,11) Im Falle einer nicht vorhandenen Aktivität besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Myelosuppression, weshalb dann vom therapeutischen Einsatz abgesehen werden sollte. (9)

3.2.6.4 Methotrexat

Durch Hemmung der Purinsynthese als auch der Adenosin-Deaminase-Aktivität wirkt Methotrexat (MTX) hemmend auf die Lymphozytenproliferation als auch auf die Zytokinproduktion und hat somit immunmodulatorische als auch antiinflammatorische Effekte. (8,9) Die Gabe von MTX erfolgt einmal wöchentlich, entweder oral oder parenteral. Begonnen wird mit einer Dosierung von 10-15 mg/m², die im weiteren Verlauf auf maximal 20 mg/m² gesteigert werden. (9,11) Anwendung findet Methotrexat vor allem in der Behandlung von muskuloskelettalen und mukokutanen Manifestationen, die therapierefraktär gegenüber Hydroxychloroquin als auch NSAR sind. (9) Insbesondere bei alleiniger Manifestation einer persistierenden Arthritis zeigt MTX gute Wirksamkeit. (18) Übelkeit, Erbrechen, pulmonale Schäden als auch Hepatotoxizität zählen zu den therapieassoziierten Nebenwirkungen, wobei die Gabe von Folsäure (1mg/Tag – 48 Stunden nach MTX) zu einer Linderung der gastrointestinalen Symptome beitragen kann. (8,9,11)

3.2.6.5 Cyclophosphamid

Bei Cyclophosphamid (CYC) handelt es sich um eine alkylierende Substanz, die sehr stark immunsupprimierend wirkt und vor allem bei schweren Organbeteiligungen, die einer schnellen therapeutischen Intervention bedürfen, eingesetzt wird. (9,12) CYC gilt, neben Mycophenolat Mofetil, als das Mittel der Wahl zur Behandlung der Lupus-Nephritis sowie schwerer neurologischer Manifestationen. (12,13,17-19) Allerdings ist der therapeutische Einsatz mit einem breiten Spektrum an mitunter gravierenden Nebenwirkungen vergesellschaftet. Diese umfassen neben Übelkeit auch schwere Infektionen, die Entwicklung einer hämorrhagischen Zystitis, Knochenmarksuppression, Alopezie, Amenorrhoe sowie Infertilität. (13) Weiters besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von malignen Tumoren, insbesondere von Blasenkarzinomen. (12) Da bei einer peroralen Gabe eine höhere Toxizität besteht, sollte stattdessen eine intravenöse Pulstherapie mit forciertem Wässern erfolgen. (11) Bei schwerer Ausprägung von neuropsychiatrischem LE erwies sich die intravenöse Pulstherapie mit CYC effektiver als die Gabe von intravenösem Methylprednisolon. (19) Eine Langzeit-Therapie mit Cyclophosphamid sollte beim cSLE aufgrund des Nebenwirkungsprofils vermieden werden, stattdessen stehen Azathioprin sowie MMF zur therapeutischen Remissionserhaltung zur Verfügung. (11)

3.2.6.6 Mycophenolat Mofetil

Mycophenolat Mofetil (MMF) hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, welches für die Proliferation der T- als auch B-Lymphozyten essentiell ist, und wirkt daher zytostatisch. (9,12) Wie bereits erwähnt, dient MMF hauptsächlich zur Remissionsinduktion bei vorliegender Lupusnephritis als auch zur Erhaltungstherapie anderer schwerer Organmanifestationen. Bei kutanen Manifestationen kann MMF als Steroid-sparende Substanz eingesetzt werden. (12,13,18) Milde gastrointestinale Beschwerden, Zytopenie als auch Teratogenität, stellen potentielle Nebenwirkungen von MMF dar. (12)

3.2.6.7 Weitere therapeutische Möglichkeiten

Bei allen SLE-Patientinnen und Patienten sollte ein konsequenter UV-Schutz, unter anderem durch Tragen lichtundurchlässiger Kleidung sowie Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor (> 30) erfolgen. (11,13,17,27) Topisches Tacrolimus als auch Glukokortikoide stellen bei rezidivierendem Auftreten kutaner Symptome therapeutische Optionen dar. (11,13) Methotrexat hat sich bei Erwachsenen, insbesondere bei anhaltenden kutanen Manifestationen und gleichzeitigem Vorliegen einer Arthritis, als wirksame

Alternative herausgestellt. (13) In den 2017 veröffentlichten Richtlinien der Europäischen Akademie für Dermatologie und Venerologie hinsichtlich der Behandlung des kutanen Lupus sprechen sich Experten für einen Stufentherapie beginnend mit topischen Glukokortikoiden sowie Malariamedikamenten aus. Weiters stehen MTX sowie MMF zur Verfügung, eine längerfristige Anwendung von topischen als auch systemischen Steroiden sollte vermieden werden. (22)

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) wie Naproxen, Ibuprofen, sowie Indomethacin wirken sich bei vorliegenden Arthritiden positiv hinsichtlich Schwellung, Erguss als auch funktionellen Einschränkungen aus. (11,17,19) NSAR werden oftmals als alleinige Therapie bei Arthritis eingesetzt und führen in der Regel rasch zu einer Beschwerdebesserung. Bei Fieber kann die antipyretische Wirkung der NSAR genutzt werden, auch bei milder Ausprägung einer Serositis können diese gut wirksam sein. (11)

Aufgrund des Umstandes, dass eine Interaktion zwischen B- und T-Lymphozyten pathogenetisch eine Rolle beim SLE spielen, wurden B-Zell-gerichtete Therapiestrategien als zusätzlicher Ansatz in die Behandlung aufgenommen. (8) Der monoklonale CD-20-Antikörper Rituximab führt zu einer B-Zell-Depletion, wobei Plasmazellen nicht betroffen sind. (8,11) Insbesondere bei Therapierefraktärität hinsichtlich Cyclophosphamid als auch MMF haben sich Anti-CD-20-Antikörper als gute Alternative erwiesen, und scheinen beim Großteil der Manifestationen des SLE wirksam zu sein. (13) Rituximab (RTX) hat sich in Studien, in denen auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen waren, insbesondere bei behandlungsrefraktärer Lupusnephritis als wirksam gezeigt. Zudem konnte eine Reduktion der Entzündungsschübe sowie ein Steroid-sparender Effekt bei therapeutischem Einsatz von RTX beobachtet werden. (8) Die SHARE-Initiative empfiehlt eine Dosierung von $750\text{mg}/\text{m}^2$ Dosis (bis max. $1\text{g}/\text{Tag}$) am ersten sowie 15. Behandlungstag bzw. alternativ eine wöchentliche Gabe von $375\text{mg}/\text{m}^2$ Dosis für 4 Wochen. (6)

Belimumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, zielt darauf ab, die Aktivierung der B-Lymphozyten zu verhindern. Dies geschieht mittels Blockade der Zytokine B-Lymphozyten-Stimulator (BLyS) als auch den B-Zell-aktivierenden Faktor (BAFF). (8,11) Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen besteht bisher keine Zulassung, bei Erwachsenen hingegen wurde Belimumab für die Anwendung beim SLE, mit Ausnahme bei Vorliegen einer ZNS-Mitbeteiligung sowie einer aktiven Nephritis, zugelassen. Belimumab

führt zu einer partiellen B-Zell-Depletion als auch zu einer Senkung der Autoantikörper-Titer. (8)

Bei der Therapie der Lupusnephritis ist neben der bereits erläuterten immunsuppressiven Pharmakotherapie auch eine salzarme Kost, Flüssigkeitsretention sowie eine engmaschige Kontrolle von Blutdruck sowie etwaig vorliegender peripherer Ödeme als auch eine antihypertensive Therapie essentiell. (18) Zur Beherrschung neuropsychiatrischer Symptome stehen Antikonvulsiva, Antidepressiva, Antipsychotika bzw. eine Antikoagulation nach stattgehabtem Insult, zur Verfügung. (18,19) Laut den Empfehlungen der SHARE-Initiative stellt allerdings das Auftreten eines isolierten epileptischen Anfalls, ohne Nachweis einer epileptischen Aktivität im EEG, keine Indikation für die Initiierung einer antikonvulsiven Therapie dar. (6) Die Plasmapherese als auch eine autologe Stammzelltransplantation können bei schweren Ausprägungen des cSLE in Betracht gezogen werden. (11)

3.2.7 Prognose

Die Prognose des juvenilen SLE hat sich im Laufe der letzten Jahre deutlich verbessert. (4,11,13) Noch Mitte des letzten Jahrhunderts wurden Daten veröffentlicht, in denen die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 17,5-69% angegeben wurde. (4) Dieses Bild hat sich deutlich verändert, so wird die derzeit vorliegende 10-Jahres-Überlebensrate, abhängig von der jeweiligen Publikation, mit mehr als 85% (13) bzw. mit rund 90% (4) angegeben. Verglichen mit Erwachsenen, kommt es bei Kindern und Jugendlichen allerdings häufiger zu schweren klinischen Verlaufsformen. (12,13) Insbesondere Organschädigungen als auch Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie führen zu einer erhöhten Morbidität als auch Mortalität beim cSLE. (12) Auch hinsichtlich des Vorliegens der Lupusnephritis hat sich die Prognose für die Betroffenen deutlich verbessert, so lag die 5-Jahres-Überlebensrate in den 1960er-Jahren bei nur 30-40%, heutzutage beträgt das 5-Jahres-Überleben auch bei vorliegender Nierenbeteiligung, rund 90%. (13) Infektionen als auch krankheitsassoziierte Komplikationen sind in der Frühphase der Erkrankung vorrangig ursächlich für Todesfälle. Im späteren Verlauf führen vor allem Nierenversagen, kardiovaskuläre Manifestationen als auch schwere Schübe zum Tod. (13)

3.3 Neonataler Lupus erythematodes

3.3.1 Definition

Beim Neonatalen Lupus erythematodes handelt es sich um eine kongenitale Autoimmunerkrankung, die durch den transplazentaren Übertritt von mütterlichen Antikörpern, hauptsächlich gegen die Autoantigene A (anti-SSA/Ro) oder B (anti-SSB/La) des Sjögren Syndroms, verursacht wird. (40-42) Seltener können auch U1-RNP-Autoantikörper ursächlich sein. (41,42) Die Erkrankung kann sich in einem breiten klinischen Spektrum kutaner, kardialer sowie systemischer Manifestationen äußern. (41) Der Begriff neonataler Lupus kann allerdings als irreführend angesehen werden, denn die meisten Mütter als auch die betroffenen Neugeborenen sind nicht an einem Systemischen Lupus erythematodes erkrankt. Der Begriff hat sich allerdings etabliert, da ein gewisser Prozentsatz der Säuglinge im Zuge des NLE ein Exanthem entwickelt, das dem des subakuten kutanen Lupus erythematodes ähnelt. (43,44) Die Erstbeschreibung erfolgte 1954 seitens der Dermatologen McCuiston und Schoch. Sie berichteten über ein Neugeborenes mit kutanen Lupusläsionen, dessen Mutter später einen SLE entwickelte. Sie vermuteten, dass eine Übertragung eines ätiologischen Auslösers von der Mutter auf den Fötus stattgefunden haben könnte. (44)

3.3.2 Epidemiologie

In den USA tritt der NLE bei einer von 20 000 Lebendgeburten auf. (41) Die Inzidenz des NLE bei Neugeborenen, deren Mütter serologische Autoantikörper aufweisen, liegt bei etwa 2%. (11,40,42,44) In nachfolgenden Schwangerschaften liegt die Rezidivrate bei ca. 20%. (40) In der Vergangenheit wurde von einer erhöhten Inzidenz des NLE bei weiblichen Neugeborenen ausgegangen, neuere Daten legen jedoch nahe, dass männliche und weibliche Neugeborene gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sind. (40) Je nach Publikation weisen zwischen 25-60% (42) bzw. 40-60% (41) der Mütter, bei deren Kindern ein NLE diagnostiziert worden ist, keinerlei Symptome auf. Die übrigen leiden entweder an SLE, Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis, MCTD oder an einer undifferenzierten Autoimmunerkrankung. (41,42) Ein Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen des Vaters konnte nicht festgestellt werden. (41)

3.3.3 Pathogenese

Bis dato existieren zwei Hypothesen, die zu erklären versuchen, durch welche Vorgänge die Autoantigene A (anti-SSA/Ro) oder B (anti-SSB/La) des Sjögren-Syndroms den kongenitalen Herzblock hervorrufen. (40,45) Die erste Hypothese geht davon aus, dass intrazellulär gelegene Antigene an die Oberfläche von Kardiomyozyten gelangen, die im Zuge des natürlichen Remodelling-Prozesses zugrunde gehen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Antigene anschließend durch im Blut zirkulierende mütterliche Autoantikörper gebunden werden und es zur Formation pathogener Komplexe aus den apoptotischen Zellen und den Antikörpern kommt, die proinflammatorisch und profibrotische Wirkung aufweisen. (45) Diese Vorgänge finden zwischen der 18. und 26. Schwangerschaftswoche statt und führen zu einer Fibrose des AV-Knotens. (40) Die zweite Hypothese fußt auf molekularer Mimikry, wobei eine Kreuzreaktion von Antikörpern mit L-Typ-Kalziumkanälen vermutet wird, die in weiterer Folge zu einem Ungleichgewicht der Calciumhomöostase führen. (40,45) Jedoch müssen noch andere Faktoren, die wahrscheinlich vom Fötus Ausgang nehmen, eine Rolle in der Pathogenese des NLE spielen, denn die Mehrzahl der Kinder entwickelt keinen kongenitalen Herzblock. (40)

3.3.4 Klinische Symptome

Am häufigsten kommt es im Zuge des NLE zu kutanen Manifestationen sowie zum Auftreten eines kongenitalen Herzblocks. Hepatobiliäre und hämatologische Manifestationen sowie Symptome des ZNS sind deutlich seltener. (42)

3.3.4.1 Kutan

Namensgebend als auch charakterisierend für den NLE sind kutane Läsionen, die jenen ähneln, die bei Kindern und Jugendlichen im Zuge einer SLE-Erkrankung auftreten. (40,43,44) Die Hauterscheinungen manifestieren sich meist wenige Wochen postnatal, können aber auch bereits zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden sein. (41,44) In rund 80% sind die kutanen Läsionen jedoch bei der Geburt noch nicht vorhanden und bei weniger als 20% der Säuglinge treten sie im Laufe des ersten Lebensmonats auf. (40) Am häufigsten manifestieren sich die Läsionen zwischen dem zweiten und dritten Lebensmonat. (43)

Die charakteristischen kutanen Läsionen des NLE präsentieren sich erythematös und schuppig und sind somit dem subakuten kutanen Lupus erythematodes ähnlich. (43,44) Die Hautmanifestationen sind typischerweise im Gesicht oder auf der Kopfhaut zu finden,

können sich aber auch über den gesamten Körper erstrecken. Charakteristisch kann bei vielen Kindern ein konfluierendes Erythem periorbital beobachtet werden, oftmals wird dann von „Waschbär“- oder „Eulenaugen“ gesprochen. (40,41,43,44)



Abbildung 5: Erythem des NLE mit charakteristischer periorbitaler Prädisposition (46)

Meist ist das Erythem elliptisch oder ringförmig geformt, selten können auch papulöse oder Plaque-ähnliche Läsionen beobachtet werden. Die typischerweise rund einen Zentimeter messenden Einzelläsionen können zu größeren, erythematösen Arealen konfluieren. Bei besonders schwer betroffenen Säuglingen konnte zudem eine Blasen- und Krustenbildung festgestellt werden. (40) Eine Photosensitivität kann beim Großteil der betroffenen Säuglinge beobachtet werden. Eine Exposition gegenüber Sonnenlicht wird in kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten als auch der Exazerbation des Exanthems gebracht. So treten die Hauterscheinungen bevorzugt in jenen Regionen des Körpers auf, die primär dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. (40,43,44)

Simultan mit der Elimination der mütterlichen Antikörper aus dem kindlichen Kreislauf, kommt es auch zu einem Verschwinden der Hautläsionen. (41) Dies geschieht gewöhnlich spontan innerhalb weniger Wochen bis Monate, ohne Residuen zurückzulassen. (11,43,44) In 80% der Fälle sind die typischen Hautmanifestationen innerhalb von acht Monaten gänzlich verschwunden. (40) In wenigen Fällen konnten bleibende Teleangiektasien beobachtet werden. (44) Insbesondere bei asymptomatischen Müttern kann es vorkommen, dass die charakteristischen Hautmanifestationen des NLE missinterpretiert und für Infektionen, Geburtstraumen oder Ekzeme gehalten werden. (40)



Abbildung 6: Ringförmig erythematöse Hautläsionen bei Kindern mit NLE (40)

3.3.4.2 Kardial

Der kongenitale Herzblock (congenital heart block = CHB) stellt die charakteristische kardiale Manifestation des NLE dar. (11,40,41) Bei rund 15-30% der Säuglinge mit NLE kommt es zur Entwicklung dieses potentiell lebensbedrohlichen Symptoms. (41) Die Neugeborenen können AV-Blöcke Grad I – III aufweisen, (11,40,41) wobei der AV-Block dritten Grades (= kompletter kongenitaler Herzblock; complete congenital heart block = CCHB) am häufigsten auftritt. (44) Es handelt sich dabei um die schwerste Manifestation des NLE, mit einhergehender hoher Morbidität als auch Mortalität. (40,43) Die durchschnittliche ventrikuläre Frequenz liegt in der Regel dabei je nach Publikation zwischen 30 und 80 (43) bzw. 40 und 80 (40) Schlägen pro Minute. Je niedriger die Frequenz im Ventrikel, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Hydrops fetalis sowie von neonatalem Herzversagen. Eine niedrige Frequenz ist auch mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet. (43) Bei Auftreten eines kongenitalen Herzblocks bei strukturell normalem Herzen, ist zu 80% eine zugrundeliegende NLE-Erkrankung ursächlich. Somit stellt der NLE die häufigste Ursache für die Entstehung eines kongenitalen Herzblocks dar. (40,44)

Gewöhnlich entwickelt sich der kongenitale Herzblock zwischen der 18. und 24. Schwangerschaftswoche und wird in dieser Zeit gehäuft per Ultraschall nachgewiesen. (41,43) Dieser Zeitraum ist dadurch zu erklären, dass der transplazentare Übertritt mütterlicher Antikörper nicht vor dem dritten Schwangerschaftsmonat beginnt und das kardiale Reizleitungssystem erst mit rund 22 Wochen vollständig entwickelt ist. (43) Nach der 30. Schwangerschaftswoche ist das Neuaufreten eines AV-Blocks äußerst

ungewöhnlich. (40) Der Vorgang, im Zuge dessen sich ein bisher normaler Sinusrhythmus bis hin zu einem irreversiblen AV-Block Grad III wandeln kann, geschieht sehr rasch, meist binnen einer Woche. (40,43) Noch in utero gegen Ende der Schwangerschaft oder im Zuge der Untersuchung des Neugeborenen nach der Geburt, kann sich ein zweit- oder drittgradiger kongenitaler Herzblock in Form von Bradykardien äußern. (11,40,41) Der CHB ist oftmals auch mit dem Auftreten einer endokardialen Fibroelastose sowie in rund 4-8% (43) bzw. 5-10% (40) mit einer Kardiomyopathie assoziiert. (40,41,43) Die Kardiomyopathie manifestiert sich meist schon vor der Geburt, jedoch wurden auch Fälle mit einer Entwicklung im späteren Säuglingsalter beobachtet. (44)

Von Heilungen der dilatativen Kardiomyopathien gibt es nur wenige Berichte, die meisten Kinder benötigen eine Herztransplantation oder versterben an Herzversagen. (43) Eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz stellt die häufigste Ursache intrauterinen Fruchttods beim kongenitalen Herzblock dar. (43) In seltenen Fällen kommt es zudem zur Entwicklung einer Myo- oder Perikarditis, die sich in weiterer Folge auch durch Auftreten von Bradykardien äußern können. (41) Des Weiteren konnte bei einigen Säuglingen mit NLE QT-Zeit-Verlängerungen festgestellt werden. (40,43)

3.3.4.3 Hämatologisch und Hepatobiliär

Bei rund 20% der betroffenen Kinder kommt es während des Krankheitsverlaufes zu einer Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und in sehr seltenen Fällen zu einer aplastischen Anämie. (40,41,43) Diese hämatologischen Veränderungen treten in der Regel in der zweiten Lebenswoche auf und verschwinden meist bis zum Ende des zweiten Lebensmonats. Die betroffenen Säuglinge weisen meist keinerlei Symptome auf, in seltenen Fällen äußert sich eine bestehende Thrombopenie in Form von Petechien. (41) Asymptomatische Erhöhungen von AST und ALT sowie eine konjugierte Hyperbilirubinämie können hinweisend auf eine hepatobiliäre Beteiligung sein. (41,43) Eine leichte Hepatomegalie, seltener eine Splenomegalie sowie Cholestasen können zudem auftreten. (40,41) Bei schweren Ausprägungen kann es bis zu Leberversagen kommen. (41) Sowohl die hämatologischen als auch die hepatobiliären Veränderungen treten in der Regel nur vorübergehend und nur in Ausnahmefällen isoliert auf. Meist ist das Auftreten mit kardialen oder kutanen Symptomen verbunden. (40)

3.3.4.4 Neurologisch

Wenn auch sehr selten, entwickeln manche an NLE erkrankten Kinder eine Makrocephalie mit oder ohne assoziierten Hydrocephalus. (40,41,43) Es wird davon ausgegangen, dass es sich auch hierbei nur um vorübergehende Veränderungen handelt, die nach der Elimination der mütterlichen Antikörper aus dem kindlichen Organismus auch wieder verschwinden. (40)

3.3.5 Diagnostik

Sowohl bei den Säuglingen als auch bei den Müttern sollte bei Verdacht auf NLE ein Screening hinsichtlich des Vorliegens von ANA, anti-ds-DNA-, anti-Ro/SSA-, anti-La/SSB- und anti-U1-Antikörpern erfolgen. (41) Bei schwangeren Frauen, bei denen Autoantikörper gegen Autoantigene des Sjögrens-Syndrom Typ A oder B nachgewiesen wurden, wird grundsätzlich von einer Risikoschwangerschaft ausgegangen. Ab der 16. Schwangerschaftswoche werden regelmäßige fetale echokardiographische Untersuchungen empfohlen, um möglichst frühzeitig potentiell auftretende Arrhythmien zu detektieren. (40) Eine Diagnosestellung des NLE erfolgt, wenn bei der Mutter der Nachweis von Anti-SSA- oder Anti-SSB-Antikörpern gelingt, und der Fötus bzw. das Neugeborene eines der unten aufgelisteten Symptome aufweist. (40)

<u>Diagnostische Kriterien des Neonatalen Lupus erythematoses</u>
<u>Mutter:</u> <ul style="list-style-type: none">• Nachweis von Anti-SSA- oder Anti-SSB-Autoantikörpern
<u>Fötus bzw. Neugeborenes:</u> <p>Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden Manifestationen, ohne dass diese anderweitig erklärbar sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Atrioventrikulärer Herzblock• Charakteristische Hauterscheinungen (makuläres ringförmiges oder elliptisches Erythem)• Hepatobiliäre Manifestationen: Erhöhung von AST/ALT, Cholestase, Hepatomegalie oder Splenomegalie• Hämatologische Manifestationen: Anämie, Neutropenie, Thrombopenie

Tabelle 7: Diagnostische Kriterien des NLE (adaptiert nach (40))

Eine histologische Untersuchung ist in den meisten Fällen nicht erforderlich. (40) Falls allerdings keine eindeutige Diagnosestellung möglich ist, kann eine Hautbiopsie in Betracht gezogen werden. (41) Typischerweise kann eine Grenzflächendermatitis mit granulären Ablagerungen von Immunglobulin G im Bereich der dermoepidermalen Junktionszone nachgewiesen werden. (40,41)

3.3.6 Therapie

Grundsätzlich besteht Konsens, dass die Behandlung von Säuglingen mit NLE in einer Klinik, mit verschiedenen pädiatrischen Subspezialisten, erfolgen sollte. Da die kutanen, hämatologischen, hepatobiliären und neurologischen Manifestationen in der Regel selbstlimitierend sind, erfolgt in den meisten Fällen eine Observanz, spezielle therapeutische Maßnahmen sind nicht erforderlich. (40) Aufgrund der Photosensitivität sollte eine Exposition zu Sonnenlicht vermieden und dementsprechende Schutzmaßnahmen in Form von Sonnenschutzmitteln und Kleidung getroffen werden. (11,40,41) In gewissen Fällen können topische Glukokortikoide in niedriger Dosierung indiziert sein. (11,40) Eine Lasertherapie kann bei residualen Teleangiektasien erwogen werden. (41) Wenn möglich, sollte eine systemische Steroid-Therapie im Zuge der Behandlung des NLE vermieden werden. (11,41) Bei symptomatischer Anämie oder Thrombozytopenie können entsprechende Transfusionen in Erwägung gezogen werden. (40) Durch den Umstand, dass pathophysiologisch von einer beteiligten Entzündungsreaktion im Rahmen der kardialen Schädigung ausgegangen wird, wurden Glukokortikoide sowohl im Rahmen der Prävention als auch Behandlung des NLE in Erwägung gezogen. (45)

In gewissen Fällen konnten positive Effekte hinsichtlich der Reversion von erst- und zweitgradigen AV-Blöcken festgestellt werden. (11,45) So kann beispielsweise bei intrauteriner Feststellung eines fetalen AV-Blocks Grad I oder II, eine mütterliche Therapie mit Dexamethason erwogen werden. (11) Dexamethason oder Bethametason sollten aufgrund der Tatsache, dass sie seitens plazentarer Enzyme nicht inaktiviert werden, Prednison oder Prednisolon vorgezogen werden (44) Hinsichtlich des Nutzens von Glukokortikoiden liegt allerdings eine durchaus widersprüchliche Datenlage vor. (40,45) Bei den meisten Feten besteht eine gute Toleranz der langsamen ventrikulären Frequenzen in utero, falls allerdings Zeichen eines Hydrops fetalis oder einer intrauteriner Stressbelastung auftreten, können eine frühzeitige Entbindung und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen indiziert sein. (40)

Bei Kindern mit CCHB wird insbesondere in den ersten Lebensmonaten eine Schrittmacherimplantation nur bei klinischer Indikation in Betracht gezogen. (11,43) Später erfolgen auch prophylaktische Implantationen bei asymptomatischen Patienten, um unvorhersehbare Adam-Stokes-Anfälle zu vermeiden. (43) Wenn es bei einem Geschwisterkind zum Auftreten eines NLE mit kardialen Symptomen gekommen war, legen rezente Studien nahe, dass der Einsatz von Hydroxychloroquin das Risiko einer Entwicklung eines kardialen NLE beim Fötus einer nachfolgenden Schwangerschaft, verringern kann. Hydroxychloroquin hat keine fetotoxische Wirkung und kann problemlos auch während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Seitens der Experten wird eine tägliche orale Einnahme von 400mg, mit Start der Therapie zwischen der 6. und 10. Schwangerschaftswoche, empfohlen. (40) Wichtig ist zudem auch zu erwähnen, dass kein Zusammenhang zwischen Stillen und dem Auftreten eines NLE besteht. Müttern sollte folglich nicht vom Stillen ihrer Kinder abgeraten werden. (40)

3.3.7 Prognose

Mit der Elimination maternalen Antikörper aus dem kindlichen Kreislauf, nimmt der NLE einen selbstlimitierenden Verlauf, (11) wobei kardiale Symptome die einzigen sind, die trotz des Abbaus der Antikörper persistieren. (42) Die Prognose der betroffenen Kinder hängt maßgeblich von der Mitbeteiligung der jeweiligen Organsysteme ab. (41) So geht das Vorliegen ausschließlich kutaner Manifestationen mit einer exzellenten Prognose der Säuglinge einher. Im Zuge der kutanen Form des NLE besteht allerdings ein 6-10-fach erhöhtes Risiko dafür, dass ein nachfolgendes Geschwisterkind einen kardialen NLE entwickelt. (41) Bei Auftreten eines CCHB im Rahmen des NLEs handelt es sich um eine äußerst schwerwiegende Erkrankung. (40,43) Die Sterblichkeit im Mutterleib und in den ersten drei Lebensmonaten beträgt bis zu 30%. (43) Insbesondere das gleichzeitige Vorliegen eines kongenitalen Herzblocks und einer Kardiomyopathie ist mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet. (41) Hinsichtlich der Daten, wie viele Kinder mit einem Herzschrittmacher versorgt werden, liegen unterschiedliche Aussagen vor. So sprechen Vanoni et al. in ihrem Review von mehr als 90%, (40) Brucato et al. allerdings nur von rund 60-70%. (43) Die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens eines kongenitalen Herzblocks liegt bei rund 15-20%. (43) Schätzungen zufolge entwickeln zudem weniger als 5% der an NLE erkrankten Kinder im weiteren Verlauf, im Jugend- oder im frühen Erwachsenenalter, einen Systemischen Lupus erythematodes. (40)

3.4 Medikamenteninduzierter Lupus erythematodes

Gewisse Medikamente können zum Auftreten des sogenannten medikamenteninduzierten Lupus erythematodes, auch als DIL = „drug induced lupus“ bezeichnet, führen. Dieser äußert sich mit identischen Symptomen wie der SLE, wobei sich der Verlauf in der Regel milder als beim SLE gestaltet. (11,47,48) Typischerweise tritt der medikamentenassoziierte Lupus allerdings bei älteren Patientinnen und Patienten auf und nicht im Kindes- und Jugendalter. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei 59 Jahren. (47,48) Die Erkrankung kann Wochen bis hin zu Jahren nach Beginn der Therapie mit dem jeweiligen Medikament auftreten. (47) Wie beim SLE kann es zu einer breiten Vielfalt an möglichen Symptomen kommen, eine Beteiligung des ZNS, hämatologische Anomalien sowie eine schwere Nierenbeteiligung sind allerdings selten. (11,48) Verschiedenen Berichten zufolge, können auch ausschließlich kutane Formen wie der SCLE und der diskoide Lupus durch Medikamente hervorgerufen werden. (48) Die zugrundeliegenden Mechanismen für die Entstehung des medikamenteninduzierten LE können je nach Medikament variieren. (47) Die genauen pathogenetischen Vorgänge, anhand deren erklärt werden kann, wie Medikamente zu Autoimmunität führen, sind bis dato noch nicht weitreichend ergründet. (11,48) Man geht allerdings davon aus, dass bestimmte Medikamente zu Autoreaktivität führen, indem sie Einfluss auf die Genexpression in Immunzellen haben. (11) Bei Erwachsenen fungieren insbesondere Procainamid, Hydralazin, Chinidin und vor allem TNF- α -Inhibitoren als auslösende Pharmaka des medikamenteninduzierten LE. (48) In der nachfolgenden Tabelle sind Medikamente aufgelistet, die in der Pädiatrie Anwendung finden und als Auslöser eines DIL fungieren können.

<u>Mögliche auslösende Medikamente in der Pädiatrie:</u>
• <u>Antikonvulsiva:</u> Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Ethosuximid
• <u>Antibiotika:</u> Isoniazid, Tetrazyklin
• <u>Antihypertensiva:</u> Clonidin, Captopril
• <u>Antihistaminika:</u> Cimetidin, Promethazin
• <u>Nicht-steroidale Antirheumatika:</u> Diclofenac, Ibuprofen
• <u>Biologika:</u> Infliximab, Etanercept, Interferon
• <u>Weitere:</u> Orale Kontrazeptiva, Spironolacton, Chlorpromazin, Mesalazin, Sulfasalazin

Tabelle 8: Mögliche auslösende Pharmaka des medikamenteninduzierten LE in der Pädiatrie (adaptiert nach

(11,47))

Für die Diagnosestellung des medikamenteninduzierten LE muss ein zeitlicher Zusammenhang mit der Einnahme des jeweiligen Medikaments und dem Auftreten der Symptome hergestellt werden. Zudem darf für die Diagnosestellung keine Lupus-Erkrankung vorbestehen. (47) Typisch ist überdies der Nachweis von Anti-Histon-Antikörpern. (11) Die wesentliche Therapie besteht im Absetzen der jeweiligen auslösenden Pharmaka. (11,47,48) Üblicherweise kommt es dann innerhalb von 2-3 Monaten zu einer Rückbildung der bestehenden Symptomatik. (47) Ansonsten kommen therapeutisch für die Behandlung der jeweiligen Symptome die gleichen Medikamente in Frage, die auch bei der Therapie des SLE zum Einsatz kommen. Steroide in niedriger Dosierung sowie NSAR sind jedoch meist therapeutisch ausreichend. (11)

3.5 Juvenile Systemische Sklerodermie

3.5.1 Definition

Bei der juvenilen systemischen Sklerodermie (jSSc), die auch als juvenile systemische Sklerose bezeichnet wird, handelt es sich um eine seltene, potentiell tödlich verlaufende Autoimmunerkrankung, die sich primär am Bindegewebe manifestiert und durch eine Fibrose sowie Anreicherung von Kollagen im Bereich der Haut und innerer Organsysteme gekennzeichnet ist. (1,2,49-51) Übersetzt bedeutet der Begriff „scleroderma“ „harte Haut“. (52,53) Die kutane Beteiligung stellt auch eines der Hauptsymptome der jSSc dar. (53) Im Bereich der pädiatrischen Rheumatologie stellt die jSSc eines der schwersten Krankheitsbilder dar. (53) Insbesondere schnell fortschreitende Verlaufsformen der Erkrankung können zu Organversagen, schweren Behinderungen und schlussendlich auch zum Tod der Betroffenen führen. (54)

Im Jahr 2006 wurde von einer Gruppe pädiatrischer Rheumatologen an der Universität Padua eine Studie über die jSSc veröffentlicht sowie die Padua International Datenbank erstellt. (51,53) Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von 153 Patientinnen und Patienten mit juveniler SSc aus insgesamt 55 pädiatrischen rheumatologischen Zentren aus Europa, Nord- und Südamerika sowie Asien miteinbezogen. (51) Erst seit Bestehen der Datenbank ist die Möglichkeit gegeben, klinische Daten von Kindern und Jugendlichen mit SSc zu vergleichen als auch Erkenntnisse hinsichtlich des Langzeitprognose zu gewinnen. (53)

3.5.2 Epidemiologie

Ein Erkrankungsbeginn der Systemischen Sklerose im Kindesalter ist sehr selten. Schätzungen zufolge erkranken rund 3% der Sklerodermie-Patientinnen und Patienten in der Kindheit. (55) Herrick et al. untersuchten im Zeitraum von Juli 2005 bis Juli 2007 Kinder und Jugendliche jünger als 16 Jahre aus Großbritannien und Irland mit abnormen Hautverdickungen. Aus dieser Studie ergab sich eine jährliche Inzidenz der jSSc von 0,27 Fällen pro Million Kinder. (54-57) Bis zu einem Alter von 8 Jahren sind Mädchen und Jungen gleichermaßen betroffen, danach steigt das Verhältnis auf 3:1 zulasten des weiblichen Geschlechts an. (51,55)

3.5.3 Ätiopathogenese/Pathologie

Hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese der Systemischen Sklerose herrschen noch zahlreiche Unklarheiten. (50,55,58) Pathogenetisch spielen bei der SSc Dysfunktionen im Bereich des Endothels, des Immunsystems sowie der Fibroblasten eine Rolle, die in weiterer Folge in einer Fibrose der Haut und der inneren Organe resultieren. (52,55) Es wird angenommen, dass ein Antigen, dessen Ursprung bis dato nicht bekannt ist, bei Individuen mit vorliegender Prädisposition zu einer Aktivierung des Immunsystems führt. (52)

ANA sowie Sklerodermie-spezifische Autoantikörper liegen mit einer hohen Prävalenz bei der jSSc vor und können zur Abschätzung des klinischen Erscheinungsbildes sowie des Risikos für Organbeteiligungen herangezogen werden. So werden Anti-Topoisomerase-Antikörper (Scl-70) im Zuge des diffusen Subtyps der Erkrankung nachgewiesen und sind mit einer schnellen kutanen Progression sowie dem Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung vergesellschaftet. RNA-Polymerase III (POL3)-AK sind bei Erwachsenen mit einer schweren renalen Mitbeteiligung sowie Malignität assoziiert, bei Kindern treten diese Antikörper allerdings nur äußerst selten auf. Zudem konnte bisher kein Zusammenhang zwischen malignem Geschehen und der jSSc gefunden werden. (49)

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, treten Anti-Zentromer- sowie Anti-RNA-Polymerase-III-AK signifikant seltener bei der juvenilen Form, im Vergleich zu erwachsenen Patientinnen und Patienten, auf. Anti-Pm-Scl- sowie Anti-U1-RNP-Antikörper werden hingegen signifikant häufiger bei der juvenilen SSc nachgewiesen. (49)

<u>Vergleich der Autoantikörperprävalenzen zwischen der juvenilen und adulten Form der Systemischen Sklerose</u>		
<u>Antikörper</u>	<u>Juvenile SSc</u>	<u>Adulte SSc</u>
Antinukleäre Antikörper (ANA)	78-97 %	90-99%
Anti-Topoisomerase (Scl-70)-AK	20-46%	20-40%
Anti-Zentromer-AK (ACA)	2-15%	20-30%
Anti-U1-Ribonucleoprotein (U1-RNP)-AK	15-20%	5%
Anti-Polymyositis-Sklerodermie (PM-Scl)-AK	15%	5%
RNA-Polymerase III (POL 3)-AK	2-4%	10-30%

Table 9: Vergleich der Autoantikörperprävalenzen zwischen der juvenilen und adulten Form der Systemischen Sklerose (adaptiert nach (49))

Zudem besteht die Annahme, dass ein fetaler Mikrochimärismus, der eine chronische Entzündungsreaktion von Graft-versus-Host-Typ auslöst, als möglicher Trigger der Sklerodermie fungieren könnte (49,52,54,55) Mikrochimärismus kann unter anderem bei Kindern mit mütterlichen Zellen oder denen eines Zwillinges, bei Patientinnen und Patienten nach dem Erhalt von Blutprodukten oder bei Frauen mit bereits mehreren Schwangerschaften, auftreten. (55)

Überdies konnte im Rahmen von Studien eine gesteigerte Prävalenz des HLA-Allels DRB1*10 bei jSSc-Patientinnen und Patienten festgestellt werden. (49,55) In Kontrast zu erwachsenen Betroffenen, bei denen dieses Allel nicht vorkommt, kann es bei rund 10% der Kinder und Jugendlichen mit jSSc nachgewiesen werden. (49) Dies legt einerseits die wichtige Rolle der HLA-Klasse-II Region in der Pathogenese der Erkrankung nahe, (55) andererseits scheint das DRB1*10-Allel ein spezifisches Antigen für die juvenile SSc darzustellen. (49)

In Bezug auf die Pathologie finden sich bei der SSc neben Fibrosen auch entzündliche bzw. immunologische Veränderungen sowie Anomalien im Bereich des vaskulären Systems. Epidermal können gegebenenfalls reduzierte Rete-Leisten sowie eine Verdünnung festgestellt werden, allerdings ist die Epidermis in der Regel nicht bzw. nur minimal betroffen. Durch den fibrotischen Umbau nimmt die Dermis an Dicke zu und im Bereich des Bindegewebes kommt es zu Ablagerungen von Kollagen. Zudem kommt es zu einem Verlust Talg-produzierender- sowie ekkriner Drüsen. Im Bereich der Gefäße findet sich eine Rarefizierung der Kapillaren in der papillaren Dermis, sowie eine Dickenzunahme der

Intima als auch der Wände der Arteriolen. Vor allem in der Frühphase der Erkrankung können zudem Entzündungsinfiltrate histologisch nachgewiesen werden. (49)

3.5.4 Klinische Symptome

Bei der SSc können zwei verschiedene Subtypen unterschieden werden. Eine diffuse sowie eine limitierte Form. (2,52,59) Charakteristisch für die diffuse Form der SSc ist eine schnell fortschreitende kutane Verdickung, einhergehend mit einer frühen Mitbeteiligung der viszeralen Organe wie Herz, Lunge und Nieren. Die kutanen Manifestationen breiten sich im Zuge dieser Form auch proximal der Knie und Ellbogen aus. Bei der limitierten Form der Systemischen Sklerodermie kommt es typischerweise nur zu begrenzten und nicht progressiv verlaufenden Hautverdickungen, die auf die distalen Extremitäten begrenzt sind. Viszerale Symptome wie Malabsorption oder eine pulmonal arterielle Hypertonie werden charakteristisch erst im späteren Verlauf der Erkrankung manifest. (60) Eine spezielle Form der SSc stellt das CREST-Syndrom dar, das abgekürzt für Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie und Teleangiectasien steht. Dabei handelt es sich um eine Unterform der limitierten systemischen Sklerodermie. (2,52,59,60)

3.5.4.1 Kutan

Initial manifestiert sich die SSc typischerweise mit Auftreten eines Raynaud-Phänomens. (2,52,59) Bei rund 70% der Kinder und Jugendlichen stellt es das erste Symptom der jSSc dar, insgesamt kann bei rund 90% der Patientinnen und Patienten im Zuge der Erkrankung ein Raynaud-Phänomen beobachtet werden. (50,52) Das Raynaud-Phänomen stellte auch in der oben erwähnten Studie der Universität Padua aus dem Jahr 2006 das häufigste Symptom der jSSc dar. (51) Bei schweren Ausprägungen können sogenannte „Rattenbissnekrosen“ an den Fingerspitzen auftreten. Dabei handelt es sich um einen Gewebsuntergang mit zum Teil offenen Ulzerationen. (50,52,59)



Abbildung 7: Rattenbissnekrose (50)

Häufig geht das Raynaud-Phänomen mit einer nachfolgend auftretenden ödematösen diffusen Schwellung der Finger einher. (2,50,52) Diese Schwellung zieht meist eine eingeschränkte Bewegungsfreiheit der Finger nach sich, ist aber nicht mit Schmerzen verbunden. Die Ausbreitung der kutanen Manifestationen verläuft typischerweise von distal nach proximal, (50,52) und ist durch die charakteristische Abfolge von Ödemen, Induration und schließlich Atrophie, gekennzeichnet. (49,55) Die ödematösen Veränderungen der Haut können neben den distalen Extremitäten auch in anderen Bereichen des Körpers manifest werden. Im Zuge der anschließenden Indurationsphase verliert die Haut ihre Flexibilität und es kommt zu den, für die Sklerodermie typischen, kutanen Verdickungen. (60) Zudem wird die Haut sehr straff und ist an die subkutan gelegenen Strukturen gebunden. Insbesondere im Bereich der Finger wird dieses Phänomen besonders deutlich und als „Sklerodaktylie“ bezeichnet. (55) Im Gesicht führt die straffe Haut zur charakteristischen Amimie, im Bereich der Gelenke können Kontrakturen die Folge sein. (52) Weitere mögliche kutane Erscheinungen im Rahmen der jSSc stellen Veränderungen im Bereich der Kapillaren des Nagelfalzes, Teleangiectasien, sowie subkutane Kalzifikationen, insbesondere im Bereich der Ellbogen, Knie und MCP-Gelenke, dar. (55) Die diffuse Form der SSc ist durch eine rasche Ausweitung der kutanen Manifestationen gekennzeichnet, die nach rund 1-3 Jahren meist nicht weiter fortschreitet. (52) Ausgelöst durch rekurrende Ischämien, kann es zudem an den Fingerspitzen zu Gewebsverlust mit Ulzerationen und Gangrän, kommen. (52,55)

3.5.4.2 Muskuloskelettal

Eine muskuloskelettale Beteiligung äußert sich typischerweise bereits zu Beginn oder in der Frühphase der Erkrankung und kann bei rund einem Drittel der Patientinnen und Patienten beobachtet werden. (49,53,55) Verglichen mit der adulten Form der SSc, kommt es im Kindes- und Jugendalter häufiger zum Auftreten muskuloskelettaler Manifestationen. (60) So stellen Arthralgien, Arthritis sowie eine Morgensteifigkeit oftmals die ersten Anzeichen der Erkrankung dar. (55) Charakteristisch für die SSc ist auch das, für die Kinder und Jugendlichen spürbare oder in gewissen Fällen sogar hörbare, sogenannte „Sehnenreiben“, das durch eine Fibrosierung der Sehnencheiden hervorgerufen wird. (50,52) Weitere mögliche Manifestationen der jSSc sind Kontrakturen, die durch kutane Fibrosen, Verkalkungen in der Subkutis oder einer Tenosynovitis verursacht werden, sowie Myopathien. (52) Diese Myopathien äußern sich charakteristisch durch eine symmetrische proximale Schwäche, wobei hauptsächlich die Muskulatur des Oberarms sowie die des Schultergürtels betroffen ist. Myositiden können sich ebenso im Rahmen der jSSc

manifestieren. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, die an der diffusen Form leiden und eine Myositis aufweisen, besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer schwerwiegenden kardialen Mitbeteiligung, die sich unter anderem in einer dilatativen Kardiomyopathie sowie einer verminderten myokardialen Perfusion äußern kann. (60)

3.5.4.3 Gastrointestinal

Hinsichtlich der Mitbeteiligung des Gastrointestinaltrakts liegt eine sehr unterschiedliche Datenlage vor. Abhängig von der Publikation können bei rund einem Drittel (55), bei 42-74% (49) bzw. bei bis zu 91% (53) der Kinder und Jugendlichen, im Rahmen der jSSc gastrointestinale Symptome beobachtet werden. Ösophagusmotilitätsstörungen mit konsekutivem gastroösophagealem Reflux treten am häufigsten auf, jedoch kann der gesamte Verdauungstrakt von der Erkrankung betroffen sein. (50,52,53) Die Ösophagusbeteiligung kann auch längere Zeit unerkant bleiben, da die Betroffenen insbesondere in der Frühphase der Erkrankung lange Zeit keine Symptome aufweisen. (49,53,55) Wenn neben einer bestehenden Motilitätsstörung des Ösophagus eine Gastroparese vorliegt, kann dies zu einer Aggravation des Refluxes führen. Strikturen im Bereich des Ösophagus können sich als Folge eines chronischen Refluxes manifestieren. (60)

Eine Mitbeteiligung des Dünns- sowie Dickdarms kann sich in Form von Malabsorption, Diarrhoe, Hypotonie mit Pseudoobstruktionen, einem langsamen Darmtransit sowie, bei schweren Ausprägungen, in einer Pneumatosis intestinalis äußern. (52,53) Postprandiale Schmerzen, eine abdominale Distension sowie Übelkeit können durch das Bestehen eines funktionellen Ileus verursacht werden. Die gastrointestinale Beteiligung im Rahmen der jSSc kann von einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Darms, über Gewichtsverlust und Volvulus bis hin zu Perforationen reichen. (60) Insbesondere eine verzögerte Kolontransitzeit und eine malabsorptive Diarrhoe sind kennzeichnend für ein bereits längeres Bestehen der Erkrankung. (49,55) Eine Ösophagitis sowie gastrale Ulzerationen können weitere, schwerwiegende Komplikationen der gastrointestinalen Beteiligung darstellen. (53)



Abbildung 8: Colondilatation im Rahmen der Systemischen Sklerodermie (50)

3.5.4.4 Kardiopulmonal

Eine kardiopulmonale Beteiligung stellt die Hauptursache für sowohl Morbidität als auch Mortalität der Systemischen Sklerose im Kindes- und Jugendalter dar. (49,52,55) Das Zusammenwirken von Entzündungsprozessen, vaskulärer Insuffizienz als auch Myokardfibrose sind ursächlich für die kardialen Manifestationen. (60) Insbesondere die kardiale Fibrose kann zu Rhythmus- als auch Überleitungsstörungen sowie zu einer eingeschränkten ventrikulären Pumpfunktion führen. (49,55) Weitere kardiale Manifestationen stellen Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz und Perikarditis dar. (60) Zudem kann in rund 10% der Fälle ein in der Regel asymptomatisch verlaufender Perikarderguss festgestellt werden. (50,52)

Bei rund 50% der Todesfälle im Rahmen der jSSc ist eine kardiale Beteiligung ursächlich. Im Besonderen nimmt die Perikarditis einen hohen prognostischen Stellenwert hinsichtlich der Mortalität im Rahmen der Erkrankung ein. (55) Dies wird auch anhand der bereits oben erwähnten Studie der Universität Padua um Martini et al. deutlich, in der 10 der insgesamt 15 aufgetretenen Todesfälle der Probandinnen und Probanden auf ein kardiales Versagen zurückzuführen waren. Bei jeweils zwei Patientinnen und Patienten konnte eine renale bzw. respiratorische Insuffizienz als Todesursache festgestellt werden, in einem Fall war eine Septikämie ursächlich. (51) Bei 24% der Kinder und Jugendlichen konnte im Rahmen dieser Studie eine kardiale Mitbeteiligung festgestellt werden, in 8,4% der Fälle war diese bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden. (55)

Eine isolierte kardiale Beteiligung ist im Zuge der jSSc allerdings sehr selten, typischerweise treten eine kardiale und pulmonale Mitbeteiligung gemeinsam auf, wobei Manifestationen

des einen Organs Auswirkungen auf das jeweils andere haben. Verglichen zu erwachsenen Patientinnen und Patienten kommt es im Kindes- und Jugendalter nur äußerst selten zur Ausbildung einer interstitiellen pulmonalen Fibrose. (55) Diese entsteht aufgrund einer entzündlichen Pneumonitis, die sich typischerweise bereits früh im Erkrankungsverlauf, unter anderem durch Dyspnoe, manifestiert. (52) Auch eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) tritt nur bei einer Minderheit der juvenilen Betroffenen auf und kann entweder als Folge einer Pulmonalarterienfibrose oder durch die bereits erwähnte interstitielle pulmonalen Fibrose auftreten. (49,52,55) Die PAH tritt vorwiegend im Rahmen der limitierten Verlaufsform der SSc auf und wird typischerweise erst spät manifest. (50,52)

3.5.4.5 Renal

Milde Nierenfunktionsstörungen treten häufig bei erwachsenen SSc-Patientinnen und Patienten auf und werden in der Regel durch eine Vaskulopathie hervorgerufen, bei Kindern ist eine renale Beteiligung allerdings selten. (55,60) Hinweisend auf eine solche können erhöhte Kreatininwerte als auch eine Proteinurie sein. (55) Bei rund 15% der adulten SSc-Patientinnen und Patienten kommt es zur Manifestierung einer sogenannten „renalen Krise“, die sich durch einen rasch auftretenden arteriellen Hypertonus, einer Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie sowie einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie äußert. (60) Bei der juvenilen Form manifestiert sich diese schwere Ausprägung der Nierenfunktionsstörung allerdings seltener als im Erwachsenenalter und wird bei weniger als 5% der Kinder und Jugendlichen manifest. (60) Charakteristisch tritt sie in der frühen Phase der Erkrankung auf, meist innerhalb von 5 Jahren. (52,60) Vor der Behandlungsmöglichkeit der renalen Krise mit ACE-Hemmern, lag die 1-Jahres-Überlebensrate erwachsener Betroffener nur bei rund 20%, heutzutage beträgt sie rund 80%. (60)

3.5.4.6 Weitere Manifestationen

Bei rund 4% der Kinder und Jugendlichen kommt es im Rahmen der jSSc zur Manifestation eines sekundären Sjögren-Syndroms (SS). Im Gegensatz zur primären Form des SS, im Zuge derer histologisch vor allem lymphozytäre Infiltrate nachgewiesen werden, tritt bei diesen Patientinnen und Patienten überwiegend eine Fibrose der betroffenen Organsysteme auf. (50,52) Eine Beteiligung des ZNS im Rahmen der jSSc konnte in Studien bei bis zu 14% der Kinder und Jugendlichen nachgewiesen werden und trat damit deutlich häufiger auf als bei erwachsenen Betroffenen. (52)

3.5.5 Diagnostik

2007 wurde von Mitgliedern der European League Against Rheumatism (EULAR), des American College of Rheumatology (ACR) sowie der Paediatric Rheumatology European Society (PRES) Klassifikationskriterien speziell für die juvenile Systemische Sklerose ausgearbeitet. Im Zuge dieser Kriterien müssen zur Stellung der Diagnose das Hauptkriterium, eine proximale Sklerose bzw. Induration der Haut, sowie zwei der Minorkriterien vorliegen. Proximal bedeutet im Falle dieser Kriterien proximal des MCP- oder MTP-Gelenks. (53,55) Eine Validierung dieser Kriterien anhand einer unabhängigen Kohorte hat bis dato allerdings noch nicht stattgefunden. (53,57)

<u>Vorgeschlagene Klassifikationskriterien für die juvenile Systemische Sklerose</u>
<u>Hauptkriterium (obligat)</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Proximale Sklerose/Induration der Haut
<u>Minorkriterien</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Kutan (Sklerodaktylie) • Vaskuläre (Raynaud-Phänomen, Kapillaranomalien im Bereich des Nagelfalzes) • Gastrointestinal (Gastroösophagealer Reflux) • Renal (Nierenversagen, neu aufgetretene arterielle Hypertonie) • Kardial (Arrhythmien, Herzinsuffizienz) • Pulmonal (Lungenfibrose, DLCO, Pulmonale Hypertonie) • Muskuloskelettal (Sehnenreiben, Arthritis, Myositis) • Neurologisch (Neuropathie, Karpaltunnelsyndrom) • Serologisch (Antinukleäre Antikörper, SSc-selektive Autoantikörper: Antizentromer-, Anti-Scl-70-, Anti-Fibrillarin-, anti-PM-Scl, Anti-Fibrillin oder anti-RNA-Polymerase I oder III-Antikörper)
<p>➔ Stellung der Diagnose der juvenilen Sklerodermie, wenn ein Patient, der jünger als 16 Jahre ist, das Hauptkriterium und mindestens zwei der Nebenkriterien erfüllt</p>

Tabelle 10: PRES/ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die juvenile Systemische Sklerose (adaptiert nach (55,61))

2013 hat eine Überarbeitung der, seit dem Jahr 1980 bestehenden, Klassifikationskriterien der Systemischen Sklerose bei Erwachsenen von der American Rheumatology Association (ARA) stattgefunden. (53,55,62) Laut dem Review von Zulian et al. aus dem Jahr 2016

könnten diese Kriterien auch in der Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden. Allerdings müssen die Unterschiede zwischen der juvenilen und der adulten Form der SSc immer Berücksichtigung finden. Ein limitierender Faktor dieser Kriterien könnte laut den Autoren des Reviews zudem der Umstand darstellen, dass die Differenzierung zu anderen Erkrankungen, die mit ähnlichen Manifestationen wie die jSSc einhergehen, möglicherweise erschwert wird. (53)

3.5.5.1 Kutane Diagnostik

Mittels dem modifizierten Rodnan-Skin-Score kann eine Quantifizierung einer möglichen Hautbeteiligung erfolgen. Mittels der Nagelfalzkapillarmikroskopie können etwaige Veränderungen im Bereich der Kapillaren dargestellt werden. (52,53,55) Zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens steht die Infrarot-Thermographie nach einer Kältebelastung zur Verfügung und kann in der Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen hilfreich sein. (55)

3.5.5.2 Kardiopulmonale Diagnostik

Der 6-Minuten-Gehtest dient zur Abschätzung der kardiopulmonalen Belastbarkeit der Kinder und Jugendlichen. (50,52) In der Diagnostik einer etwaig vorliegenden Lungenfibrose, stellt die hochauflösende Computertomographie den Goldstandard dar. (1,2,50,52) Mittels eines einheitlichen Scoring-Systems können die radiologischen Veränderungen quantifiziert und anhand des Ausgangsbefundes oftmals bereits valide Aussagen über den weiteren Verlauf abgeleitet werden. (50) Falls eine pulmonale Fibrose diagnostiziert wird, sollte zusätzlich eine Lungenfunktionsdiagnostik sowie Bestimmung der DLCO erfolgen, um den Schweregrad abschätzen zu können. (2,50,52) Diese sollten auch im weiteren Erkrankungsverlauf in regelmäßigen Abständen wiederholt durchgeführt werden. (52)

Die bronchopulmonale Lavage wird im Erwachsenenalter standardmäßig dafür genutzt, um mögliche Entzündungen zu detektieren. Im Kindesalter erfolgt die Indikationsstellung zurückhaltender, sie wird vor allem dann veranlasst, wenn eine Differenzierung zwischen einem infektiösen Geschehen und einem Fortschreiten der Fibrose nicht möglich ist sowie bei Verschlechterung der pulmonalen Situation. (50,52)

Zur Diagnostik der pulmonalen Hypertonie wird die Echokardiographie herangezogen. (50,52,55) Mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung kann die finale Diagnose einer

PAH gestellt werden, diese wird allerdings nur selten im Kindes- und Jugendalter durchgeführt. Da eine Vielzahl der Todesfälle im Rahmen der jSSc auf eine kardiale Mitbeteiligung zurückzuführen ist, sollte regelmäßig eine kardiale Routinediagnostik, bestehend aus Standard-EKG, Echokardiographie sowie eines 24-Stunden-Monitorings zur Erfassung etwaiger Arrhythmien, erfolgen. Insbesondere in der diagnostischen Früherkennung kardialer Manifestationen haben die kardiale Magnetresonanztomographie als auch die Speckle-Tracking-Echokardiographie in den letzten Jahren hohe Sensitivität bewiesen. (55)

3.5.5.3 Gastrointestinale Diagnostik

Die Ösophagusszintigraphie wird zur Darstellung einer Ösophagusmotilitätsstörung herangezogen. (50,52,53,55) Hinsichtlich der Sensitivität ist die Szintigraphie dem Barium-Breischluck überlegen. (52) Weitere diagnostische Möglichkeiten, insbesondere zur Feststellung von gastroösophagealem Reflux sowie eines reduzierten unteren Ösophagussphinktertonus, stellen die 24h-pH-Metrie und die Manometrie dar. (53,55,60)

3.5.5.4 Renale Diagnostik

Gewichts- und Blutdruckkontrollen sowie Monitoring des Serumkreatinins können Aufschlüsse über eine mögliche renale Mitbeteiligung liefern. (50,52) Zudem sind eine mikroskopische Urinuntersuchung als auch die Messung der Proteinausscheidung sinnvoll. (52) Bei erwachsenen Betroffenen konnten Antitopoisomerase-I-Antikörper, eine schnell fortschreitende kutane Beteiligung als auch eine Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie als Risikofaktoren für schwere kardiale als auch renale Mitbeteiligungen erkannt werden. Auch bei Kindern und Jugendlichen sollte bei Vorliegen dieser Faktoren, insbesondere bei höheren Steroid-Dosen, eine engmaschige Überwachung von sowohl der Nierenfunktion als auch des Blutdrucks erfolgen. (55)

3.5.5.5 Muskuloskelettale Diagnostik

Röntgenologisch lassen sich vor allem im Bereich der proximalen Interphalangealgelenke eine periartikuläre Osteopenie sowie Erosionen nachweisen. Weiters können im Rahmen der jSSc periartikuläre und subkutane Verkalkungen sowie sogenannte Akroosteolysen (dabei handelt es sich um eine Reabsorption von knöcherner Struktur charakteristisch im Bereich der distalen Phalanx) durch Röntgenaufnahmen detektiert werden. (53) Bei Auftreten einer Myositis zeigen sich magnetresonanztomographisch ähnliche muskuläre Veränderungen wie bei der Dermatomyositis (DM). Laborchemisch kann eine Auslenkung von

Muskelenzymen auf eine Myositis hinweisend sein. Histologisch unterscheidet sich das von der Myositis betroffene Muskelgewebe im Rahmen der jSSc, verglichen mit dem der DM, durch ein vermehrtes Auftreten von Fibrosen sowie durch das Vorliegen verdickter Kapillaren. (60)

3.5.5.6 Laborchemische Diagnostik

Laborchemisch lässt sich gehäuft eine Hypergammaglobulinämie nachweisen, die Blutsenkungsgeschwindigkeit liegt meist im Normbereich. (52) Hohe Titer von ANA-Antikörpern lassen sich je nach Publikation bei 81-97% (55) bzw. bei bis zu 90% (52) der Kinder und Jugendlichen nachweisen. In 28-34% der Fälle handelt es sich dabei um Antitopoisomerase I (anti-Scl-70) Autoantikörper. (55) Das Vorliegen dieser Antikörper ist eng mit dem diffusen Subtyp der SSc verknüpft. Charakteristisch für das CREST-Syndrom sind Antizentromer-AK, (52) diese sind, verglichen mit der adulten Form, im Kindes- und Jugendalter jedoch deutlich seltener prävalent (23% zu 7%). Rheumafaktoren und Anti-Cardiolipin-Antikörper können in 17% bzw. 14% der Fälle im Rahmen der jSSc gefunden werden. (55) Bei Vorliegen einer Vaskulitis kann oftmals der serologische Nachweis einer Erhöhung des Faktor-VIII-Antigens erbracht werden. (52)

3.5.5.7 Weitere Diagnostik

Eine Hautbiopsie mit konsekutiver histologischer Aufarbeitung sollte nur bei diagnostischen Unklarheiten erfolgen. (2,52) In Bezug auf das Vorliegen eines sekundären Sjögren-Syndroms können Untersuchungen zur Messung von Tränen- als auch Speichelproduktion durchgeführt werden. Zur Abklärung einer möglichen neurologischen Mitbeteiligung stehen, abhängig von der klinischen Symptomatik, eine cerebrale Bildgebung mittels MRT, eventuell in Kombination mit Angiographie und Kontrastmittelgabe, sowie eine Lumbalpunktion zur Verfügung. (52)

3.5.6 Therapie

Eine kausale Therapie der SSc existiert nicht. (52,54) Die Behandlung variiert je nach Organbeteiligung sowie Schweregrad der Erkrankung. Das Fehlen gezielter Therapieoptionen lässt sich durch den Umstand erklären, dass noch zahlreiche Unklarheiten hinsichtlich den der SSc zu Grunde liegenden pathogenetischen Mechanismen, die zu Fibrose und Inflammation führen, herrschen. (54) Die derzeitigen Therapieoptionen zielen hauptsächlich auf das Management der einzelnen Organmanifestationen und deren Schweregrad ab. (54,60) Der sogenannte „J4S“ der „Juvenile Systemic Sclerosis Severity

Score“ wurde dafür entwickelt um den Grad der einzelnen Organbeteiligungen quantifizieren zu können. (53,54)

Zur Prävention bzw. bei Vorliegen eines Raynaud-Phänomens ist im Bereich der Extremitäten ein konsequenter Kälteschutz, z.B. in Form von Handschuhen sowie Thermosocken, indiziert. (1,2,52,53) Pharmakologisch stellen Vasodilatoren, wie der Kalziumantagonist Nifedipin, die Mittel der Wahl zur Behandlung des Raynaud-Phänomens als auch von Ulzerationen im Bereich der Finger, dar. (52,53,55) Es sollte bei der Anwendung allerdings mitbedacht werden, dass Nifedipin zu einer Aggravation eines vorhandenen gastroösophagealen Refluxes führen kann. (52) Phosphodiesterase-5 (PDE-5) - Hemmer können bei therapeutischem Nichtansprechen und schwer ausgeprägtem Raynaud-Phänomen mit kritischen Extremitätenischämien angewendet werden. (55) Iloprost erwies sich in Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, insbesondere bei intravenöser Anwendung über 3-5 Tage in einer Dosierung von 0,5-2ng/kg/min, ebenfalls als effektiv im Management des Raynaud-Phänomens und der assoziierten Komplikationen. Laut Zulian et al. kann Iloprost, das zur Gruppe der Prostanoiden gezählt wird, auch im Kindes- und Jugendalter als sicheres Medikament angesehen werden und bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden. (53) Der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan erwies sich im Zuge zweier placebokontrollierter, randomisierter klinischer Studien als effektiv in der Prävention, nicht aber in der Therapie, digitaler Ulzera. Bosentan sollte allerdings, aufgrund einer möglichen hepatotoxischen als auch teratogenen Wirkung, nur bei Therapierefraktärität oder bestehenden Kontraindikationen hinsichtlich Prostanoiden oder Kalziumkanalblockern zum Einsatz kommen. (53,55)

Methotrexat (MTX) wird seitens der EULAR als auch seitens der Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) - Initiative bei der Behandlung der jSSc empfohlen, obgleich in klinischen Studien mit erwachsenen Betroffenen kein eindeutiger Beweis hinsichtlich der Wirksamkeit erbracht werden konnte. (54) Bei kutaner, gastrointestinaler, artikulärer sowie vaskulärer Mitbeteiligung kann MTX in niedriger Dosierung angewendet werden. (53-55) Insbesondere bei Einsatz in der Frühphase der Erkrankung erwies sich MTX als effektiv. (52) Mycophenolat Mofetil (MMF) kann bei Nichtansprechen, bei Kontraindikationen gegen MTX als auch zusätzlich in der Therapie kutaner Manifestationen angewendet werden. (54,55)

In den derzeit aktuellen EULAR-Leitlinien für die Therapie der SSc im Erwachsenenalter besteht die Empfehlung, Cyclophosphamid (CYC) bei interstitieller Lungenerkrankung einzusetzen. Auch bei Kindern und Jugendlichen wird CYC in der Regel intravenös bei pulmonaler Beteiligung angewendet. (54) Vornehmlich erfolgt die Verabreichung im Zuge einer intravenösen Pulstherapie, in einer Dosierung von $0,5-1\text{g/m}^2$, alle vier Wochen für mindestens sechs Monate. (55) Die Anwendung bei der juvenilen Form der jSSc wird in Fachkreisen, aufgrund der mit der Anwendung einhergehenden Toxizität, die von Leukopenie sowie Infektionen bis hin zu Infertilität und Knochenmarkssuppression reicht, allerdings kontrovers diskutiert. (53,55) Zudem sollte aufgrund dieser Effekte eine engmaschige Überwachung der mit Cyclophosphamid therapierten Kinder und Jugendlichen erfolgen. (55)

Bei Betroffenen mit einer schnell fortschreitenden Verlaufsform sowie einem Nichtansprechen auf andere Behandlungsmöglichkeiten, stellt, im Falle eines drohenden Organversagens, eine autologe, hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) eine mögliche therapeutische Option dar. In Studien erwies sich die HSCT, insbesondere zu einer Stabilisierung pulmonalen Funktion, als effektiv. Die Indikationsstellung einer HSCT sollte aufgrund der potentiell schwerwiegenden, behandlungsassoziierten Nebenwirkungen allerdings sorgfältig überlegt sein und seitens Experten durchgeführt werden (53,55) Bei Lungenversagen kann eine Transplantation als therapeutische Option erwogen werden. (53)

Eine konsequente Physiotherapie sollte zur Vermeidung von Bewegungseinschränkungen erfolgen. (1) Insbesondere bei Vorliegen von Arthritiden oder einer Tendinitis sind physiotherapeutische Maßnahmen sowie die Gabe von Nichtsteroidalen Antirheumatika wie z.B. Naproxen empfohlen. (52,59,60) Des Weiteren können Steroide in niedriger Dosierung, beispielsweise $0,3-0,5\text{ mg/kg}$ Prednison einmal täglich, bei Myositis, Arthritis als auch Tenosynovitis, eingesetzt werden. (53,55) Bei schweren Verlaufsformen können immunsuppressive Medikamente als auch Biologika angewendet werden. (53)

Zur symptomatischen Therapie als auch zur Vorbeugung des gastroösophagealen Reflux stehen Protonenpumpeninhibitoren (PPI), wie z.B. Omeprazol oder Lansoprazol zur Verfügung. (52,53,55) Insbesondere bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten, sollte eine längerfristige Anwendung der PPIs allerdings vermieden werden, da diese zu einem erhöhten Infektionsrisiko als auch zu Nährstoffmangelerscheinungen aufgrund

reduzierter intestinaler Resorption führen kann. (55) Auch die Gabe von Antazida kann bei gastrointestinalen Beschwerden erwogen werden. (60) Eine therapeutische Schwierigkeit stellt die, hauptsächlich auf eine bakterielle Überwucherung des Darms zurückzuführende, Malabsorption dar. Um Resistenzbildungen zu vermeiden, werden verschiedene Antibiotika in einem Rotationsschema gegeben, (53,55,60) wobei Doxycylin, Ciprofloxacin sowie Metronidazol die primär eingesetzten Antibiotika im Rahmen der Behandlung der Malabsorption darstellen. (55) Eine enterale oder parenterale Ernährung kann bei schwer betroffenen Kindern und Jugendlichen indiziert sein. (53) Prokinetika, wie Cisaprid und Octreotid, können zudem bei GI-Motilitätsstörungen eingesetzt werden. (52,60)

Hinsichtlich der kardialen Mitbeteiligung haben, in Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, Vasodilatoren zu einer Steigerung der myokardialen Perfusion geführt. (53) Bei Auftreten einer schweren Form der Kardiomyopathie ist eine sofortige Einleitung einer aggressiven Immunsuppression indiziert. (55) Cyclophosphamid wird auch zur Therapie kardialer Manifestationen, wie z.B. Myokarditis und Perikarditis, im Zuge der jSSc eingesetzt. (53,54)

Unter anderem stehen Captopril sowie Losartan aus der Gruppe der ACE-Hemmer bzw. der Sartane zur Verfügung, um eine langfristige Blutdruckstabilisierung zu erreichen. Diese ist insbesondere zur Aufrechterhaltung einer normalen Nierenfunktion bei renaler Krise essentiell. (55) In der akuten Phase der Nierenfunktionsstörung sollte eine Hochdosis-therapie mit ACE-Hemmern erfolgen, (53,59) bei schweren Verläufen kann auch die Indikation für eine Hämodialyse (52) bzw. Nierentransplantation (59) gegeben sein.

Hinsichtlich der Anwendung von Abatacept, Rituximab, Tyrosinkinase- als auch JAK-Inhibitoren liegen teilweise vielversprechende Studiendaten, allerdings noch keine Empfehlungen, vor. (54)

3.5.7 Prognose

Die Prognose der jSSc wird maßgeblich vom Ausmaß der Mitbeteiligung innerer Organsysteme bestimmt. (1,2,55,59) In einer 2018 veröffentlichten multizentrischen, prospektiven Studie untersuchten Stevens et al., anhand von 64 juvenilen SSc-Patientinnen und Patienten, die klinischen Manifestationen der Erkrankung. Zur Generierung der Daten zogen sie das nordamerikanische Register der „Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance“ (CARRA) heran. Sie bewerteten die Belastung der Erkrankung anhand der Anzahl der, von der Erkrankung betroffenen, Organsysteme. Bei 93% der Betroffenen

kam es im Zuge der Erkrankung zur Mitbeteiligung mehrerer Organe, 38% der Kinder und Jugendlichen wiesen eine Beteiligung von vier oder mehr Organsystemen auf. (57)

Grundsätzlich können zwei unterschiedliche Verläufe der SSc im Kindes- und Jugendalter unterschieden werden. Beim Großteil der Patientinnen und Patienten nimmt die Erkrankung einen langsamen, schleichend fortschreitenden Verlauf mit geringem Mortalitätsrisiko. In wenigen Fällen nimmt die Erkrankung allerdings einen schweren Verlauf mit rascher Entwicklung eines multiplen Organversagens, das in weiterer Folge mit schweren Beeinträchtigungen oder mit dem Tod der Betroffenen einhergehen kann. (55) Stevens et al. beziffern die Mortalität im Rahmen der jSSc in ihrem Review mit 6-15%. (57)

Im Vergleich zu erwachsenen Betroffenen weisen Kinder und Jugendliche aber eine bessere Prognose auf. (52,55,59,60) Unter anderem mag dies auf die meist fehlenden Komorbiditäten und dem insgesamt besseren Gesundheitszustand der Kinder und Jugendlichen zurückzuführen sein. (52) Zudem weisen sie seltener schwere Mitbeteiligungen innerer Organsysteme auf. (60)

3.6 Juvenile Lokalisierte Sklerodermie

3.6.1 Definition

Bei der juvenilen lokalisierten Sklerodermie (jLS), die auch als Morphea oder Skleroderma bezeichnet wird, handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die sich hauptsächlich im Bereich der Haut und des subkutanen Gewebes manifestieren. (1,52,56,63,64) Eine chronische Entzündung der Haut und der Weichteile, die in weiterer Folge zu Fibrose und letztendlich zu einer Atrophie führt, ist kennzeichnend für die jLS. (65) In der Regel liegt keine Mitbeteiligung innerer Organsysteme vor. (63,64) Die einzelnen Formen der LS treten in verschiedensten Ausprägungen in Erscheinung, diese können von sehr kleinen kutanen Plaques bis hin zu ausgedehnten Läsionen reichen, die im Bereich der Extremitäten, des Rumpfes sowie im Gesicht auftreten können und bei schweren Verlaufsformen mit erheblichen funktionellen Einschränkungen einhergehen. (63,64) Die LS kann unter anderem zu Längendifferenzen der Gliedmaßen, Gelenkskontrakturen als auch Gesichtsatrophien führen und erhebliche Auswirkungen auch auf die psychische Gesundheit der Betroffenen haben. (65)

3.6.2 Epidemiologie

Bei der LS handelt es sich um eine im Kindes- und Jugendalter nur selten auftretende Erkrankung. (52,63,64) Sie manifestiert sich allerdings rund zehnmal häufiger bei Kindern und Jugendlichen als die systemische Form der Sklerodermie. (52) Die jährliche Inzidenz wird mit 3,4 Fällen pro Million Kinder beziffert. (52,56,64,66) Dieser Inzidenzwert ergibt sich aus der bereits oben erwähnten Studie von Herrick et al. (56) In dieser Studie stellte der lineare Subtyp mit einer Inzidenz von 2,5 pro Million Kinder pro Jahr die am häufigsten auftretende Unterform der LS dar. (52,56,64) Das mediane Erkrankungsalter wird mit 7,3 Jahren angegeben, wobei auch Manifestationen der Erkrankung bereits im frühen Säuglingsalter möglich sind. (64) Das weibliche Geschlecht ist bei der lokalisierten Sklerodermie häufiger betroffen, abhängig von der Publikation wird das Verhältnis von Mädchen zu Buben mit 2,4:1 (64) bzw. mit 2-3:1 (66) angegeben. In der Studie von Herrick et al. waren 63% der Betroffenen weiblich. (56) In einer Studie mit 750 Kindern und Jugendlichen vergingen im Mittel 1,6 Jahre zwischen Erstaufreten der LS und der Diagnosestellung. (66)

3.6.3 Ätiologie und Pathogenese

Sowohl hinsichtlich der Ätiologie als auch der Pathogenese der LS herrschen noch zahlreiche Unklarheiten. (55,63,66) Eine vermehrte Produktion von Zytokinen als auch anderer Faktoren, die Einfluss auf die Kollagensynthese als auch auf Fibroblasten haben, konnten in mehreren Studien mit LS-Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden. (63)

Dass in der Pathogenese der LS autoimmune Prozesse eine Rolle spielen, scheint aufgrund des Vorkommens zahlreicher Autoantikörper als gesichert, da diese bereits im Zuge anderer Autoimmunerkrankungen ebenso festgestellt werden konnten. (52,55,63) Außerdem liegt bei den Patientinnen und Patienten eine erhöhte Inzidenz für andere Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1 sowie Vitiligo vor. (55) Ätiopathogenetisch wurde in der Vergangenheit ebenso eine Assoziation zwischen der LS und Umweltfaktoren wie Infektionen und Traumata hergestellt. (63,66-68)

In einigen Studien wurde der Zusammenhang einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi* und dem Auftreten einer LS untersucht. In Endemiegebieten konnte bei einigen Patientinnen und Patienten eine vorangegangene Borreliose festgestellt werden, jedoch bestätigte sich dieser Zusammenhang bei Betroffenen außerhalb solcher Gebiete nicht. (63) Laut derzeitigem

Wissen, kann die Borreliose als Ursache der LS weitestgehend ausgeschlossen werden. (52,69) Traumata sind ebenso in Verbindung mit der Entstehung der LS gebracht worden, jedoch konnte diesbezüglich noch kein Beweis erbracht werden. (52,63)

Ebenso wurde die Möglichkeit diskutiert, dass Chimärismus pathogenetisch in der Entstehung der LS eine Rolle spielen könnte. (52,63) In Studien, in denen Hautbiopsien von LS-Patientinnen und Patienten untersucht worden sind, konnten in großer Zahl chimäre Zellen, die hauptsächlich epithelialen oder dendritischen Ursprungs waren, gefunden werden. (63) Zudem scheinen sich die Läsionen der lokalisierten Sklerodermie bevorzugt entlang den Blaschko-Linien zu manifestieren. (52,68,70)

3.6.4 Klinische Symptome

In Zuge der, am häufigsten angewendeten, Klassifikation erfolgt eine Unterteilung der lokalisierten Sklerodermie in fünf Subtypen. Es wird zwischen der linearen Sklerodermie sowie einer zirkumskripten, generalisierten, pansklerotischen und gemischten Form der Morphea unterschieden. (54,56,63,64,66,67,69,70) Bei der gemischten Form der Morphea liegen mindesten zwei der unterschiedlichen Subtypen des LS vor. (56,64,70)

<u>Klassifikation der juvenilen lokalisierten Sklerodermie</u>	
<u>Subtyp:</u>	<u>Charakteristika:</u>
<u>Zirkumskripte Morphea</u> (<u>Plaque-Morphea</u>)	<p>Ovale oder runde, umschriebene, verhärtete Plaques, die oftmals mit einer veränderten Pigmentierung sowie einer violetten erythematösen Umrandung (sog. Lilac-Ring) einhergehen und hauptsächlich den Rumpf betreffen; Einzelläsionen sind ebenso möglich wie ein multiples Auftreten.</p> <p>Es können zwei Subtypen unterschieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oberflächliche Plaque-Morphea:</u> auf die Epidermis und Dermis beschränkte Areale, gelegentliche Mitbeteiligung der obersten Schicht der Subkutis • <u>Tiefe Plaque-Morphea:</u> die Läsionen dehnen sich bis in das subkutane Gewebe aus und können die Faszie sowie das darunter gelegene Muskelgewebe miteinbeziehen

<p><u>Lineare Sklerodermie</u></p>	<p><u>Rumpf/Gliedmaßen:</u> Eine oder mehrere lineare Verhärtungen die Dermis und die Subkutis betreffend; selten auch Miteinbezug von Muskeln und den darunter liegenden Knochen; typischerweise unilateral;</p> <p><u>Kopf:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Morphea en coup de sabre:</u> Lineare Verhärtungen an Stirn und/oder Kopfhaut, meist unilateral und paramedian; manchmal auch Mitbeteiligung von Muskeln und Knochen; an eine „Duellnarbe“ erinnernd; kann sich auch in Areale unterhalb der Stirn ausbreiten • <u>Parry Romberg Syndrom (auch als progressive hemifaziale Atrophie) bezeichnet:</u> Gewebsverlust an einer Seite des Gesichts; kann Dermis, Subkutis, Muskeln und Knochen und in seltenen Fällen die Glandula parotis mitbetreffen. Die Epidermis ist meist ausgespart.
<p><u>Generalisierte Morphea</u></p>	<p>Präsenz von vier oder mehr, im Durchmesser mindestens 3cm großer Plaques, die in weiterer Folge konfluieren und mindestens 2 Körperbereiche miteinbeziehen</p>
<p><u>Pansklerotische Morphea</u></p>	<p>Zirkumferentielle Beteiligung von Haut, Subkutis, Muskeln und Knochen an Rumpf, Gliedmaßen, Gesicht oder Kopfhaut mit Aussparung der Handflächen und der Fußsohlen; gekennzeichnet durch sehr schnelles Fortschreiten; kann zu Komplikationen wie Kontrakturen und Hautulzerationen führen</p>
<p><u>Gemischte Form der Morphea</u></p>	<p>Kombination aus mind. zwei der zuvor erläuterten Subtypen (in Klammern erfolgt die Angabe der vertretenen Subtypen in der Reihenfolge ihres Vorherrschens)</p>

Tabelle 11: Klassifikation der juvenilen lokalisierten Sklerodermie (adaptiert nach (52,55,63,66))

Die lineare Sklerodermie stellt mit einer Häufigkeit von 51-65% die häufigste Form der LS im Kindes- und Jugendalter dar. Die zirkumskripte Form kommt in 26-37%, die gemischte Form in bis zu 15% und die generalisierte Form der Morphea in rund 7-8% der Fälle vor. Am seltensten ist die pansklerotische Morphea mit einer Häufigkeit von 0,27%. (66)



Abbildung 9: Zirkumskripte Form der Morphea (55)

3.6.4.1 Extrakutane Symptome

Laut dem Review von Torok et al. aus dem Jahr 2019 kommt es bei rund 20-70% der Patientinnen und Patienten zum Auftreten extrakutaner Symptome. (67) Insbesondere im Rahmen der linearen Sklerodermie treten diese gehäuft auf. Bei den extrakutanen Symptomen handelt es sich hauptsächlich um das Auftreten einer Arthritis, von neurologischen Symptomen oder anderen Autoimmunerkrankungen. (63,64)

Kopfschmerzen und Krampfanfälle zählen zu den häufigsten Manifestationen des Nervensystems, die vor allem im Zuge der linearen Sklerodermie auftreten. (55,66,70) Berichten zufolge kam es auch zum Auftreten von Lernschwierigkeiten als auch Verhaltensänderungen im Zuge der jLS. (63,64) Abhängig von der jeweiligen Publikation kommt es, bei rund 5% (70) bzw. 4,4 - 10% (71) aller jLS-Patientinnen und Patienten zu neurologischen Symptomen, wobei je nach Publikation 44-50% (70) bzw. 18,6-50% (71) dieser Manifestationen allein im Zuge der linearen Sklerodermie des Kopfes auftreten. Weitere mögliche Manifestationen stellen Hemiparesen, Hirnnervenlähmungen sowie eine Neuritis nervi optici dar. (70) In MRT-Untersuchungen konnten Kalzifikationen, vaskuläre Malformationen, Veränderungen der weißen Substanz sowie Veränderungen dem Bild einer Vaskulitis im Gehirn entsprechend, dargestellt werden. (63,64,67) Zudem scheint kein Zusammenhang zwischen den neurologischen Manifestationen und der Aktivität der kutanen Läsionen zu bestehen. Die neurologischen Symptome können sich bereits vor dem Erscheinen der Hautläsionen manifestieren oder erst Jahre nach diesen auftreten. (71)

Eine Mitbeteiligung der Muskulatur kann sich in Form von Myalgien, Myositiden und Muskelatrophien äußern. (70) Üblicherweise manifestiert sich die muskuloskelettale Beteiligung im Bereich der bestehenden Hautläsionen, bei einem Viertel der Gelenksmanifestationen ist dies allerdings nicht der Fall. (71)

Insbesondere aufgrund des Umstandes, dass sich die Erkrankung häufig vor dem Hauptwachstumsschub der Kinder manifestiert, besteht das Risiko von eingeschränktem Wachstum der betroffenen Körperstellen. Dies kann konsekutiv Schmerzen, Bewegungseinschränkungen als auch kosmetische Entstellungen zur Folge haben. (70) Speziell im Rahmen der linearen Sklerodermie kommt es gehäuft zu einem asymmetrischen Wachstum oder zur Ausbildung von Kontrakturen. Auch von Skoliosen und Asymmetrien im Thoraxbereich wird in der Literatur berichtet. (66)

Bei der Morphea en coup de sabre, einer Unterform der linearen Sklerodermie, kommt es gehäuft zum Ausfall von Haaren oder Augenbrauen im Bereich der Läsion. Weitere Komplikationen dieser Form stellen Atrophien von Zunge und Zahnfleisch dar. (52) Zudem kommt es vermehrt zu einer okulären Mitbeteiligung, die sich unter anderem in Form einer Uveitis äußert. (52,66,68) Insgesamt kann in rund 2,1–8,3% der Fälle eine Augenbeteiligung beobachtet werden. Neben der bereits erwähnten Uveitis können Veränderungen im Bereich der Augenlider und Wimpern als auch Netzhautablösungen auftreten. (71) Bei der zweiten Unterform der linearen Sklerodermie, dem Parry-Romberg-Syndrom auch als progressive hemifaziale Atrophie bezeichnet, können bei schweren Krankheitsverläufen Hypoplasien von Maxilla sowie Mandibula als Folgeschäden verbleiben. (66) Der gastroösophageale Reflux stellt die einzige bisher beschriebene Manifestation der GI-Trakts im Rahmen der jLS dar. (63)



Abbildung 10: Morphea en coup de sabre mit fazialer Hemiatrophie (63)

3.6.5 Diagnostik

Im Mittel vergehen rund ein bis zwei Jahre nach Symptombeginn, bis die Diagnose der jLS gestellt wird. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist allerdings von besonderer Wichtigkeit, da die jLS wie bereits erwähnt, zu Wachstumsstörungen wie Gelenkskontrakturen, Beinlängendifferenzen und Gesichtsdeformitäten führen kann, und deshalb eine frühzeitige Therapie elementar ist, um diese Komplikationen abwenden zu können. (69)

3.6.5.1 Labordiagnostik

Grundsätzlich erfolgt die Diagnosestellung der LS klinisch. (63,67,69) Es existieren keine spezifischen laborchemischen Marker, die auf das Vorliegen einer LS hinweisen. (52,63) CRP und BSG liegen in der Regel in der Norm, bei ausgedehnten oder tiefen Läsionen sowie im Rahmen der linearen Sklerodermie können gegebenenfalls eine Leukozytose oder erhöhte Werte von BSG und CRP nachgewiesen werden. (66,69,71) In bis zu 20% der Fälle kann bei der linearen Sklerodermie eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit festgestellt werden. (69) Bei Kindern und Jugendlichen, die im Zuge der LS eine Arthritis entwickeln, gelingt häufig ein positiver Nachweis von Rheumafaktoren. (55,63,67,70) Erhöhte Werte von IgG, IgM als auch IgA können bei Kindern und Jugendlichen mit tiefer und pansklerotischer Morphea sowie bei linearer Sklerodermie nachgewiesen werden. (70)

Abhängig von der jeweiligen Studie konnten bei rund 30-70% der Betroffenen ANA-Antikörper detektiert werden. (67,69,70) Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von ANA-Antikörpern und einem speziellen Subtyp oder einem speziellen Krankheitsverlauf festgestellt werden. (69) Die für die systemische Form der Sklerodermie spezifischen Antikörper Anti-Scl-70 und Anti-Zentromer-AK konnten in rezenten Studien mit einer Häufigkeit von 1,3–7,7% bei Kindern und Jugendlichen im Zuge der jLS detektiert werden. Ein Zusammenhang mit einer systemischen Organbeteiligung und dem Vorliegen dieser Antikörper konnte bei diesen Kindern nicht festgestellt werden. (69)

In Studien konnten Anti-Histon-Antikörper bei rund 47% der Patientinnen und Patienten mit LS nachgewiesen werden, wobei Unterschiede in der Prävalenz bei den verschiedenen Subtypen beobachtet werden konnten. Gehäuft traten diese AK bei der generalisierten Form der Morphea auf, bei der zirkumskripten Sklerodermie konnten diese am seltensten festgestellt werden. (55)

In rund 10% der Fälle lassen sich erhöhte Werte von Muskelenzymen nachweisen. Diese können insbesondere im Zuge der linearen Sklerodermie auf eine Muskelbeteiligung hinweisen, da bei dieser Form der LS unter anderem eine Assoziation zu Muskelatrophie vorliegt. (69)

3.6.5.2 Histologie

Da die Diagnose, wie bereits erwähnt, in der Regel klinisch gestellt wird, wird eine Hautbiopsie nur dann empfohlen, wenn klinisch keine eindeutige Diagnosestellung möglich war. (52,67,69) Falls eine Biopsie durchgeführt wird, ist von großer Wichtigkeit, dass diese ausreichend tief bis in die Subkutis (67) bzw. laut Wagner et al. bis zur Faszie vorgenommen wird. (52)

Abhängig von der jeweiligen Phase der Erkrankung können unterschiedliche histologische Bilder unterschieden werden. (52) In der frühen Phase der Entzündung ist histologisch typischerweise neben einer vermehrten Kollagenablagerung auch ein dermales Infiltrat, bestehend aus Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen sowie Mastzellen, nachweisbar. Im späten sklerotischen Stadium ist der Entzündungsprozess meist vollständig abgeklungen, das Kollagen erscheint hypozellulär und verdickt, die ekkrinen Drüsen atroph. Die Blutgefäße erscheinen vermindert sowie weisen sie verdickte Wände und enge Lumina auf. (67)

3.6.5.3 Weitere Diagnostik

Ein Expertengremium, in dem auch Mitglieder der Pediatric Rheumatology European Society (PRES) vertreten waren, haben im Jahr 2018 Empfehlungen hinsichtlich Diagnostik und Behandlung der jLS veröffentlicht. (69) Dieses Expertengremium als auch Zulian et al. empfehlen kein routinemäßiges Screening hinsichtlich einer möglichen inneren Organbeteiligung, da diese im Rahmen der jLS, im Vergleich zur jSSc, äußerst selten beobachtet werden kann. (63,69)

Insbesondere bei der linearen Form der LS und anamnestischen Hinweisen auf eine mögliche Gelenkbeteiligung sollte bei den Kindern und Jugendlichen jedoch eine weiterführende Diagnostik vorgenommen werden. Diese kann mittels Röntgen, Sonographie aber auch MRT und einer Knochenszintigraphie erfolgen. (68) Da es, wie bereits erwähnt, vor allem bei der linearen Sklerodermie mit Beteiligung des Kopfes bzw. des Gesichtsbereiches zu neurologischen Manifestationen kommt, sollte bei diesen Kindern und

Jugendlichen eine Magnetresonanztomographie des Kopfes veranlasst werden. (64,67) Die MRT kann auch zur Beurteilung der Tiefe der Läsionen, insbesondere bei der tiefen Form der Morphea, eingesetzt werden. (52,67)

3.6.5.4 Beurteilung der Krankheitsaktivität

Hinsichtlich des Monitorings der Erkrankung im Verlauf stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung. (52) Insbesondere für die Planung der Therapie, als auch für die Überprüfung eines Therapieansprechens, ist die Feststellung der Aktivität der Erkrankung essentiell. (64) Deswegen wurde speziell für die lokalisierte Sklerodermie ein Scoring-System für die kutanen Manifestationen entwickelt - das Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT). Dabei handelt es sich um eine Kombination aus dem Localized Scleroderma Skin Severity Index (LoSSI) und dem Localized Scleroderma Damage Index (LoSDI). (55,64,67) Der LoSSI dient zur Beurteilung des Schweregrades sowie der Aktivität der kutanen Läsionen und umfasst vier Bereiche: Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, den Grad des Erythems, die Dicke der Haut sowie das Auftreten neuer Läsionen bzw. die Vergrößerung von bereits vorbestehenden Läsionen. Zur Abschätzung möglicher Schädigung durch die Erkrankung wird der LoSDI herangezogen. In diesen fließen der Verlust von subkutanem Gewebe, eine mögliche Hyper- oder Hypopigmentierung als auch eine mögliche Hautatrophie ein. (64,67)

Als eine weitere sensitive Möglichkeit zur Beurteilung der Aktivität von LS-Läsionen bei Kindern und Jugendlichen hat sich die Infrarot-Thermographie erwiesen (Sensitivität 92%). Die Spezifität betrug allerdings nur 68%, da mitunter vorhandene Atrophien zu falsch positiven Ergebnissen geführt hatten. (55,63,64,67) Eine weitere Methode zur Feststellung der Aktivität der Läsionen stellt die Laser-Doppler-Flowmetrie dar. Bei dieser nicht-invasiven Methode erfolgt der Nachweis einer gesteigerten Blutzirkulation im Bereich klinisch aktiver Läsionen. (55,63) Auch mittels Verwendung eines Hochfrequenz-Ultraschalls können Rückschlüsse auf die Aktivität der Läsionen gezogen werden. So sind, unter anderem, ein durch den Entzündungsprozess gesteigerter Blutfluss, ein Verlust von subkutanem Fettgewebe sowie eine gesteigerte Echogenität, hervorgerufen durch eine vorliegende Fibrose, mittels dem Hochfrequenz-Ultraschall nachweisbar. (55,63,64)

3.6.6 Therapie

Da es sich bei der jLS um eine seltene Erkrankung handelt, sollte die Behandlung idealerweise in einem speziellen pädiatrischen Zentrum für Rheumatologie erfolgen. (64) Unterschiedlichste Ansätze sind in Bezug auf die Therapie der LS in den vergangenen Jahren angewandt worden. (63,64) Die Therapie sollte neben einer pharmakologischen Intervention auch nicht-pharmakologische Maßnahmen wie Physiotherapie, Massagen, manuelle Lymphdrainagen sowie psychosoziale Unterstützungsprogramme umfassen. (54,67,68)

Therapeutisch steht das Erreichen einer Krankheitsinaktivität als auch die Abwendung möglicher Behinderungen und kosmetischer Entstellungen im Vordergrund. (67,69) Constantin et al. schlugen im Rahmen ihrer 2018 veröffentlichten Empfehlungen für die Therapie der juvenilen Sklerodermie auch Kriterien bezüglich der Inaktivität der Erkrankung vor. Diese umfassten: kein Erythem, keine neuen bzw. keine Vergrößerung bestehender Läsionen in den letzten drei Monaten, keine Verschlechterung der Hautdicke oder von Gelenkskontrakturen, einen PGA - Score von 0 sowie keine aktiven extrakutanen Manifestationen wie Uveitis, Arthritis oder neurologische Symptome. (69)

3.6.6.1 Topische Therapie

Laut Zulian et al. sollte eine topische Therapie nur bei der zirkumskripten Form der Morphea erfolgen. (54) Auch das Expertengremium um Constantin et al. empfehlen topische Therapien mit Tacrolimus 0,1%, Calcipotriol 0,005%, Steroiden oder Imiquimod als alleinige Therapieoption bei nur kleinen, umschriebenen, oberflächlichen, nicht gelenksübergreifenden Läsionen. (69)

3.6.6.2 Phototherapie und UV-Therapie

Bei lokalisierten und oberflächlichen Läsionen kann therapeutisch auch eine UV-Lichttherapie Anwendung finden. In Studien anhand erwachsener Patientinnen und Patienten haben Therapien mit UVA-Licht mit oder ohne Psoralen (PUVA) gute Ergebnisse geliefert. (52,55,63,69) Insbesondere die UVA1-Therapie in mittlerer Dosis führte bei Erwachsenen zu einer Aufweichung der Läsionen. Für die Anwendung im Kindes- und Jugendalter sind allerdings nur limitierte Daten vorhanden. (54,64) Da Bedenken hinsichtlich einer möglichen langfristigen Karzinogenität vorliegen, sollte die PUVA bei der juvenilen Form der LS nicht angewendet werden. Stattdessen können bei Vorliegen von kleinen, zirkumskripten, oberflächlichen, nicht gelenksübergreifenden Läsionen, UVA-1-

Phototherapie oder alternativ eine Schmalband-UVB-Phototherapie erwogen werden. Die Kinder sollten bevorzugt über 12 Jahre alt sein. (69)

3.6.6.3 Systemische Therapie

Laut den Guidelines der Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) -Initiative sollte eine systemische pharmakologische Therapie erfolgen, wenn bei Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Behinderung durch die Erkrankung besteht. Dies ist insbesondere bei der generalisierten oder pansklerotischen Form der Morphea sowie bei der progressiven linearen Sklerodermie der Fall, wenn diese im Gesicht oder gelenksübergreifend auftritt. (54)

In einer 2011 veröffentlichten Doppel-Bild-Studie von Zulian et al. wurde die Effektivität als auch die Sicherheit von Methotrexat (MTX) hinsichtlich des Einsatzes bei der juvenilen LS untersucht. Sowohl die Placebogruppe als auch die Gruppe die MTX erhielt zusätzlich in den ersten drei Monaten orales Prednison. Initial konnte bei beiden Gruppen ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie beobachtet werden, in der Placebo-Gruppe kam es im weiteren Verlauf bei 70,8% zu einem Rezidiv, in der MTX-Gruppe bei nur 32,6%. (72) Bei dieser Studie handelt es sich bis dato um die einzige randomisierte kontrollierte klinische Studie die bezüglich der juvenilen Form der LS durchgeführt wurde. (54) Frühere Beobachtungsstudien hatten ähnliche Ergebnisse erbracht. Bei mittelgradiger bis schwere Ausprägung der juvenilen lokalisierten Sklerodermie gilt MTX als das Medikament der Wahl und wird auch oftmals in Kombination mit einem Glukokortikoid verabreicht. (54)

Das Expertengremium um Constantin et al. empfiehlt eine systemische Behandlung der aktiven Erkrankung bei allen Subtypen der LS, ausgenommen sind nicht-fortschreitende, oberflächliche, kleine Läsionen der Morphea, die nicht gelenksübergreifend sind und sich nicht in kosmetisch sensiblen Arealen des Körpers befinden. Sie empfehlen eine orale oder subkutane First-Line Therapie mit MTX in einer Dosierung von 15mg/m²/Woche, wobei eine Gesamtdosis von 25mg MTX pro Woche nicht überschritten werden sollte. Zudem empfehlen sie eine mindestens dreimonatige Therapie mit Glukokortikoiden während der Induktionsphase der MTX-Therapie. Änderungen im Therapieschema sollten dann vorgenommen werden, wenn innerhalb von drei Monaten kein Ansprechen auf die Therapie vorliegt oder innerhalb von sechs Monaten die Krankheitsinaktivität nicht erreicht werden konnte. (69)

Hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens bei der Second-Line-Therapie sowie bei Non-Respondern auf eine Therapie mit MTX liegen nur limitierte Daten vor. Der Einsatz von MMF kann erwogen werden, entweder zusätzlich zu MTX oder als alleinige Therapie. (54,69) Biologika, wie Abatacept und Infliximab, haben bei Erwachsenen therapeutische Optionen bei Non-Respondern dargestellt. (69) Der humanisierte Antikörper gegen Interleukin-6 Tocolizumab lieferte in zwei Fallserien bei Kindern mit Morphea gute Ergebnisse, und könnte eine Alternative für die Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit schweren oder refraktären Ausprägungen der Erkrankung darstellen. (54)

Laut den Therapieempfehlungen von Constantin et al. sollte die Therapie der extrakutanen Manifestationen anhand der verfügbaren Guidelines für die jeweilige Ausprägung, wie z.B. Uveitis oder Arthritis erfolgen. (69)

3.6.6.4 Weitere therapeutische Maßnahmen

In ausgewählten Fällen kann eine Operation eine therapeutische Option darstellen. (69) Eine operative Therapie sollte allerdings erst nach Abschluss des Wachstums sowie bei inaktiver Krankheit der betroffenen Kinder und Jugendlichen erfolgen. (63,68) Constantin et al. beziffern die notwendige Zeitspanne der Krankheitsinaktivität bis zur Operation mit mindestens sechs Monaten. (67,69) Insbesondere bei LS-bedingten Gesichtasymmetrien stellen rekonstruktive Maßnahmen seitens der plastischen Chirurgie eine Option dar und führen oft zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen. (52,63)

Laut dem Review von Li et al. aus dem Jahr 2020 kommt es bei rund einem Drittel bis hin zu 50% der Betroffenen mit linearer Sklerodermie zum Auftreten orthopädischer Komplikationen. In diesen Fällen können chirurgische Interventionen wie die Durchführung einer Epiphysiodese zur Einschränkung des Wachstums der nicht betroffenen Extremität oder Korrekturen von Achsenfehlstellungen vorgenommen werden. Berichten zufolge lieferten ablative Laserbehandlungen bei Kontrakturen gute Ergebnisse. (71)

Eine Krankengymnastik als auch Ergotherapie, zusätzlich zur systemischen Therapie, sind bei Vorliegen von Kontrakturen oder gelenksübergreifenden Läsionen von besonderer Wichtigkeit. (52) Constantin et al. empfehlen Physio- als auch Ergotherapie bei allen Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Gelenkbeweglichkeit oder bei Vorliegen einer Muskelschwäche. (69)

3.6.7 Prognose

Im Gegensatz zur Systemischen Sklerose liegt bei der lokalisierten Sklerodermie eine günstige Prognose vor. (55,63) Der typische Verlauf der Erkrankung ist initial durch eine entzündliche Phase gekennzeichnet, auf die die Ausbildung von multiplen und/oder ausgedehnten Läsionen anschließt und schließlich in eine Stabilisierungsphase der Erkrankung übergeht. Im Anschluss weichen die aufgetretenen Läsionen typischerweise auf und es kommt zu einer charakteristischen verstärkten Pigmentierung um die Läsionen herum. (55,63)

Es liegen zwar nur limitierte Erkenntnisse hinsichtlich der Langzeitprognose der juvenilen Lokalisierten Sklerodermie vor, die vorliegenden Daten legen jedoch nahe, dass die Erkrankung zu chronischen oder intermittierenden Verläufen neigt und häufig Folgeerscheinungen nach sich zieht. (66) In einer im Jahr 2010 erschienenen Studie untersuchten Saxton et al. das Langzeit-Outcome von insgesamt 27 Erwachsenen mit Morphea, bei denen die Diagnose der Erkrankung bereits im Kindes- und Jugendalter erfolgt war. Bei 89% der Betroffenen war es zu einem Fortschreiten bestehender oder zu einem Auftreten neuer Läsionen im Erwachsenenalter gekommen. 56% wiesen in der körperlichen Untersuchung dauerhafte Folgeerscheinungen wie Atrophien, Bewegungs-einschränkungen und Gelenkskontrakturen auf. (73) Zudem konnte in einer Studie ein Zusammenhang zwischen einem verzögerten therapeutischen Beginn und einer längeren Krankheitsaktivität hergestellt werden. (67)

Wie bereits erwähnt, kann es im Rahmen der juvenilen Form der LS zu Wachstums-limitationen kommen, die in weiterer Folge zu Achsenfehlstellungen, Rumpf- und Gesichtsasymmetrien als auch zu unterschiedlich langen Extremitäten führen können. (71) Ein Übergang der lokalisierten zur systemischen Form der Sklerodermie wird bei Kindern und Jugendlichen nur äußerst selten beobachtet. (63,71) Auch ein gleichzeitiges Auftreten sowohl der systemischen als auch der lokalisierten Form der Sklerodermie ist äußerst unwahrscheinlich. (71)

3.7 Juvenile Dermatomyositis

3.7.1 Definition

Bei der juvenilen Dermatomyositis (jDM) handelt es sich um eine seltene, chronische Autoimmunerkrankung, die durch eine systemische Vaskulopathie, hauptsächlich die Haut und Muskeln betreffend, gekennzeichnet ist. Es können aber auch Lunge, Darm, Herz und andere Organsysteme mitbeteiligt sein. (4,74-78) Zudem stellt die Dermatomyositis die häufigste Form der idiopathischen entzündlichen Myopathien (IEM) des Kindes- und Jugendalters dar. (74,75,79-81) Bei den idiopathischen entzündlichen Myopathien handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, denen autoimmune Prozesse zu Grunde liegen und in unterschiedlichem Ausmaß Muskeln, Haut und innere Organe betreffen. (78,82) Die Polymyositis, eine Myositis ohne Hautmanifestationen, und die Myositis im Rahmen einer MCTD sind weitere Formen der im Kindesalter auftretenden entzündlichen Myopathien. Diese sind, verglichen mit der jDM, allerdings sehr selten. Bei rund 85% der IEMs handelt es sich um die jDM. (82,83)

3.7.2 Epidemiologie

Die Diagnosestellung der Dermatomyositis erfolgt am häufigsten jenseits des 40. Lebensjahres, wobei je nach Publikation ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 5. und 12. Lebensjahr beziehungsweise zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr festgestellt werden konnte. (4,76,84) Das mittlere Erkrankungsalter der jDM liegt bei rund 7 Jahren. Schätzungen zufolge beträgt die jährliche Inzidenz zwischen 2-5 pro Million Kindern (75,77). In Großbritannien beträgt die Inzidenz der jDM 1,9, in den Vereinigten Staaten zwischen 2,4 – 4,1. (74) Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sind Mädchen häufiger betroffen als Buben. (75,76,84) Zudem konnte, bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Dermatomyositis bei Afroamerikanern im Vergleich zur weißen Bevölkerung festgestellt werden. (83) In Studien mit erwachsenen DM-Patientinnen und Patienten wiesen schwarze Frauen eine 4-fach erhöhte Prävalenz auf. (84) Bei der juvenilen Dermatomyositis scheinen diese Unterschiede allerdings geringer ausgeprägt zu sein. (83)

3.7.3 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der Dermatomyositis ist nicht geklärt. Aktuell besteht die Annahme, dass es sich um eine Autoimmunangiopathie handelt, welche durch Umweltfaktoren bei vorliegender genetischer Prädisposition getriggert wird. (76,77,83-85)

Pathophysiologisch werden zelluläre und humorale Mechanismen vermutet, deren primärer Angriffspunkt die Arteriolen und Kapillaren der Muskeln sind und zu konsekutiven Schäden im Gefäßsystem und in der Muskulatur führen. (76,82) Man geht von einem Zusammenwirken einer entzündlichen Vaskulitis der kleinen Gefäße, die primär durch Interferone und andere Zytokine mediiert wird, als auch einer okklusiven Vaskulopathie mit konsekutivem Kapillarausfall, sogenanntem „capillary drop out“, aus. (82) Es besteht die Vermutung, dass die frühen pathogenen Ereignisse der DM im Bereich des Endothels, der im Endomysium gelegenen Blutgefäße, ablaufen. (77,84) Initial bedingen Antikörper oder andere Faktoren eine Aktivierung des Komplementfaktors C3, der in weiterer Folge zur Bildung von C3b- und C4b- Fragmenten führt. Weiters zieht dieser Aktivierungsprozess auch die Ausbildung des Membranangriffskomplexes und von C3bNEO nach sich, die sich schließlich im Gefäßsystem des Endomysiums abgelagern. Diese Prozesse führen zu einer Entzündung mit konsekutiver Zerstörung der Mikrozirkulation, die in weiterer Folge eine perifaszikuläre Apoptose in der Muskulatur nach sich zieht. (76,84) Daraus resultierend kommt es zur Ausbildung degenerierter und nekrotischer Muskelfasern. (76) Zudem scheint das aktivierte Gefäßendothel der betroffenen Muskeln selbst Interleukin-1 und andere Zytokine zu produzieren, und so zu der Entzündung durch eine Hochregulierung der Adhäsionsmoleküle VCAM und ICAM-1, beizutragen. (83) Weiters bildet das Endothel Chemokine, die in weiterer Folge die Einwanderung von Entzündungszellen wie B- und CD-4+-T-Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen in das Muskelgewebe bedingen. (82,83) Konsens herrscht in der Literatur darüber, dass die von den dendritischen Zellen gebildeten Typ-I-Interferone eine wichtige Rolle in der Pathogenese der DM zu spielen scheinen. (79,82,83) Diese Typ-I-Interferone stimulieren die Produktion proinflammatorischer Zytokine und führen zur verstärkten Expression von HLA Klasse-I- und Klasse-II-Molekülen. (82) In einer 2009 veröffentlichten Studie untersuchten Niewold et al. einen möglichen Zusammenhang zwischen Interferon- α , einem Typ-I-Interferon mit proinflammatorischer Wirkung auf das Immunsystem, und der Aktivität als auch Schwere einer jDM-Erkrankung anhand 39 Kindern. Im Vergleich zur pädiatrischen als auch adulten gesunden Kontrollgruppe, wiesen die jDM-Patientinnen und Patienten eine erhöhte IFN- α -Aktivität auf. Zudem war die Serum-IFN- α -Aktivität bei neudiagnostizierten, bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten initial mit höheren Werten muskelständiger Enzyme und einem akuterem Krankheitsbeginn vergesellschaftet. (83,85) IFN- α -Dysregulationen konnten auch im Zuge anderer Autoimmunerkrankungen, wie dem SLE und dem Sjögren-Syndrom, beobachtet werden. (85)

In bis zu 60% der Fälle idiopathischer entzündlicher Myopathien gelingt der Nachweis von Myositis-spezifischen Antikörpern (MSA) oder Myositis-assoziierten Antikörpern. Aufgrund dieses Umstands besteht die Annahme, dass diesen Antikörpern eine primäre Rolle in all den pathophysiologischen Vorgängen zu Teil wird, bewiesen werden konnte dies allerdings bisher noch nicht. In gewissen Fällen sind spezifische Antikörper mit einem speziellen Phänotyp der Erkrankung assoziiert oder die Höhe der AK-Titer korrelieren mit der Krankheitsaktivität. (82) Je nach Publikation gelingt bei 23-29% (82) beziehungsweise bei 20-35% (79) der Patientinnen und Patienten der Nachweis von Antikörpern gegen TIF1 γ . Das Vorliegen dieser AK ist bei der jDM, im Gegensatz zur adulten Form, nicht mit dem Auftreten von Malignomen assoziiert, sondern mit einem erhöhten Risiko eines längeren Krankheitsverlaufes sowie kutanen Symptomen wie Ödembildung, Lipodystrophie und Photosensitivität verknüpft. (79,82) Bei 16-23% (79) bzw. 11-23% (82) liegen Antikörper gegen NXP2 vor, bei Erwachsenen können diese nur in 1,6% der Fälle nachgewiesen werden. (82) Im Kindes- und Jugendalter besteht bei diesen Antikörpern eine Assoziation mit schwerer muskulärer Beteiligung und dem Auftreten von Kalzinosen und Kontrakturen. (79,82) Bei asiatischen Patientinnen und Patienten kann eine erhöhte Prävalenz von Anti-MDA5-AK, welche mit interstitieller Lungenerkrankung und Arthritiden assoziiert sind, beobachtet werden. (79) Weitere typische Antikörper bei der jDM sind Anti-Mi-2-AK, die mit dem Auftreten der typischen kutanen Manifestationen sowie gutem Therapieansprechen assoziiert sind. (79,82) Im Vergleich zum Erwachsenenalter sind Antisynthetase-AK deutlich seltener. (79)

3.7.3.1 Weitere mögliche Faktoren

Als mögliche weitere Auslöser der DM stehen Umweltfaktoren wie UV-Licht-Exposition, Medikamente und Infektionen zur Diskussion. (83-85) In den USA und Kanada wurden in mehr als 64% der Fälle, vor der Diagnosestellung einer jDM, aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden und/oder Infekten des oberen Respirationstraktes, Antibiotika verschrieben. (85) Mamurova et al. veröffentlichen 2017 eine Studie, um einen möglichen Zusammenhang von Umweltfaktoren und Erkrankungsrezidiven bei juvenilen als auch adulten DM-Patientinnen und Patienten festzustellen. Von den 210 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erlitten 134 innerhalb von zwei Jahren ein Krankheitsrezidiv. Die Einnahme von NSAR und eine Exposition gegenüber Sonnenlicht konnten als signifikante Faktoren für die Entstehung eines Rezidivs festgestellt werden. Gehäuft zeigte sich zudem bei den Probandinnen und Probanden, wenn auch nicht signifikant, ein Zusammenhang

zwischen Harnwegsinfektionen und Gastroenteritiden, der Einnahme von Blutdruckmedikamenten oder Antidepressiva und dem Auftreten des Rezidivs. (86)

Hinsichtlich möglicher genetischer Disposition konnten die HLA-Allele HLA-B*08 und DRB*0301 sowie der HLA-Klasse-II-Lokus DQA1*0501 bei Patientinnen und Patienten mit juveniler Dermatomyositis gehäuft nachgewiesen werden, (83,84)

3.7.4 Klinische Symptome

Die juvenile Dermatomyositis präsentiert sich mit einer großen Variabilität hinsichtlich ihrer möglichen Symptome. Typischerweise kommt es zum Auftreten einer klassischen Kombination aus muskulären Symptomen und charakteristischen Hautmanifestationen. (81,87) Die Symptome der jDM können von einer milden Ausprägung bis hin zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit Mitbeteiligung der inneren Organe und der Entwicklung einer ausgeprägten Kalzinose reichen. (82) Initial äußert sich die Erkrankung meist durch ein allgemeines Schwächegefühl sowie schleichend auftretenden allgemeinen Symptomen wie Fieber, Gewichtsverlust, Muskelschwäche oder kutanen Manifestationen. (83)

3.7.4.1 Kutan

Bei rund 75-80% der Kinder und Jugendlichen kommt es im Rahmen der jDM zu kutanen Manifestationen. (82,83) Pathognomisch für die Dermatomyositis ist das charakteristische lilafarbene oder als „fliederfarben“ bezeichnete Erythem im Gesicht. Es betrifft vor allem die Oberlider und ist oft mit periorbitalen Ödemen und Teleangiektasien vergesellschaftet. (4,81,83,84,88) Oftmals wird die charakteristische violette Färbung der Lider auch als „heliotropes“ Exanthem bezeichnet, abgeleitet von der violetten Farbe der Vanilleblume. (83) Insbesondere bei dunkleren Hauttypen kann das Erythem allerdings lange Zeit unentdeckt bleiben. (84) Weitere Erytheme können zudem im Bereich der Wangen und perioral beobachtet werden. (77,83) Sie ähneln den charakteristischen kutanen Manifestationen des SLE, allerdings lassen sich die betroffenen Hautareale im Vergleich zum SLE nur schwer vom Erythem abgrenzen (83) und typischerweise liegt keine Aussparung der Nasolabialfalten vor. (77)

Eine weitere pathognomonische Hautmanifestation stellen die nach Heinrich Gottron benannten „Gottron-Papeln“, dar. Es handelt sich dabei um flache, lichenoide, schuppige Papeln und Plaques, die eines der charakteristischen Markenzeichen der DM sind. (81,84) In manchen Fällen können diese Papeln auch eine violette Färbung aufweisen. (84)

Hauptsächlich treten diese Effloreszenzen an den Streckseiten der Gelenke auf, wobei die proximalen Interphalangeal- und die Metakarpophalangealgelenke als Prädilektionsstellen fungieren. (83,84) Seltener können sie auch im Bereich der Zehen, der Ellbogen, der Knie und der Innenknöchel auftreten. (81)

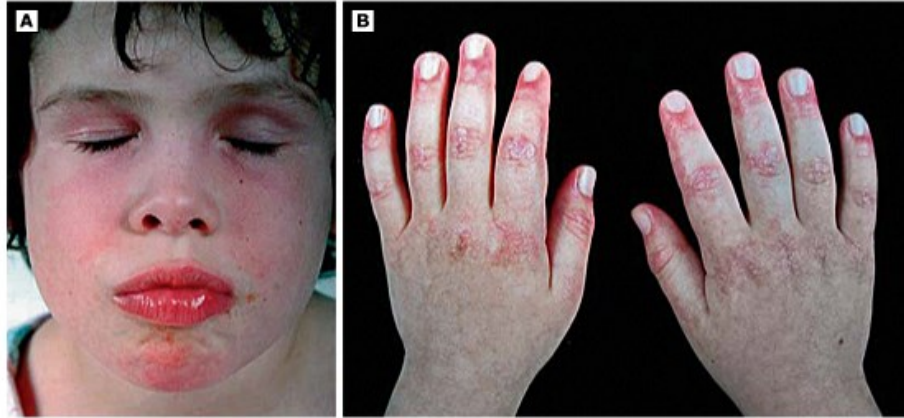


Abbildung 11: Hautmanifestationen der juvenilen Dermatomyositis (89)

Auf Abbildung A sieht man die typische heliotrope Verfärbung der Augenlider sowie ein Gesichtserythem, auf Abbildung B ein schuppiges Erythem im Bereich der Fingerknöchelchen mit Gottron-Papeln. (89)

Wenn anstatt Papeln ein Erythem im typischen oben beschriebenen Verteilungsmuster auftritt, so wird vom „Gottron-Zeichen“ gesprochen. (81,84)



Abbildung 12: Gottron Zeichen (90)

Die obige Abbildung zeigt das typische Gottron Zeichen, das sich in erythematösen bis violetten Flecken mit begleitender Schuppung auf den Streckseiten beider Knie, eines Kindes mit jDM, präsentiert. (90)

Typisch ist auch das Auftreten von Veränderungen im Bereich des Nagelfalzes. (77,81,83) Dieser zeigt sich, aufgrund eines verstärkten Wachstums der Haut in diesem Bereich, gerötet, verdickt und mit dilatierten Kapillarschlingen. (83) Den periungualen Kapillarveränderungen wird zudem eine prognostische Bedeutung zugeschrieben. So wird in Studien ein Zusammenhang zwischen dem Kapillarverlust und der Aktivität der kutanen und den muskulären Manifestationen hergestellt. (83,91) In manchen Publikationen wird auch nur von einer Assoziation mit den Hauterscheinungen berichtet. (91)

Selten kann auch ein Erythem im Bereich der Schultern, der Brust oder am Rumpf beobachtet werden. Hautulzerationen können ebenso auftreten und sind mit einem schlechteren Outcome verbunden. (77) Eine Photosensitivität liegt bei rund 30% der betroffenen Kinder und Jugendlichen vor. Zudem besteht eine Assoziation zwischen der Sonneneinstrahlung und einem Aufflackern der kutanen Manifestationen. (83)

Bei rund einem Drittel der betroffenen Kinder und Jugendlichen kommt es zum Auftreten einer Kalzinose. Dabei handelt es sich um, aus Kalziumphosphat und Apatitkristallen bestehende, Ablagerungen. (83) Diese können sich als subkutane Plaques und Knötchen, meist im Bereich der Extremitäten, präsentieren, die die Betroffenen in der Regel meist nicht einschränken. Diese Ablagerungen können allerdings auch in Muskeln und entlang von Faszien auftreten, die dann zu schmerzhaften Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit führen können. (77,83) Gewöhnlich manifestiert sich die Kalzinose innerhalb von 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn, sie kann allerdings auch bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhanden sein. (77,91) Die Verkalkungen können sich im Verlauf der Erkrankungen auch als milchige Flüssigkeit, auch als „Kalkmilch“ bezeichnet, nach außen entleeren. (77,83) Im weiteren Erkrankungsverlauf können sich diese Kalkdepots spontan wieder zurückbilden, insbesondere bei nur oberflächlichen Läsionen oder inaktiver Erkrankung. (91) Allerdings ist auch nach Abklingen der Myositis ein Fortschreiten der Kalzinose, bis hin zu flächigen Verkalkungen, möglich. (77) Sehr selten kann es bei schwerer Ausprägung zu generalisierten Ablagerungen mit Ausbildung eines Exoskeletts kommen. (83) Insgesamt ist die Kalzinose vielfach ursächlich für Beschwerden und Einschränkungen im Rahmen der jDM. (77) Insbesondere sehr tiefe Verkalkungen bedingen häufig schwere Behinderungen der betroffenen Kinder und Jugendlichen. (83)

Je nach Publikation kann eine Lipodystrophie bei 10-30% (91) bzw. bei 10-40% (83) der Betroffenen beobachtet werden. Am häufigsten tritt diese innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung auf. (91) Es handelt sich dabei um einen Verlust des subkutan gelegenen Fettgewebes, der entweder lokalisiert im Bereich des Gesichtes, des Oberkörpers sowie im Bereich der Extremitäten oder generalisiert auftreten kann. (77,83) Die Lipodystrophie ist zudem mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Hypertriglyceridämie und Insulinresistenz vergesellschaftet. (77,83,91)

3.7.4.2 Muskuloskelettal

Eine symmetrische proximale Muskelschwäche ist ein typisches Kennzeichen der jDM. (81-83) Bei ca. 95% der Patientinnen und Patienten liegt diese auch bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor. (82) Charakteristisch ist, dass die Muskelschwäche proximal im Bereich des Schulter- und Hüftgürtels stärker ausgeprägt ist als distal. Bei Abweichungen vom typischen Verteilungsmuster der Muskelschwäche sollten auch andere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. (81)

Die Muskelschwäche kann sich unter anderem durch funktionelle Einschränkungen wie Problemen beim Ein- und Aussteigen aus Fahrzeugen, beim Aufstehen vom Boden oder beim Treppensteigen äußern. (82,83) Auch eine Verminderung der allgemeinen Belastungsfähigkeit, geringere Leistungen bei sportlichen Aktivitäten sowie Schwierigkeiten bei Tätigkeiten, bei denen die Arme über den Kopf gehoben werden müssen, können hinweisend auf eine muskuloskelettale Beteiligung im Rahmen der jDM sein. (81)

Bei rund 1-5% der betroffenen Kinder und Jugendlichen kommt es zum Auftreten einer amyopathischen Dermatomyositis. Schätzungen zufolge entwickeln allerdings 26% dieser Patientinnen und Patienten im weiteren Verlauf eine typische Dermatomyositis mit muskulären Symptomen. Eine echte amyopathische jDM ist sehr selten und typischerweise mit geringeren systemischen Symptomen, einem milderem Krankheitsverlauf, geringerer immunsuppressiver Therapien und einer guten Prognose vergesellschaftet. Zudem kann es der Fall sein, dass zwar milde muskuläre Beschwerden vorliegen, diese aber übersehen werden, und somit von einer amyopathischen jDM ausgegangen wird. (87)

Im Bereich der Gelenke kommt es häufig zu Arthralgien und vorübergehenden Arthritiden. Bei Vorliegen einer persistierenden Arthritis sollten jedoch andere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden, da diese für die jDM eher untypisch ist. (83)

3.7.4.3 Weiter Symptome

Eine Mitbeteiligung der Muskulatur des Gaumens und des Pharynx kann sich durch Dysphonie sowie einer schwachen Stimme äußern. Dysphagien durch eine Ösophagusbeteiligung sind sehr selten, häufig lassen sich im Röntgen jedoch unterschwellige Motilitätsstörungen nachweisen. (83)

In seltenen Fällen ist die Muskulatur des Herzens im Rahmen der jDM mitbetroffen. Dies kann sich unter anderem in einer Kardiomegalie sowie in einem AV-Block 1. Grades manifestieren. (83) Zudem liegt bei betroffenen Kindern und Jugendlichen eine erhöhte Prävalenz von EKG-Veränderungen vor. (83,91) Eine geringere Herzfrequenzvariabilität sowie systolische und diastolische Dysfunktionen konnten zudem festgestellt werden. Vom Auftreten von Myokarditiden und Perikarditiden im Rahmen der jDM wurde in wenigen Studien berichtet. (91)

Eine ILD entwickelt sich im Zuge der jDM nur sehr selten. Das Auftreten von Aspirationspneumonien kann hingegen durch eine vorliegende Insuffizienz der Atemmuskulatur begünstigt werden. (83) Wie bereits in der Ätiopathogenese erwähnt, besteht eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer ILD und dem Vorliegen von Anti-MDA-5-AK. Meist tritt die Lungenbeteiligung früh im Verlauf der Erkrankung auf und aggraviert in Phasen mit hoher Krankheitsaktivität. (91)

Wenn es im Rahmen der Erkrankung zu einer Vaskulitis mit Mitbeteiligung des GI-Trakts kommt, kann sich diese durch abdominale Schmerzen, Hämatemesis, blutigen Stühlen und, bei äußerst schwerer Ausprägung, durch gastrointestinale Perforationen äußern. (83)

3.7.5 Diagnostik

1975 veröffentlichten Bohan und Peter Diagnosekriterien für die Dermatomyositis. (75,77,82,83) Diese werden sowohl für die Diagnostik bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen herangezogen, für die juvenile DM sind diese Kriterien allerdings nicht validiert. (77,83)

<u>Diagnosekriterien nach Bohan und Peter</u>
1. Symmetrische progressive Muskelschwäche von Schulter- und Beckengürtel sowie der Halsbeuger
2. Muskelbiopsie mit Nachweis von Typ-I- und Typ-II-Fasern, perifaszikulärer Atrophie, variabler Muskelfasergröße und lymphozytären Infiltrationen
3. Erhöhung von Muskelenzymen (CK, LDH, AST, Aldolase)
4. Auf eine Myopathie hinweisende Veränderungen im EMG (kurze kleine polyphasische Aktionspotentiale; positive „sharp waves“; insertionale Irritabilität; bizarre hochfrequente wiederholte Entladungen)
5. Vorliegen von Dermatomyositis-typischen Hautveränderungen (violetter Verfärbung der Oberlider und periorbitalem Ödem, Gottron-Zeichen)
Gesicherte <u>Diagnosestellung</u> der DM, wenn neben den, für die Dermatomyositis typischen, Hautveränderungen, drei weitere Kriterien erfüllt werden. Bei zwei weiteren erfüllten Kriterien gilt eine DM als wahrscheinlich, bei einem Kriterium als möglich.

Tabelle 12: Diagnosekriterien nach Bohan und Peter (adaptiert nach (3,77,79,83))

Experten fordern eine Überarbeitung der obigen Kriterien von Bohan und Peter, da heutzutage die MRT deutlich an Stellenwert in der Diagnostik gewonnen hat, und oftmals auch keine invasive Diagnostik mittels Muskelbiopsie und/oder EMG mehr durchgeführt wird. (83) Aufgrund der Tatsache, dass es weltweit sehr unterschiedliche Ansätze hinsichtlich Diagnostik, Behandlung und Überwachung der jDM gibt, hat es sich die PRO-KIND-Initiative (Projekte zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie), einer Subgruppe der Society for Pediatric Rheumatology (GKJR), zum Ziel gesetzt, einheitliche Diagnose- und Behandlungspläne zu definieren. Unter den dort vertretenen Experten herrschte auch der Konsens, dass eine Überarbeitung der Kriterien nach Bohan und Peter notwendig sei. (80)

2017 wurden neue Klassifikationskriterien für die idiopathischen entzündlichen Myopathien entwickelt. Diese können sowohl bei der juvenilen als auch der adulten Form der DM angewendet werden. Ob diese allerdings auch in der Diagnostik bei betroffenen Kindern und Jugendlichen den Kriterien von Bohan und Peter überlegen sind, ist derzeit noch unklar. (79)

3.7.5.1 Laborparameter

Sowohl der Nachweis normaler als auch leicht erhöhter Werte der Entzündungsparameter BSG und CRP sind zu Beginn der Erkrankung möglich. (76,77,83) Laborchemisch ist die

Erhöhung der Muskelenzyme CK, AST, ALT, Aldolase und LDH hinweisend auf das Vorliegen einer Myositis, (4,77,83) jedoch schließen auch normale Werte eine DM nicht aus. Insbesondere bei schleichenden Verläufen können nur einzelne Enzyme ausgelenkt sein oder eine Erhöhung gänzlich fehlen. (77,83) Zudem ist bei chronischen Verläufen oder Kindern mit wenig Muskelmasse die CK in akuten Phasen oftmals nicht erhöht. (83)

Bei der adulten Form der DM korrelieren insbesondere LDH, CK und Aldolase gut mit der vorhandenen Krankheitsaktivität, bei der juvenilen Form scheint dies allerdings weniger der Fall zu sein. (83,87) So wiesen nur 80-86% der Kinder bei Diagnosestellung erhöhte Muskelfermente auf und bei nur 61-64% konnte eine CK-Erhöhung festgestellt werden. Laut den neuen Konsensus-Leitlinien wird der Nachweis dieser Muskelenzyme aber weiterhin als wichtiger Marker hinsichtlich der Krankheitsaktivität angesehen. (87)

3.7.5.2 Muskelbiopsie

Falls aus den vorliegenden klinischen, laborchemischen und bildgebenden Untersuchungen kein eindeutiges diagnostisches Ergebnis gewonnen werden konnte, ist die Durchführung einer Muskelbiopsie indiziert. (83) Verglichen mit Biopsien gesunder Menschen finden sich in Muskelbiopsien von jDM Patientinnen und Patienten häufig eine übermäßige Expression von MHC-I-Komplexen auf den Muskelfasern sowie eine erhöhte Expression von Integrienen und Komplementablagerungen auf Kapillaren und den im Perimysium gelegenen größeren Gefäßen. (83,87) Kennzeichnend für die Dermatomyositis ist auch der Nachweis teils fokaler, teils ausgedehnter Immunezellinfiltrate, insbesondere perikapillär. Diese bestehen hauptsächlich aus B-Zellen, CD-4 positiven T-Gedächtniszellen, Makrophagen und reifen plasmazytoiden dendritischen Zellen. (83,87,88) Weitere charakteristische Befunde sind eine Verminderung der intramuskulären Kapillaren sowie der Nachweis obliterierter Gefäßlumina. (83,88) Besonders in frühen Stadien der Erkrankung zeigen sich oft normale histologische Befunde der Muskelbiopsien, mittels immunhistochemischen Analysen kann allerdings eine Hochregulation der MHC-I-Komplexe nachgewiesen werden. Die Gefahr besteht jedoch, dass diese Hochregulation des Haupthistokompatibilitätskomplexes I in Laboren, die diese immunhistochemischen Untersuchungen nicht standardmäßig durchführen, oftmals unbemerkt bleibt. (77) Im späten Krankheitsverlauf zeigen sich dann typische atrophische Muskelfasergruppen perifaszikulär mit einer möglichen Vermehrung von fibrotischem Bindegewebe zwischen den einzelnen Muskelbündeln. (77,83,88)

3.7.5.3 Bildgebende Verfahren

Zur Darstellung der Muskulatur stellt die Magnetresonanztomographie in der bildgebenden Diagnostik den höchsten Standard dar. (76) Hinsichtlich Diagnostik aber auch Nachsorge der jDM hat der Einsatz von MRT-Untersuchungen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. (74,92) Insbesondere in der Erkennung von ödematösen Muskelveränderungen im Rahmen der Myositis weist die MRT eine hohe Sensitivität auf. (76) In der Short Tau Inversion Recovery Sequenz (STIR) oder anhand T2-gewichteter Aufnahmen mit Fettsuppression, lassen sich Areale entzündeten Muskelgewebes nachweisen. (78,83) Zudem können mithilfe der Magnetresonanztomographie geeignete Stellen für eine etwaige Muskelbiopsie detektiert werden. (74,83) Der Sonographie kommt, aufgrund der geringeren Sensitivität hinsichtlich des Nachweises einer fokalen Myositis oder von Ödemen, im Vergleich mit der MRT, nur eine untergeordnete Rolle zu. Muskulatur die im Rahmen der jDM betroffen ist, weist sonographisch eine erhöhte Echogenität auf. (83) Mittels der Dermatoskopie können die typischen Veränderungen im Bereich des Nagelfalzes dargestellt werden. (84,91)

3.7.5.4 Testung der Muskelkraft

Eine gründliche Testung der Muskelkraft sollte bei den Kindern und Jugendlichen mit jDM erfolgen. (77) Zur objektiven Messung etwaig vorhandener Muskelschwäche kommen Messinstrumente wie die Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) zum Einsatz. Sowohl Funktion, Ausdauer als auch Muskelkraft werden im Rahmen der CMAS beurteilt. (4,77,81,83,91) Weiters stehen manuelle Muskeltests, wie der manuelle Muskeltest nach Kendall oder der MMT8, im Zuge dessen die Kraft von acht, im Rahmen einer Myositis häufig betroffener Muskeln, gemessen wird, zur Verfügung, um die Muskelkraft quantifizieren zu können. (77,83,91)

3.7.5.5 Weiter Diagnostik

Zum Ausschluss einer kardiovaskulären bzw. pulmonalen Mitbeteiligung sollte eine umfassende Abklärung dieser Organsysteme durchgeführt werden. Insbesondere sollte auf Zeichen einer etwaig vorliegenden Schwäche der Atemmuskulatur oder einer ILD geachtet werden. Eine Untersuchung des Gastrointestinaltrakts und des Nervensystems sollte in Bezug auf möglich vorliegende Vaskulitiden erfolgen. (77) Da die Organmanifestationen im Rahmen der jDM auch schleichend und erst im Verlauf der Erkrankung auftreten können, können routinemäßige apparative Untersuchungen wie ein Thorax-Röntgen, eine

Abdomensonographie, Lungenfunktionstestungen sowie das Ableiten eines EKGs in Betracht gezogen werden, um etwaige neu aufgetretene Manifestationen frühzeitig zu detektieren. (4)

3.7.6 Therapie

Eine kausale Therapie der jDM existiert nicht. (79,83) Solange dies der Fall ist, besteht der therapeutische Ansatz in einer Suppression der entzündlichen Krankheitsaktivität, der Vermeidung von Komplikationen, seien diese therapie- oder krankheitsassoziiert, sowie in der Verkürzung des Krankheitsprozesses. (83) Speziell für die juvenile Form der DM entwickelte und zugelassene Therapien existieren nicht. (79) Da bisher nur wenige randomisierte kontrollierte Therapiestudien an Kindern als auch Erwachsenen durchgeführt wurden, liegt bis dato diesbezüglich nur eine limitierte Datenlage vor. (82,93) Wichtig ist eine frühzeitige therapeutische Intervention mit sowohl pharmakologischen als auch supportiven Therapiemaßnahmen, um irreversible Schädigungen von Organen und des Bindegewebes abwenden zu können. (82) Berichten zufolge ist eine frühe aggressive Therapie mit einem verbesserten Langzeit-Outcome der Patientinnen und Patienten verbunden. (82,91)

3.7.6.1 Systemische Therapie

Es herrscht klinischer Konsens, dass Glukokortikoide auch bei der juvenilen DM das Haupttherapeutikum darstellen. (79,82,83,93) Da diese allerdings oft mit erheblichen Nebenwirkungen vergesellschaftet sind, sollten möglichst Glukokortikoid-sparende Therapiekonzepte zum Einsatz kommen. (79) Es liegen verschiedenste Schemata hinsichtlich der Glukokortikoidtherapie vor, wobei die tägliche orale Gabe von 2mg/kg Prednisolon zu den am häufigsten angewandten zählt. (82) Um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, kann auch die Gabe im Zuge einer Puls-Therapie durchgeführt werden, (4) wobei die intravenöse Gabe von 30mg/kg Methylprednisolon einmal täglich am gebräuchlichsten angewendet wird. (82)

Zusätzlich zur systemischen Glukokortikoidtherapie finden immunsuppressive Medikamente wie Methotrexat, Azathioprin oder Ciclosporin A frühzeitig Anwendung, (4) wobei Methotrexat seit über 30 Jahren das Mittel der Wahl, aus der Gruppe der DMARDs, in der Therapie der jDM darstellt. (82)

In einer Studie, die im Jahr 2016 in der Fachzeitschrift „The Lancet“ veröffentlicht worden ist, untersuchten Ruperto et al. die Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Prednisolon, im Vergleich zu Kombinationstherapien von Prednisolon mit Ciclosporin beziehungsweise Methotrexat. Im Zuge dieser randomisierten, multizentrischen Studie mit insgesamt 139 Patientinnen und Patienten erwiesen sich die Kombinationstherapien effektiver als die alleinige Prednisolontherapie. Die Studienautoren sprachen sich bevorzugt für den Einsatz der Kombination mit Methotrexat, aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu Ciclosporin, aus. (79,93)

Bei Unverträglichkeit von MTX kann alternativ Azathioprin therapeutisch bei refraktärer jDM angewendet werden. (82) Ciclosporin wird aufgrund der schwierigeren Handhabung und bezüglich möglicher auftretender Nebenwirkungen als Reservemedikament bei Patientinnen und Patienten eingesetzt, die nicht in ausreichendem Maße auf Steroide, intravenöse Immunglobuline oder andere Immunsuppressiva angesprochen haben. (82) Cyclophosphamid (CYC) gilt als third-line Therapeutikum und wird bei schwerer Lungenbeteiligung, ulzerativen kutanen Symptomen sowie bei gastrointestinaler Vaskulopathie angewendet. (82,91) Bei Betroffenen mit refraktären IEMs und bei Steroid-refraktärer ILD hat sich Mycophenolat Mofetil (MMF) in Studien als vielversprechende Therapiealternative gezeigt. In der Regel kommt es, innerhalb von zwei bis drei Monaten nach Therapiebeginn, zu einem Ansprechen von MMF. Tacrolimus erwies sich in Studien mit kleinen Fallzahlen bei Kindern und Jugendlichen mit refraktärer jDM ebenfalls als effektiv, es kam zu einer Besserung der kutanen Symptome. (82)

Seit den 1980er Jahren werden bei idiopathischen entzündlichen Myopathien therapeutisch intravenöse Immunglobuline bei refraktären Verläufen, die zuvor mit Steroiden und Methotrexat behandelt worden sind, eingesetzt. In Studien konnte eine Besserung der kutanen Symptome und der Muskelkraft dargelegt, sowie eine Reduktion der kumulativen Glukokortikoid-Dosis erreicht werden. (82,91)

Da es im Zuge der Myositis zu einer Hochregulation von TNF- α und seines Rezeptors im Muskelgewebe als auch am Endothel kommt, kann eine TNF- α -Hemmung therapeutisch in Betracht gezogen werden. Hinsichtlich der Anwendung der monoklonalen TNF- α -Antikörper Infliximab und Adalimumab bei der jDM sind allerdings nur wenige Berichte vorliegend. (82) In einer Studie von Campanilho-Marques et al. aus dem Jahr 2016 konnte

nach einer Therapie mit TNF- α -Inhibitoren eine deutliche Besserung sowohl der Haut- als auch Muskelbeteiligung festgestellt werden. (94) Der Einsatz von Rituximab (RTX) zeigte in Studien ebenfalls positive Effekte auf den Krankheitsverlauf bei refraktärer Myositis, allerdings dauerte es lange, bis sich diese Besserung einstellte. (82) Zudem konnte bei Vorliegen von Antisynthetase-, Anti-Mi-2 oder anderen Myositis-spezifischen Antikörpern ein schnelleres Ansprechen von Rituximab beobachtet werden. (79)

Derzeit wird der Einsatz von Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) diskutiert. Es liegen jedoch bis dato nur limitierte Studiendaten bezüglich der Anwendung vor. (79) Grund dafür ist, dass in den letzten Jahren erkannt wurde, dass die Dermatomyositis auch zur Gruppe der sogenannten „Interferonopathien“ gezählt werden kann, da Interferone pathogenetisch eine Rolle spielen und JAK-Inhibitoren bereits bei anderen IFN-gesteuerten Erkrankungen gute Wirkung gezeigt haben. Insbesondere Patientinnen und Patientinnen, bei denen eine anhaltende Endothelschädigung vorliegt, könnten von der Therapie mit JAK-Inhibitoren profitieren. (82)

Die Anwendung von Hydroxychloroquin (HCQ) kann überdies unterstützend erwogen werden. (80) Allerdings liegen auch hinsichtlich der Anwendung von HCQ nur wenige Studien vor, meist erfolgt die Anwendung bei milden kutanen Symptomen. (82) Anti-IFN- α -Antikörper und Sifalimumab zeigten bereits in Studien anhand erwachsener DM-Patientinnen und Patienten gute Erfolge. (79)

Bezüglich der Therapie der Kalzinose wurden bereits mehrere therapeutische Ansätze versucht, wobei allerdings keine spezifischen Therapieempfehlungen abgeleitet werden konnten. (83,91) Therapieversuche wurden unter anderem mit Pharmaka, die auf den Calciumstoffwechsel einwirken, als auch mit Immunsuppressiva durchgeführt. (91) Da sich die Kalzinose im Laufe der Erkrankung auch vollständig zurückbilden kann, sollten chirurgische Eingriffe nur bei mechanischen Behinderungen oder Hautulzerationen durchgeführt werden. (83)

Seitens der PRO-KIND-Initiative, der Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) sowie der europäischen “Single Hub and Access Point for pediatric Rheumatology in Europe” (SHARE) - Initiative wurden jeweils Experten-basierte

Behandlungsalgorithmen veröffentlicht, die bei der Therapie der jDM Anwendung finden können. (79,80,82,91)

3.7.6.2 Supportive Therapien

Alle Kinder und Jugendlichen mit jDM sollten möglichst frühzeitig auch supportive Therapiemaßnahmen erhalten. (80,91) Physiotherapie und körperliches Training zeigen positive Effekte um das Auftreten von Kontrakturen, Muskelschwäche, Atrophien, Dekonditionierungen oder Behinderungen aufgrund von Inaktivität abzuwenden. (4,80) Zudem besteht, im Gegensatz zur Vergangenheit, die Empfehlung, so früh wie möglich wieder sportlichen Aktivitäten nachzugehen. (80) Früher lag nämlich die Annahme vor, dass aktive Physiotherapie in der Frühphase der Erkrankung zu einer Zunahme der Entzündung im Muskelgewebe und in weiterer Folge zur Entstehung der Kalzinose beiträgt. (77) In einer Studie konnte mittels Anwendung von MRT, Myometrie und der Messung von CK und LDH dargelegt werden, dass körperliche Aktivität nicht zur Inflammation des Muskelgewebes führt. (91)

Ergotherapeutische als auch psychologische Betreuung stellen zudem essentielle Bestandteile in der Therapie der jDM dar. (91) Zur Osteoporoseprävention aufgrund der Glukokortikoidtherapie wird die Supplementierung von Calcium und Vitamin-D angeraten. (80,82) Da in Studien ein erhöhtes Risiko für Blutungen und Perforationen im GI-Trakt während einer Therapie mit Glukokortikoiden nachgewiesen werden konnte, wird während der Steroid-Therapie eine gleichzeitige Einnahme von gastroprotektiven Medikamenten empfohlen. (82) Zudem ist ein konsequenter Schutz vor UVA- und UVB-Licht aufgrund der gesteigerten Lichtempfindlichkeit indiziert. Dazu sollten primär Lichtschutzmittel mit einem LSF ≥ 30 verwendet sowie lichtundurchlässige Kleidung getragen werden. (4,80,82)

3.7.7 Prognose

Bei der juvenilen Dermatomyositis kann zwischen drei Erkrankungsverläufen unterschieden werden. Beim monozyklischen Verlauf der jDM tritt eine Erkrankungs-episode mit nachfolgender Remission auf. (77) Bei rund 30-40% der Kinder und Jugendlichen nimmt die Erkrankung diesen Verlauf mit kompletter Remission innerhalb von 2 Jahren. (83) Des Weiteren kann zwischen einem polyzyklischen Verlauf, im Zuge dessen es zu immer wiederkehrenden Krankheitsschüben kommt, und einem chronisch persistierenden Verlauf unterschieden werden. (77) Insbesondere bei der chronisch persistierenden Verlaufsform ist

die Erkrankung meist schwer ausgeprägt, ist schwierig therapeutisch zu kontrollieren und kann einen tödlichen Ausgang nehmen. (77)

Vor der Möglichkeit der therapeutischen Intervention mit Glukokortikoiden war die Prognose der jDM deutlich herabgesetzt. So beschrieben Bitnum et al. in ihrer 1964 im Journal of Pediatrics erschienenen Studie, dass es nur bei einem Drittel der betroffenen Kinder und Jugendlichen im Verlauf zu einem Stillstand der Erkrankung kam, ein Drittel entwickelte schwere Behinderungen und ein weiteres Drittel verstarb. (77,83,95) Aufgrund der sehr variablen Krankheitsverläufe gestalten sich Aussagen hinsichtlich der Prognose der jDM allerdings schwierig. (91) In den letzten Jahren verbesserte sich die Prognose zunehmend, trotzdem ist die jDM mit nicht unerheblicher Morbidität als auch Mortalität assoziiert. (93) Papadopoulou et. al. beziffern die Mortalität der jDM mit rund 2%. (82)

Insbesondere die erst spät auftretenden Komplikationen wie Kalzinose, Kontrakturen und Hauterscheinungen ziehen oft deutliche Einschränkungen der Lebensqualität nach sich. (4) Phillippi et al. stellten in einer Studie mit 438 Kindern und Jugendlichen mit jDM fest, dass die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit und ein geringeres Einkommen mit einer höheren Morbidität und einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sind. Zudem konnte das Auftreten einer Kalzinose gehäuft in der schwarzen Bevölkerung festgestellt werden. (92)

3.7.8 Exkurs: Polymyositis

Bei der Polymyositis handelt es sich ebenfalls um eine Erkrankung aus der Gruppe der idiopathischen entzündlichen Myopathien, die eine ähnliche Pathophysiologie wie die DM aufweist. Sie betrifft ebenso primär die quergestreifte Muskulatur und äußert sich gleichermaßen durch proximale Muskelschwäche. Das größte Unterscheidungskriterium zur DM ist das Fehlen von, für die DM pathognomonischen, Hauterscheinungen. Ein weiteres Unterscheidungskriterium stellt die Tatsache dar, dass die PM, im Gegensatz zur DM, üblicherweise im Erwachsenenalter auftritt und im Kindesalter äußerst selten ist. (76) Aufgrund dessen, dass sich die Polymyositis nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter manifestiert, wird im Rahmen dieser Übersichtsarbeit nicht näher auf diese eingegangen. (3)

3.8 Juveniles Sjögren-Syndrom

3.8.1 Definition

Beim Sjögren-Syndrom (SS) handelt es sich um eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch eine progressive Infiltration der exokrinen Drüsen und anderer Organsysteme durch Plasmazellen und Lymphozyten gekennzeichnet ist. (96,97) Bei Erkrankten liegt eine spezifische Veranlagung zur Entwicklung von Entzündungen der exokrinen Drüsen vor. Davon betroffen sind vor allem die Speichel- und Tränendrüsen, aber auch im Bereich der exokrinen Drüsen der Nase, der oberen Atemwege, des Oropharynx und der Vagina kann sich die Erkrankung manifestieren. (98) Der Grad der systemischen Beteiligung variiert. Es tritt entweder isoliert, als primäres Sjögren-Syndrom, oder im Zuge anderer Erkrankungen, als sekundäres Sjögren-Syndrom, auf. (96,99,100)

Der schwedische Ophthalmologe Henrik Sjögren beschrieb im Jahr 1933, im Rahmen seiner Dissertation, die ersten umfassenden Berichte des Sjögren-Syndroms als eigenständige Erkrankung. Anhand von 19 Patientinnen stellte er einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der drei Hauptsymptome des SS-Syndroms, der Augen- und Mundtrockenheit sowie einer chronischen Arthritis her. (97)

3.8.2 Epidemiologie

Früher wurde das Sjögren-Syndrom als eine äußerst seltene Autoimmunerkrankung angesehen, sodass es bis in die 1990er Jahre im Register der „National Organisation for Rare Disorders“ geführt worden ist. (97) Danach änderte sich das Bild allerdings. So veröffentlichten Thomas et al. 1998 eine Studie, anhand der sie die Prävalenz des Sjögren-Syndroms bei den 18- bis 75-Jährigen in der englischen Population mit rund 3-4% angenommen hatten. (101) Heutzutage wird die Inzidenz des Sjögren Syndroms in der erwachsenen Population mit ca. 4/100 000 und die Prävalenz mit 0,1-3,6% angegeben. Das juvenile Sjögren-Syndrom (jSS) ist viel seltener, genaue Daten hinsichtlich der Epidemiologie liegen allerdings nicht vor. (102) Bis ins Jahr 2005 waren nur rund 130 beschriebene Fälle in der Literatur bekannt. (103) Vivino sowie Movva et al. sprechen in ihren 2017 bzw. 2014 veröffentlichten Reviews von mehr als 200 dokumentierten Fällen. (97,104) Dies kann aber auch dem Umstand geschuldet sein, dass keine speziell für das Kindes- und Jugendalter validierten Klassifikationskriterien vorliegen. (104,105)

Je nach Publikation wird das mittlere Erkrankungsalter beim Sjögren-Syndrom zwischen dem 40. bis 55. Lebensjahr (97) bzw. zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (99) angegeben. Jedoch kommt es auch in jüngeren und älteren Populationen vor. Im Systematischen Review von Virdee et al. wird das mediane Ersterkrankungsalter bei Kindern und Jugendlichen in den miteinbezogenen Studien mit 9,5 bis 10,7 Jahren angegeben. (106) Frauen erkranken im Vergleich zu Männern rund 9-mal häufiger am primären Sjögren-Syndrom. (104,107) Auch innerhalb der pädiatrischen Population zeigt sich ein Überhang der weiblichen Betroffenen, das Verhältnis von Mädchen zu Buben beträgt rund 5-7:1. (108)

3.8.3 Ätiologie und Pathogenese

Hinsichtlich der Ätiologie des Sjögren Syndroms existieren noch zahlreiche Unklarheiten. (109) Es wird angenommen, dass es sich beim primären Sjögren Syndrom um ein multifaktoriell verursachtes Krankheitsbild handelt, bei dessen Entstehung genetische sowie epigenetische und Umweltfaktoren eine Rolle spielen. (110) In der Literatur werden immer wieder infektiöse sowie genetische Faktoren, wie der Nachweis von HLA-DR3, diskutiert. (100) Zudem können Anti-Ro/SSA und Anti-La/SSB Autoantikörper im Speichel der Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden und scheinen demnach eine pathogenetische Rolle in der Entstehung des Sjögren-Syndroms einzunehmen. (102)

In einer retrospektiven schwedischen Studie von Jonsson et al. aus dem Jahr 2013 konnte zudem festgestellt werden, dass 66% der im Studiendesign eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit SS, bereits vor Erkrankungsbeginn Autoantikörper aufwiesen. (104,111) In absteigender Reihenfolge konnten ANA, Rheumafaktoren, Anti-Ro60/SSA, Anti-Ro52/SSA und anti-La/SS-B nachgewiesen werden. (111)

Pathogenetisch kommt es zu Beginn zu einer Autoimmunepithelitis, einer Entzündung der glandulären Epithelzellen der Drüsen. Anschließend werden durch Apoptose dieser entzündeten Zellen Autoantigene freigesetzt. (99) Als solche Autoantigene fungieren unter anderem die Kernproteine Ro/SSA und La/SSB, die vom Epithel der exokrinen Drüsen exprimiert werden. (98) In weiterer Folge kommt es am Entzündungsort zur Einwanderung von T- und B-Lymphozyten sowie dendritischer Zellen, die dort Keimzentren bilden. (99) Daraus resultierend, kommt es zur Erhöhung der Zytokin- als auch Chemokinspiegel, die als Folge einer Reaktion der T- sowie B-Lymphozyten auf die Autoantigene, ausgeschüttet werden. Typ-I-Interferone, Interleukin-12 sowie der „B-cell-activating factor“ (BAFF) sind einige dieser Zytokine und diese stimulieren wiederum die spezifische Immunabwehr. (99)

Diese erhöhten Spiegel führen zu einer chronischen Entzündung der exokrinen Drüsen und in weiterer Folge zu dem Verlust ihrer physiologischen Funktionen. (98)

Das typische Sicca-Syndrom entsteht als Resultat einer generalisierten Atrophie der Drüsen. (100) In den gebildeten Keimzentren kommt es zudem auch zur Ausreifung von Plasmazellen, die im Anschluss Autoantikörper bilden, die pathogenetisch am Sjögren-Syndrom beteiligt sind. (99)

3.8.4 Klinische Symptome

Beim primären Sjögren-Syndrom handelt es sich um ein heterogenes Krankheitsbild. Die Manifestationen reichen von einer lokalisierten Erkrankung (auf eine spezifische Drüse beschränkt), bis hin zu einer komplexen, lebensbedrohlichen systemischen Beteiligung. (106) Das sekundäre Sjögren-Syndrom tritt in der Pädiatrie am häufigsten im Rahmen einer juvenilen idiopathischen Arthritis, des systemischen Lupus erythematodes und der Mixed Connective Tissue Disease auf. (104)

Bei Kindern und Jugendlichen präsentiert sich das Sjögren Syndrom in den meisten Fällen mit glandulären Schwellungen. (104) Laut dem 2017 erschienenen Systematischen Review von Virdee et al. kommt es bei 50-84,6% der Betroffenen neben den glandulären Symptomen, auch zum Auftreten extraglandulärer Manifestationen. (106)

Xerostomie und Xerophthalmie stellen bei Erwachsenen die Hauptsymptome des Sjögren-Syndroms dar. (3,97,99,108,112) Bei Kindern hingegen verzögert sich die Diagnosestellung oftmals, da sie im Gegensatz zu erwachsenen Betroffenen seltener über Sicca-Symptomatik mit Mund- und/oder Augentrockenheit klagen. (104,108,113) Im Systematischen Review von Virdee et al., im Rahmen dessen sie vier Studien des jSS analysierten, wiesen 23,1 - 80,8% der Kinder und Jugendlichen Sicca-Symptome auf. (106) Oftmals entwickeln sich die Xerostomie und Xerophthalmie erst im weiteren Erkrankungsverlauf, denn nur bei etwa einem Drittel lagen diese zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor. (105,112) Dieser Umstand kann unter anderem auf ihre guten Speichel- und Tränenreserven zurückgeführt werden. (106)

Beim jSS scheint das Vorliegen einer Mitbeteiligung der Glandula Parotis zu Beginn der Erkrankung häufiger der Fall zu sein, als bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. (102) Häufig stellt eine Parotisschwellung auch überhaupt die erste Manifestation des SS bei Kindern und Jugendlichen dar. (104) Mit einer Inzidenz von 65 bis 75% ist die Parotitis zudem insgesamt auch die häufigste und dominanteste Manifestation beim primären juvenilen Sjögren-Syndrom. (97,105,112,113) Bei rezidivierenden Parotis-Schwellungen im Kindes- und Jugendalter sollte deshalb immer eine Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens eines Sjögren Syndroms durchgeführt werden. (104,105) Auch die kleinen labialen Speicheldrüsen und die Glandulae submandibulares können mitbetroffen sein. (102)

Beim jSS kommt es im Vergleich zur adulten Form, häufiger zum Auftreten extraglandulärer Manifestationen, diese können nahezu jedes Organ betreffen und äußern sich ähnlich wie bei den erwachsenen Betroffenen. (102,104) Allgemeinsymptome wie Fatigue, Fieber und Lymphadenopathie treten häufiger bei der pädiatrischen als bei der adulten Form auf. (102,106) In einer Studie von Anaya et al., in der 39 Kinder und Jugendliche mit primärem jSS einbezogen waren, erwiesen sich hämatologische Manifestationen mit einer Prävalenz von 25,6% als die häufigsten extraglandulären Symptome. Am zweithäufigsten konnten Manifestationen des muskuloskelettalen Systems beobachtet werden. (104)

Kutan kann sich ein jSS initial in Form eines Raynaud-Syndroms manifestieren. Im Vergleich zu erwachsenen Betroffenen scheint eine manifeste Arthritis beim jSS seltener vorzukommen. Arthralgien sind aber bei rund 50% der Kinder und Jugendlichen präsent. (102) Auch psychiatrische Manifestationen wie Major Depressionen und Zwangsstörungen wurden bei Kindern und Jugendlichen mit pSS beschrieben. Psychosen wurden bereits bei erwachsenen SS- Patientinnen und Patienten diagnostiziert, bei Kindern jedoch noch nicht. (114)

In der nachfolgenden Tabelle sind mögliche extraglanduläre Symptome und Komplikationen des primären Sjögren-Syndroms im Kindes- und Jugendalter (adaptiert nach (17,104)) aufgelistet.

<u>Organsystem:</u>	<u>Symptome/Komplikationen:</u>
<u>Neurologisch:</u>	„Brain fog“; Fatigue, Periphere Neuropathie, Mitbeteiligung des ZNS mit demyelinisierenden MS-ähnlichen Erkrankungen, Neuromyelitis optica, Opticusneuritis
<u>Muskuloskelettal:</u>	Arthralgien und Myalgien, Osteopenie, Schwere Arthritis oder Myositis, Osteoporose, Temporomandibuläre Arthritis
<u>Mukosal:</u>	Mundtrockenheit mit/ohne Dysphagie, Augentrockenheit mit/ohne Hornhautschädigungen, Karies, Uveitis
<u>Pulmonal:</u>	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie, Pulmonaler Hypertonus
<u>Renal:</u>	Renale tubuläre Azidose, tubulointerstitielle Nephritis, Glomerulonephritis (einschließlich membranöser, membranoproliferative und mesangial proliferativer GN)
<u>Gastrointestinal:</u>	Hepatitis, Pankreatitis
<u>Endokrin:</u>	Hashimoto Thyreoiditis
<u>Kutan:</u>	Raynaud-Phänomen, Vaskulitiden einschließlich des Kawasaki-like-Syndroms, Erythema anulare
<u>Hämatologisch:</u>	Leukopenie, Aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Hypergammaglobulinämie, Lymphome

Tabelle 13: Symptome/Komplikationen des juvenilen Sjögren Syndroms (adaptiert nach (17,104))

3.8.5 Diagnostik

Durch die vielfältigen extraglandulären Manifestationen, der sich nur schleichend entwickelnden Sicca-Symptomatik und der erhöhten Prävalenz von Parotis-Schwellungen, gestaltet sich die Diagnosefindung des SS in der Pädiatrie oft schwierig. (104) Eben diese extraglandulären Manifestationen lassen häufig auch an andere Autoimmunerkrankungen denken und können eine Diagnosestellung verzögern. (106) Means et al. berichten in ihrem Review von einer durchschnittlichen Dauer von vier Jahren von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung. 2,7 Jahre vergehen im Durchschnitt ab dem ersten ärztlichen Kontakt bis zur finalen Diagnose des jSS. (112) Dieser Umstand kann auch ursächlich für die nur wenigen bekannten Fällen des juvenilen Sjögren-Syndroms angesehen werden. (104)

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen nicht eine typische Sicca-Symptomatik vorliegt, können rezidivierende Konjunktivitiden, ausgeprägter Kariesbefall der Zähne, trockene spröde Lippen, rezidivierende orale Candidosen und eine rezidivierende Vaginitis Hinweise auf das Vorliegen eines jSS sein. (104)

Diagnostisch erfolgt meist eine Biopsie der kleinen labialen Speicheldrüsen aus der Unterlippe, (17,99,102) in rund 10% der Fälle der betroffenen Kinder kann allerdings kein Befall der kleinen Speicheldrüsen histologisch belegt werden. (102) Bei Erwachsenen ist insbesondere dann, wenn kein Nachweis von SS-A-Antikörpern gelingt aber der Verdacht auf ein SS besteht, eine Biopsie indiziert. (99) Ein lymphozytäres Infiltrat, lymphoepitheliale Läsionen der Streifenstücke der Drüsen und eine Parenchymatrophie sind histopathologisch typisch für das Sjögren-Syndrom. Sowohl in den großen als auch kleinen Speicheldrüsen können diese leukozytäre Infiltrate mit Makrophagen, T- und B-Lymphozyten nachgewiesen werden. (100) Wenn der sogenannte Fokus-Score erfüllt ist, das bedeutet, wenn mindestens 50 Lymphozyten und Histiocyten pro 4mm² Gesichtsfeld im beurteilten Drüsengewebe nachgewiesen werden können, liegt mit einer Sensitivität 60-90% und einer Spezifität von 80-90% ein Sjögren-Syndrom vor. (3,99) Allerdings wurde auch dieser Focus-Score nur anhand erwachsener Patientinnen und Patienten validiert.

Falls zudem der Verdacht auf eine maligne Raumforderung, wie ein Lymphom besteht, erfolgt in Ausnahmefällen auch eine direkte Gewebeentnahme aus der Parotis. (102)

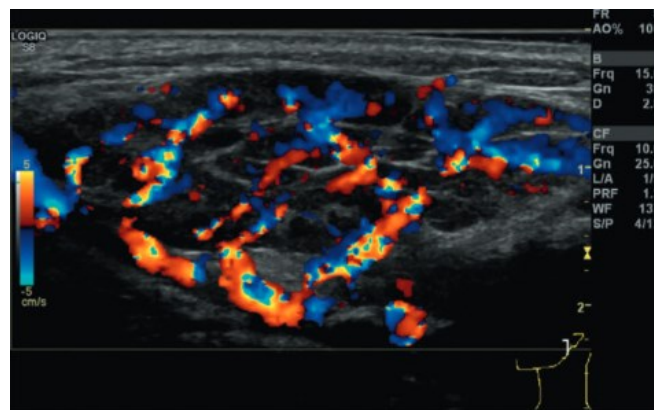


Abbildung 13: Sonographisches Bild einer akuten Parotitis im Farbdoppler (102)

In der obigen Abbildung wird mittels farbcodierter Duplex Sonographie die ausgeprägte Hyperperfusion der Parotis, aufgrund der vorliegenden Entzündung, ersichtlich. (102)

Wie bei der adulten Form, ist auch beim juvenilen SS der Nachweis von anti-Ro/SSA- und anti-La/SSB-Autoantikörper charakteristisch. ANA und Rheumafaktoren können ebenfalls häufig vorhanden sein. Typisch ist ebenso eine polyklonale Hypergammaglobulinämie sowie eine Erhöhung der BSG. (23,102,105) In 80% der Fälle können ANA, bei 70% anti-Ro/SSA-AK, sowie anti-La/SSB-AK bei rund 30-70% der Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden. (104)

Zur Bestimmung des Tränen- und Speichelflusses werden bei erwachsenen Patienten objektive Methoden angewendet. Insbesondere bei Kindern können diese allerdings oftmals nicht durchgeführt werden. Bei der Messung des Tränenflusses werden ein Schirmertest mit einem Ergebnis unter 5mm in 5 Minuten, ein van Bijsterveld Score ≥ 4 sowie der okuläre Färbungsscore ≥ 5 als pathologisch angesehen. Hinsichtlich des Speichelflusses gilt ein unstimulierter Speichelfluss, von $< 0,1\text{ml}$ pro Minute als pathologisch. (102)

Zur Beurteilung des Befalls der Speicheldrüsen, insbesondere der Gl. submandibularis und der Gl. Parotis, wird die Sonographie immer bedeutsamer. (99,102) Sonographische Methoden finden sowohl in der Diagnostik als auch in der Verlaufsbegutachtung der Erkrankung Anwendung. Im B-Modus gelingt eine gute morphologische Beurteilung der jeweiligen Drüsen, die vorliegenden Perfusionsverhältnisse können in der farbcodierten Doppler-Sonographie abgeschätzt werden. (102) In Studien betrug die Sensitivität der Sonographie in der Diagnostik des pSS 63%, die Spezifität 99%. (99)

Ebenso gewinnt die Magnetresonanztomographie zunehmend an Bedeutung, anhand derer ebenfalls eine differenzierte Beurteilung der Speicheldrüsen erfolgen kann. Zudem können etwaige vorliegende Neoplasien und auch eine mögliche Mitbeteiligung des Gehirns nachgewiesen werden. Der Sialographie kommt eine untergeordnete Rolle zu, da sich die Injektion eines Kontrastmittels in den Ausführungsgang, insbesondere bei kleinen Kindern, oft schwierig gestaltet und die Untersuchung zudem eine Strahlenbelastung mit sich bringt. Eine weitere diagnostische Methode stellt die Szintigraphie dar, die früher Teil der Klassifikationskriterien der AECG waren. Ihr diagnostischer Wert wird allerdings kontrovers diskutiert. (102)

2016 veröffentlichten das American College of Rheumatology (ACR) und die European League Against Rheumatism (EULAR) gemeinsame Klassifikationskriterien für das primäre Sjögren-Syndrom bei Erwachsenen. Davor wurden die Klassifikationskriterien der American-Consensus Group (AECG) am häufigsten angewendet. (115)

<u>ACR/EULAR Kriterien für das primäre Sjögren-Syndrom aus dem Jahr 2016</u>		
<u>Parameter:</u>		<u>Score:</u>
<u>Histopathologisch:</u>	Speicheldrüsenbiopsie aus der Unterlippe mit fokaler lymphozytärer Sialadenitis und Fokus-S-Score mit ≥ 1 Fokus/4mm ²	3
<u>Serologie:</u>	Nachweis von Anti-SS-A/Ro-Antikörpern	3
<u>Objektive Tests:</u>	Okulärer Färbeindex ≥ 5 (oder van-Bijsterveld-Score ≥ 4) in mindestens einem Auge	1
	Schirmer-Test ≤ 5 mm in 5 Minuten in mindestens einem Auge	1
	Unstimulierter Speichelfluss $\leq 0,1$ ml/min	1
<u>Einschlusskriterien:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> a. Tägliche, beeinträchtigende Augentrockenheit für mehr als 3 Monate b. Okuläres Sand- oder Fremdkörpergefühl c. Einsatz von Tränenersatzmitteln mehr als dreimal täglich d. Tägliches Gefühl der Mundtrockenheit für mehr als 3 Monate e. Notwendige Flüssigkeitszufuhr, um Speisen schlucken zu können 		
<u>Ausschlusskriterien:</u>		
Positive Anamnese einer Bestrahlung im Kopf-/ Halsbereich; Aktive Hepatitis (PCR positiv); Vorliegen von AIDS, Sarkoidose, Amyloidose, Graft-versus-Host-Erkrankung, IgG4-assoziierten-Erkrankung		
<u>Diagnosestellung:</u>		
Ein primäres Sjögren-Syndrom liegt vor, wenn die Einschlusskriterien erfüllt werden, keine Ausschlusskriterien zutreffen und ein Score ≥ 4 erreicht wird.		

Tabelle 14: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für das primäre Sjögren-Syndrom (adaptiert nach (107,115))

Da die für das Erwachsenenalter zugelassenen Klassifikationskriterien bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nur eine sehr geringe Sensitivität aufgewiesen hatten, entwickelten Bartunkova et al. 1999 speziell für das jSS konzipierte Klassifikationskriterien. (104)

<u>Vorgeschlagene Diagnostische Kriterien für das juvenile Sjögren-Syndrom von Bartunkova et al.:</u>	
I.	<u>Klinische Symptome:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Oral:</u> Rezidivierende Parotitis oder Schwellung der Parotis 2. <u>Okulär:</u> Rezidivierende Konjunktivitis ohne offensichtliche allergische oder infektiöse Ätiologie, Keratokonjunktivitis sicca 3. Andere Schleimhautsymptome: Rezidivierende Vaginitis 4. Systemisch: Fieber unklarer Genese, nicht-entzündliche Arthralgien, hypokalämische Paralyse, abdominelle Schmerzen
II.	<u>Immunologische Veränderungen:</u> Vorliegen von mindestens einer der folgenden Antikörper: anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, hoher ANA-Titer, Rheumafaktor
III.	<u>Andere laborchemische Veränderungen:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biochemisch: erhöhte Serum Amylase 2. Hämatologisch: Leukopenie, erhöhte BSG 3. Immunologisch: Polyklonale Hypergammaglobulinämie 4. Nephrologisch: Renal tubuläre Azidose 5. Histologischer Nachweis einer lymphozytären Infiltration der Speicheldrüsen oder anderer Organe 6. Objektiver Nachweis von Augentrockenheit (Schirmer-Test oder Bengalrosa-Färbung) 7. Objektiver Nachweis der Parotis-Beteiligung (Abnormale Sialographie)
IV.	<u>Ausschluss anderer Autoimmunerkrankungen</u>
→ Diagnosestellung des jSS, wenn mindestens 4 der 12 Kriterien erfüllt werden.	

Table 15: Vorgeschlagene Diagnostische Kriterien für das juvenile Sjögren-Syndrom von Bartunkova et al. (adaptiert nach (102,103))

Im Jahr 2005 verglichen Houghton et al. die vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien des primären Sjögren-Syndroms im Kindesalter von Bartunkova et al., mit den damals validierten Kriterien der American-European Consensus Group (AECG) für das pSS bei Erwachsenen, hinsichtlich der Anwendbarkeit bei der Diagnostik des SS in der Pädiatrie. Sie schlossen insgesamt 135 Kinder mit bereits diagnostiziertem Sjögren-Syndrom ein und untersuchten, ob diese die AECG-Kriterien beziehungsweise die vorgeschlagenen Kriterien von Bartunkova et al. erfüllten. 39% erfüllten die AECG-Kriterien, 76% die vorgeschlagenen pädiatrischen Kriterien. Houghton et al. schlussfolgerten, dass die AECG Kriterien aufgrund der nur sehr geringen Sensitivität nicht bei Kindern und Jugendlichen

angewendet werden sollten. (103) In dem, im Jahr 2019 in der Fachzeitschrift „arthritis und rheuma“ erschienen, Übersichtsartikel des deutschen Kinderrheumatologen Johannes-Peter Haas, wurde dargelegt, dass die mittlerweile mehrmals revidierten und validierten AECG-Klassifikationskriterien in Kohortenstudien sich bei Kindern und Jugendlichen ähnlich verlässlich wie die vorgeschlagenen Kriterien von Bartunkova et al. gezeigt hatten. (102)

3.8.6 Therapie

Die Therapie des jSS wird hauptsächlich anhand der therapeutischen Maßnahmen des Erwachsenenalters abgeleitet, da bis dato keine speziellen Studien bezüglich der Therapie im Kindes- und Jugendalter vorliegen. (102) Allerdings liegt auch bei der Behandlung der adulten Form keine kausale Therapie des SS vor. (99) Insgesamt wird bei der Behandlung der betroffenen Kinder und Jugendlichen eine enge Zusammenarbeit von Kinderrheumatologen sowie Augen- als auch Zahnärzten empfohlen. (102)

3.8.6.1 Therapie der glandulären Symptome

Hinsichtlich der verschiedenen glandulären Symptome erfolgt eine symptomatische Therapie. (99,104) Nicht-steroidale Antirheumatika zeigen bei Parotitis gute Wirkung. (104) Bei Vorliegen von Sicca-Symptomen sollte der Einsatz von Speichel- sowie Tränenersatzmittel möglichst frühzeitig erfolgen. (102,104) In Studien zeigten immunsuppressive Augentropfen mit den Wirkstoffen Cyclosporin sowie Tacrolimus gute Wirkung bei einer Keratokonjunktivitis sicca. (102) Bei Mundtrockenheit empfiehlt sich die Anregung der Drüsentätigkeit unter anderem durch Kauen von Kaugummis ohne Zuckerzusatz und die Anwendung anderer speichelfördernder Maßnahmen. (99,102) In einer placebokontrollierten Studie konnte ein positiver Einfluss der systemischen Gabe des Muskarinrezeptorantagonisten Pilocarpin auf die Speichelproduktion nachgewiesen werden. Pilocarpin kann auch bei der juvenilen Form des SS, bei Vorliegen einer Xerostomie, eingesetzt werden. (99,102) In Bezug auf die Sicherheit der Anwendung von Sialogoga bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, zur Förderung der Speichelbildung, liegen allerdings nur limitierte Daten vor. Exzessives Schwitzen zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen, die in der Regel meist gutartig sind. Potentiell schwere Nebenwirkungen wie das Auftreten eines Bronchospasmus, eines Glaukoms sowie Dehydration, müssen allerdings im Entscheidungsprozess hinsichtlich der Anwendung Berücksichtigung finden. (104)

Mundtrockenheit kann ein erhöhtes Kariesrisiko mit sich bringen, deshalb wird eine intensive Zahnpflege empfohlen. (99) Movva et al. berichten in ihrem 2014 erschienenen Review von guter therapeutischer Wirksamkeit Hydroxychloroquins bei rezidivierenden Parotitiden und muskuloskelettalen Symptomen. (104) Jedoch liegt bis dato eine sehr diskrepante Studienlage hinsichtlich der Effektivität von Hydroxychloroquin vor. (99,102)

3.8.6.2 Therapie der extraglandulären Symptome

Bei progredientem Erkrankungsverlauf und extraglandulären Symptomen kann der Einsatz von Glukokortikoiden und DMARDs erwogen werden. (104) Insbesondere bei schweren Erkrankungsverläufen mit ZNS-Mitbeteiligung und Vaskulitiden ist eine Immunsuppression indiziert. (99) Speziell bei Auftreten ZNS-assoziiertes Komplikationen wie einer Optikusneuritis, Myelitis transversa oder Mononeuritis multiplex hat Cyclophosphamid gute Wirksamkeit bewiesen. In Studien konnte keine wesentliche therapeutische Wirksamkeit der TNF-Inhibitoren Infliximab und Etanercept festgestellt werden. (99,102) Die Anwendung von Abatacept lieferte hingegen vielversprechende Ergebnisse, sodass in den Speicheldrüsen eine Reduktion der lymphozytären Infiltration festgestellt werden konnte. (102) Rituximab bewährte sich vor allem bei schweren Parotisschwellungen sowie bei Arthritiden. (99)

3.8.7 Prognose

Der Outcome des jSS variiert stark und hängt maßgeblich von der Dauer bis zur Diagnosestellung, dem Ausmaß der Entzündung und dem Grad der Schädigung der Drüsen ab. (17) Grundsätzlich ist die Prognose des jSS allerdings günstig und hinsichtlich der Mortalität liegt keine Erhöhung vor. (110) Durch die unterschiedlichen Organmanifestationen wird die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen oftmals deutlich eingeschränkt. (110) Früher wurde das Sjögren-Syndrom als „die gutartige Form des Lupus“ bezeichnet, jedoch wurde in Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten festgestellt, dass eine Verminderung der Lebensqualität, verglichen mit anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, gleichermaßen vorliegt. Insbesondere die Mundtrockenheit wurde als einschränkender Faktor festgestellt. Im Vergleich zu gesunden Personen, haben die Betroffenen deutlich höhere zahnärztliche Kosten aufgrund des gehäufteten Auftretens von Kariesbefall und häufigeren Zahnextraktionen. (97) Da es sich beim Sjögren-Syndrom um eine chronisch-entzündliche Erkrankung handelt, wird von einem erhöhten Atherosklerose-Risiko ausgegangen, allerdings liegen diesbezüglich beim jSS nur limitierte Daten vor. (17)

In Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten, wurde herausgefunden, dass bei diesen ein erhöhtes Risiko besteht, als Langzeitkomplikation ein Lymphom zu entwickeln. (3,98,100) Verglichen mit anderen Autoimmunerkrankungen, liegt beim SS das höchste Risiko für die Ausbildung eines Lymphoms vor. (98) In einer englischen Studie aus dem Jahr 2006 verglichen Wissenschaftler am University College Hospital in London die Inzidenz von Folgekarzinomen bei Patientinnen und Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom (pSS) mit der Allgemeinbevölkerung. Die Inzidenz ein Lymphom zu entwickeln, war, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, bei pSS-Patientinnen und Patienten 37,5mal höher. Auch das Gesamtkrebsrisiko war in dieser Studie bei pSS-Patientinnen und Patienten rund 2,6-mal höher, was aber auf das häufige Auftreten der Lymphome zurückzuführen ist. (116) In der pädiatrischen Literatur wird allerdings über das Auftreten von Lymphomen als Langzeitfolge kaum berichtet. Dieser Umstand ist wohl zum Teil auch dem Fehlen von Langzeit-Follow-Up-Studien geschuldet. (104)

3.9 Juvenile Mixed Connective Tissue Disease

3.9.1 Definition

Bei der Mixed Connective Tissue Disease (MCTD), auch Sharp-Syndrom oder Mischkollagenose genannt, handelt es sich um eine seltene chronische Autoimmunerkrankung, die durch ein Überlappen von Symptomen anderer Kollagenosen gekennzeichnet ist. Eine Vielzahl an möglichen Symptomen des Systemischen Lupus erythematoses, der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), der systemischen Sklerose (SSc) und der Dermato- und Polymyositis können im Rahmen der MCTD auftreten. (4,52,117-119) Die Klassifikationskriterien einer Kollagenose im klassischen Sinne werden dabei aber nicht erfüllt. (4) Die Erkrankung wurde 1972 von G. Sharp et.al erstmals beschrieben, kurze Zeit später wurden auch die ersten Fälle im Kindes- und Jugendalter bekannt. (52,118)

3.9.2 Epidemiologie

Bei der Mixed Connective Tissue Disease handelt es sich um eine seltene Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis. (118) Im Erwachsenenalter beträgt die jährliche Inzidenz der MCTD 1,9 pro 100 000 Einwohner und das mittlere Erkrankungsalter liegt in der dritten Dekade. (119,120) Hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der MCTD im Kindes- und Jugendalter existieren jedoch keine genauen Daten. (4,17,52) Schätzungen zufolge beträgt

die Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren 0,2/100 000. (117) Das mediane Erkrankungsalter bei der juvenilen Form liegt bei 11 Jahren, wobei das weibliche Geschlecht im Verhältnis zum männlichen mit 6:1 deutlich häufiger betroffen ist. Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen ethnischen Zugehörigkeiten konnten keine festgestellt werden. (118)

3.9.3 Ätiopathogenese/Pathologie

Die Ätiologie der MCTD ist weitestgehend ungeklärt. Es handelt sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine chronische Aktivierung des Immunsystems, ausgelöst durch eine Exposition gegenüber einem unbekanntem Antigen. Bevorzugt tritt dies bei Personen auf, die diesbezüglich eine genetische Prädisposition aufweisen. (52,118) Bei Erwachsenen ist die MCTD mit den HLA-Klasse-2-Molekülen DR4, DR1 und, seltener, DR2, assoziiert. (118)

Die Pathogenese der MCTD ist bis dato ebenso noch nicht vollständig geklärt. (121) Bei der Entstehung der MCTD spielen jedoch sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunabwehr eine Rolle. (118) Immunologisch findet sich typischerweise der Nachweis hoher Titer von Antikörpern gegen U1-RNP. Der U1-RNP-Komplex dient zur Konversion der pre-messenger RNA in reife RNA und kommt im Kern eukaryoter Zellen vor. Pathogenetisch spielen diese Anti-RNP-Antikörper eine zentrale Rolle. (52,117,118,121) Kennzeichnend sind auch T-Zellen, die mit U1-RNP reagieren, wobei das 70-kD-Peptid des U1-RNP-Antigens das dominante Autoantigen bei der MCTD zu sein scheint. (118,121,122) Die genaue Rolle dieser T-Lymphozyten konnte bis dato jedoch noch nicht genau geklärt werden. (121) Im Mäusemodell konnte nachgewiesen werden, dass die Anti-RNP-Antikörper an der Vermittlung von Lungenschädigungen beteiligt sind. Zudem besteht die Vermutung, dass eine durch Anti-U1-RNP-Antikörpern ausgelöste Endothel-aktivierung für die Entstehung einer pulmonal arteriellen Hypertonie ursächlich ist. (17,118)

Die morphologischen Veränderungen der MCTD entsprechen denen der überlappenden Erkrankungen. (88) Histopathologisch zeigen sich typische entzündliche vaskuläre Veränderungen. Infiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen in der Tunica intima kleiner und großer Blutgefäße sind in den verschiedensten Organen und Gelenken nachweisbar. (118,122)

3.9.4 Klinische Symptome

Diffuse Schwellungen von Fingern und Händen, sogenannter „puffy hands“, das Auftreten eines Raynaud-Phänomens sowie einer Polyarthritits zählen zu den initialen bzw. Leitsymptomen der MCTD. (17,52,118,119) Allgemeinsymptome wie Fieber, Müdigkeit und Unwohlsein, Schluckbeschwerden und Myositiden zählen ebenso zu den frühen Manifestationen. Im weiteren Krankheitsverlauf kann es zum Auftreten verschiedenster pulmonaler, renaler, kardialer, gastrointestinaler und neurologischer Symptome kommen. (17) Bei rund einem Drittel der Patientinnen und Patienten kommt es zum Auftreten einer Serositis sowie zu einer kutanen Beteiligung mit Photosensibilität, Schmetterlingserythem, Teleangiektasien sowie Hyperpigmentierung. (118)

Zu den häufigsten Manifestationen im Kindes- und Jugendalter zählen muskuläre Symptome, die sich in leichter Schwäche äußern sowie die Ösophagusdysmotilität, deren Hauptsymptom der gastroösophageale Reflux ist. Im Vergleich zum SLE kommt es bei der juvenilen MCTD seltener zu einer Mitbeteiligung der Nieren. Zudem werden gehäuft hämatologische Komplikationen wie Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen beobachtet. Von besonderer klinischer Wichtigkeit ist, dass es zur Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie sowie einer interstitiellen Lungenerkrankung kommen kann. Hinsichtlich des Vorliegens der interstitiellen Lungenerkrankung im Rahmen einer juvenilen MCTD existieren nur wenige Studien, jedoch dürfte diese seltener auftreten als ursprünglich angenommen. (118)

Mit Fortdauer der Erkrankung treten gehäuft SSc-artige Manifestationen in den Vordergrund. So kann es unter anderem zu Komplikationen wie Ischämien und Kalzinosen der Finger und Autoamputationen kommen. Die initiale diffuse Schwellung der Finger geht im Verlauf häufig in eine Sklerodaktylie über. Zudem kann es, abhängig vom Ausmaß der immunsuppressiven Therapie, zum Auftreten von Bakteriämien und opportunistischen Infektionen im Rahmen der MCTD kommen. (17)

In der nachfolgenden Tabelle sind verschiedene mögliche Organmanifestationen der juvenilen MCTD dargestellt.

<u>Organsystem:</u>	<u>Symptome/Komplikationen:</u>	
<u>Neurologisch:</u>	Depressionen; „Brain fog“; Fatigue	
<u>Renal:</u>	Glomerulonephritis → allerdings verläuft diese weniger schwer und tritt seltener auf als beim SLE	
<u>Muskuloskeletal:</u>	<u>Häufig:</u> Arthritis; Myalgien und Arthralgien; Osteopenie	<u>Schwere Verlaufsform:</u> Entzündliche Myositis; Erhöhung der Muskelenzyme; Osteoporose
<u>Gastrointestinal:</u>	<u>Häufig:</u> milde Motilitätsstörung des GI-Trakts; Dyspepsie; Obstipation	<u>Schwere Verlaufsform:</u> Dysphagie aufgrund sklerodermatischer Ösophagus-Veränderungen; Verdickungen und Fibrosierungen von Darmwandsegmenten mit konsekutiver Malabsorption; schwere gastrointestinale Motilitätsstörungen; bakterielle Überwucherung des Dünndarms; Entstehung eines „Watermelon-Stomach“
<u>Kardiovaskulär:</u>	Auftreten jeglicher Komplikationen des SLE möglich, zudem Pulmonaler Hypertonus aufgrund sklerodermatischer Veränderungen großer Gefäße und des Lungengewebes	
<u>Pulmonal:</u>	<u>Häufig:</u> Milde Atemwegsinfektionen	<u>Schwere Verlaufsform:</u> SSc-assoziierte, lymphozytäre interstitielle Pneumonie; Lungenfibrose; plötzliches Auftreten eines pulmonalen Vasospasmus mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie bis hin zu Rechtsherzversagen

Tabelle 16: Symptome und Komplikationen der juvenilen MCTD (adaptiert nach (17))

3.9.5 Diagnostik

Das serologische Kennzeichen der MCTD ist der Nachweis hoher Titer von Anti-U1-RNP-Antikörpern ($>1:1000$). (4,52,117,118,122) Anti-U1-RNP-Antikörper können auch im Zuge anderer Kollagenosen wie dem SLE, der Systemische Sklerose, dem Sjögren-Syndrom und der undifferenzierten Kollagenose (undifferentiated connective tissue disease, UCTD) auftreten. (52,118) Aufgrund dieser Tatsache wird in der Literatur immer wieder in Frage gestellt, ob es sich bei der MCTD um ein eingeständiges Krankheitsbild handelt. (52) Zudem kann sich die Abgrenzung der MCTD hinsichtlich anderer Kollagenosen, bei denen ebenso das Auftreten von Anti-U1-RNP-Antikörpern beobachtet werden kann, schwierig gestalten. (52,117) Hilfreich für die Abgrenzung der MCTD zu einer SLE-Erkrankung, kann der für den SLE typischen Verbrauch an Komplement-faktoren von C3 und C4 sein. Bei der MCTD kann zwar eine Komplementaktivierung in Hautläsionen nachgewiesen werden, diese ist aber nicht mit einem Komplementverbrauch verbunden. (17,117)

Neben dem Nachweis von Anti-U1-RNP-Antikörpern liegen meist auch sehr hohe ANA-Titer vor. (117,118) Weitere Antikörper, die im Verlauf der Erkrankung beobachtet werden können, sind Anti-Smith (in 10% der Fälle), Anti-ds-DNA (in 20%) sowie Anti-La (in 14%) und Anti-Ro (in 13%). (118) Beim Nachweis hoher Titer von Anti-ds-DNA-Antikörpern ist das Vorliegen einer MCTD jedoch eher unwahrscheinlich. (117,119)

Bei rund 50-70% der Patientinnen und Patienten sind Rheumafaktoren nachweisbar. Insbesondere dann, wenn eine ausgeprägte Synovitis vorliegt, lassen sich diese gehäuft nachweisen. Das Vorhandensein von Rheumafaktoren kann auch als Marker der Krankheitsaktivität herangezogen werden. Weitere unspezifische laborchemische Befunde sind eine beschleunigte BSG sowie der Nachweis einer Hypergammaglobulinämie. (17,118,119). Als Marker einer entzündlichen Schädigung der Muskulatur kann es zu einer Erhöhung der Kreatinkinase im Serum kommen. (118,119)

Nach der Diagnosestellung der MCTD sollte eine umfassende Untersuchung der Organfunktionen von Herz, Lunge, Niere und Ösophagus erfolgen. (117) Insbesondere eine Lungenfunktionsdiagnostik sollte zur Basisdiagnostik der juvenilen MCTD zählen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung dienen regelmäßige Echokardiographien und Untersuchungen der Lungenfunktion zur Überwachung möglicher kardiopulmonaler Komplikationen. (17)

Lage et al. schlugen Krankheitsaktivitätskriterien für die MCTD vor. Sie unterteilten die Kriterien in Hauptmanifestationen, Nebenmanifestationen sowie in abnorme laborchemische Befunde. (118,123)

<u>Vorgeschlagene Krankheitsaktivitätskriterien für die MCTD</u>
<p>A) <u>Hauptmanifestationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kutane Vaskulitis • Abnahme der Lungenfunktion • Manifestationen des ZNS • Schwere Myositis • Zylindrurie/Proteinurie
<p>B) <u>Nebenmanifestationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthritis • Neu aufgetretenes Hauterythem • Diarrhoe • Mild ausgeprägte Myositis • Geringer Gewichtsverlust
<p>C) <u>Abnorme laborchemische Befunde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphopenie/Thrombozytopenie • Erhöhung von BSG/CRP • Erhöhung von IgG
<p>➔ Bei Vorliegen zweier Hauptmanifestationen oder einer Hauptmanifestation plus 2 Nebenmanifestationen oder dreier Nebenmanifestationen plus Laboranomalien, liegt eine aktive MCTD vor.</p>

Tabelle 17: Vorgeschlagene Krankheitsaktivitätskriterien für die MCTD von Lage et al. (adaptiert nach (118,123))

3.9.5.1 Klassifikationskriterien

Bei der MCTD liegen bis dato vier verschiedene Klassifikationskriterien vor, die Kriterien nach Sharp, Alarcón-Segovia, Kasukawa und Kahn. Diese Kriterien wurden jedoch nur anhand erwachsener Patientinnen und Patienten evaluiert. (118,122) Ihnen allen ist gemein, dass Anti-RNP-Antikörper zur Stellung der Diagnose vorhanden sein müssen. (118) Die Klassifikationskriterien von Alarcón-Segovia und Kasukawa wiesen im Vergleich die höchste Sensitivität auf. (121)

<u>Klassifikationskriterien nach Kasukawa</u>
<p>1. <u>Häufige Symptome:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a. Raynaud-Phänomen b. Geschwollene Finger oder Hände
<p>2. <u>Anti-U1-RNP-Antikörper</u></p>
<p>3. <u>Weitere Symptome:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a. <u>SLE-artig:</u> <ul style="list-style-type: none"> i. Polyarthritis ii. Lymphadenopathie iii. Gesichtserythem iv. Perikarditis oder Pleuritis v. Leukopenie oder Thrombozytopenie b. <u>Systemische Sklerose-artig:</u> <ul style="list-style-type: none"> i. Sklerodaktylie ii. Pulmonale Fibrose oder restriktive Veränderungen in der Lungenfunktion oder reduzierte DLCO iii. Hypomotilität oder Dilatation des Ösophagus c. <u>Polymyositis-artig:</u> <ul style="list-style-type: none"> i. Muskelschwäche ii. Erhöhte Werte von Muskel-Enzymen (Serum-CK) iii. Myogenes Muster am EMG
<p>➔ Die Diagnose der MCTD kann gestellt werden, wenn mindestens eines der beiden häufigen Symptome und ein positiver Anti-U1-RNP-Antikörper-Titer sowie mindestens ein Symptom von mindestens zwei der folgenden Kollagenosen vorliegt: SLE, SSc und PM.</p>

Tabelle 18: Klassifikationskriterien nach Kasukawa (adaptiert nach (52,118))

<u>Klassifikationskriterien nach Alarcón-Segovia</u>
<p>1. <u>Serologisches Kriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a. Anti-U1-RNP-Antikörper Titer > 1:1600
<p>2. <u>Klinische Kriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a. Geschwollene Hände b. Synovitis c. Biologisch oder histologisch nachgewiesene Myositis

d. Raynaud-Phänomen
e. Akrosklerose
→ Eine MCTD liegt vor, wenn das serologische Kriterium erfüllt wird und mindestens drei der klinischen Kriterien vorliegen – wobei eines dieser klinischen Kriterien Myositis und/oder Synovitis sein muss.

Table 19: Klassifikationskriterien nach Alarcón-Segovia (adaptiert nach (52,118,124))

Mit einer Sensitivität von 62,5% und einer Spezifität von 86,2% schnitten die Kriterien von Alarcón-Segovia, im Vergleich zu den anderen Klassifikationskriterien, jeweils am besten ab. (52)

3.9.6 Therapie

Durch das Fehlen von randomisierten Studien wird die Behandlung der MCTD von den vorhandenen Therapiemöglichkeiten der rheumatoiden Arthritis, des SLE und der Sklerodermie abgeleitet. (117) Organbeteiligung und der Schweregrad der Erkrankung sind ausschlaggebend für die Wahl der therapeutischen Maßnahmen. (17,117,118) Hinsichtlich der Therapie der MCTD wurden bisher jegliche am Markt verfügbaren DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) ausprobiert. (118)

Kortikosteroide in niedriger Dosierung, bedarfsweise Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Hydroxychloroquin werden therapeutisch bei den Kindern und Jugendlichen angewendet und zeigen gute Wirksamkeit. (4,17,117,118) Immunsuppressiva werden bei schweren Verläufen, abhängig von den betroffenen Organsystemen therapeutisch angewandt. Bei SLE-ähnlicher klinischer Symptomatik wird Azathioprin eingesetzt, bei Vorliegen einer Arthritis oder Myositis kommt Methotrexat zur Anwendung. Bei schwerer Myositis und Beteiligung von Lunge und Nieren ist eine starke immunsuppressive Therapie notwendig, dabei kann der Einsatz von Cyclophosphamid in Betracht gezogen werden. (4,17,117,118)

Bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie ist eine aggressive Therapie mit systemischer Immunsuppression, Prostacyclin-Analoga oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten indiziert. Zur Behandlung des Raynaud-Phänomens finden neben konservativen Maßnahmen auch Vasodilatoren wie Calciumkanalblocker Anwendung. Der Einsatz von Rituximab und anderer B-Zell-Depletionstherapien wurden in der Therapie der MCTD bei Kindern und Jugendlichen bis dato noch nicht untersucht. Erwachsene Patientinnen und

Patienten mit refraktärer Thrombozytopenie zeigten gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Rituximab. (17,118)

3.9.7 Prognose

Hinsichtlich der Langzeitprognose bei der juvenilen MCTD ist nur eine limitierte Datenlage vorhanden. Die Prognose ist stark abhängig von der dominierenden Organbeteiligung. (17,52,117,118) Durch Miteinbezug von ZNS, Lunge oder Niere bzw. bei Auftreten von thrombozytopenischen Blutungen, kann die Prognose herabgesetzt sein. (117) Symptome der Systemischen Sklerose (SSc), Arthritis und das Raynaud-Phänomen persistieren in den meisten Fällen im weiteren Verlauf der Erkrankung. Wohingegen Symptome des SLE und der Dermato- und Polymyositis eher dazu neigen, mit Fortdauer der Erkrankung zu verschwinden. (118) Es besteht die Annahme, dass Kinder und Jugendliche mit Symptomen der Dermatomyositis oder der systemischen Sklerodermie eine ungünstigere Prognose aufweisen. (4) In einer 2016 veröffentlichten Studie zur Untersuchung der Epidemiologie der MCTD von Ungprasert et al. konnte kein Unterschied in der Gesamtmortalität von erwachsenen MCTD-Patientinnen und Patienten, im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung, festgestellt werden. (120)

4 Diskussion

Im Vergleich zum Erwachsenenalter treten die, dem Überbegriff der Kollagenosen zugeordneten, Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter zwar deutlich seltener auf, sind aber nicht von minderer Wichtigkeit, da schwere Verlaufsformen mit einer erhöhten Letalität einhergehen können. (1) Zudem kommt es besonders in der Adoleszenz häufig zum Auftreten von Störungen sowohl der Persönlichkeits- als auch der körperlichen Entwicklung aufgrund der Chronifizierung der Erkrankungen. Dieser Umstand kann in weiterer Folge zu schulischen Problemen als auch einer geringeren Therapieadhärenz führen. Dies mag eine Ursache dafür zu sein, dass insbesondere erkrankte Jugendliche öfter hospitalisiert bzw. notfallmäßig vorstellig werden und schlechtere Therapieergebnisse aufweisen. (4)

Wie bereits im Zuge dieser Übersichtsarbeit dargelegt, können durchaus Unterschiede zwischen dem Auftreten der Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen festgestellt werden. So äußert sich der SLE bei Kindern und Jugendlichen oft aggressiver, führt zu schlechteren Outcomes und bei Erkrankungsbeginn liegt häufiger bereits eine Endorganbeteiligung vor. (4,13,17,21) Kinder und Jugendliche weisen zudem häufiger Allgemeinsymptome wie Fieber, Fatigue als auch eine generalisierte Lymphadenopathie zu Beginn der Erkrankung auf. Mukokutane Symptome, Nephritis, eine neuropsychiatrische Mitbeteiligung als auch Zytopenien sind ebenfalls häufiger bei der juvenilen Form zu beobachten. (13) Insgesamt werden betroffene Kinder und Jugendliche im Vergleich zu erwachsenen Patientinnen und Patienten auch doppelt so häufig stationär aufgenommen. (4)

Im Gegensatz dazu weisen Kinder und Jugendliche, die an der juvenilen Systemischen Sklerose erkrankt sind, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, verglichen mit erwachsenen Betroffenen, signifikant seltener eine Mitbeteiligung innerer Organsysteme auf. Eine renale Beteiligung, Ösophagusmotilitätsstörungen sowie eine interstitielle Lungenerkrankung können ebenfalls bei der jSSc signifikant seltener beobachtet werden. Myositis und Arthritiden werden hingegen häufiger prävalent. Die Unterschiede zwischen den juvenilen und den erwachsenen Betroffenen werden im weiteren Verlauf der Erkrankung allerdings weniger evident. (55)

Die juvenile lokalisierte Sklerodermie geht, im Vergleich zur adulten Form, häufiger mit einer Mitbeteiligung von tiefen Gewebestrukturen einher und auch extrakutane Symptome

können häufiger beobachtet werden. Das Auftreten einer Uveitis, von Arthropathien, einer fazialen Hemiatrophie sowie Krampfanfällen und Neuropathien wird im Kindes- und Jugendalter deutlich häufiger beobachtet. Insgesamt führt dies zu einer höheren Morbidität bei der juvenilen Form der LS. (70) Zudem liegt bei der juvenilen Form im Mittel eine längere Krankheitsdauer vor. In einer Studie betrug die mittlere Dauer bei Onset im Kindes- und Jugendalter 13,5 Jahre, bei Erwachsenen 5,8 Jahre. (71)

Bei der Dermatomyositis liegen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz der interstitiellen Lungenerkrankung, von malignen Tumoren sowie von Kalzinosen zwischen juvenilen und adulten Betroffenen vor. Verglichen mit erwachsenen Patientinnen und Patienten entwickeln Kinder und Jugendliche häufiger Kalzinosen, Vaskulopathien sowie Ulzerationen. Sie weisen dennoch im Vergleich eine deutlich bessere Prognose auf, da ILD und Malignome limitierende Faktoren in der Prognose adulter DM-Erkrankungen darstellen. (82)

In einer 2018 veröffentlichten Studie von Tjälund et al. lieferte Abatacept aus der Gruppe der Biologika vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Modulation der Krankheitsaktivität. (125) In einer ebenfalls 2018 veröffentlichten Studie von Schiffenbauer et al., zeigte Infliximab, ein monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , gute Verträglichkeit bei Therapierefraktärität. (126) Diese, anhand der erwachsenen Kohorte gewonnenen, Erkenntnisse könnten auch zukünftige Ansätze in die Therapie der juvenilen Dermatomyositis darstellen.

Verglichen mit der adulten Form wird die typische Sicca-Symptomatik beim juvenilen Sjögren-Syndrom deutlich seltener prävalent. Deutlich häufiger können hingegen Parotitiden und Allgemeinsymptome wie Lymphadenopathie bei Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. (106) Bei Erwachsenen kann zudem immer wieder das Auftreten eines sekundären Sjögren-Syndroms im Zuge einer rheumatoiden Arthritis festgestellt werden, dies scheint bei Kindern und Jugendlichen hingegen nur äußerst selten der Fall zu sein. Zudem liegt beim jSS deutlich seltener eine Mitbeteiligung der Lunge vor, die sich bei bis zu 75% der adulten Betroffenen manifestiert. In Kontrast dazu, konnten in Vergleichsstudien gehäuft eine Nierenbeteiligung, die sich meist in Form einer interstitiellen Nephritis oder einer Glomerulonephritis äußert, beim jSS festgestellt werden. (102)

Wie auch bereits Movva et al. (104) in ihrem Review aus dem Jahr 2014 angeregt hatten, wären Langzeitstudien notwendig um das gesamte Spektrum der jSS-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter genauer beleuchten zu können. Zudem würden einheitliche, speziell für die juvenile Form validierte, Klassifikationskriterien hilfreich für die Diagnosestellung sein und wahrscheinlich auch dazu beitragen, dass bei einer größeren Anzahl von Kindern und Jugendlichen die Erkrankung festgestellt werden kann.

Bei der Mixed Connective Tissue Disease sind Morbidität und Mortalität eng mit pulmonal arterieller Hypertonie sowie interstitieller Lungenerkrankung verbunden. (118) Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten stellt insbesondere die pulmonale Hypertonie eine häufige Todesursache dar. Bei Kindern und Jugendlichen tritt diese deutlich seltener und weniger schwerwiegend auf. (17) Zudem kommt es bei der juvenilen Form häufiger zum Auftreten von Lymphadenopathie, Photosensitivität, Gesichtserythem, Proteinurie sowie zu einer Erhöhung der Kreatinkinase. Eine Muskelschwäche, Rattenbissnekrosen als auch eine Beteiligung von Ösophagus und Lunge manifestieren sich dagegen deutlich seltener. (52) Die vier verschiedenen bis dato vorhandenen Klassifikationskriterien der MCTD, wurden bisher nur anhand erwachsener Patientinnen und Patienten evaluiert. (122) Eine Evaluierung hinsichtlich der Anwendung im Kindes- und Jugendalter wäre allerdings, wie auch beim jSS, in Bezug auf die Diagnosestellung von großer Wichtigkeit.

Wie im Rahmen dieser Übersichtsarbeit dargelegt, ist all den verschiedenen Erkrankungen gemein, dass sie sich sehr selten im Kindes- und Jugendalter manifestierten und deshalb die Therapie in speziellen Zentren mit entsprechender Expertise und einem multidisziplinären Team erfolgen sollte. Zudem ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung essentiell und oftmals wegweisend für die Prognose der Kinder und Jugendlichen, da durchaus schwere Beeinträchtigungen aus den jeweiligen Erkrankungen resultieren können.

Biologika, die bereits für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen sind bzw. in Studien vielversprechende Ergebnisse geliefert haben, könnten in Zukunft auch einen größeren Stellenwert in der Therapie der juvenilen Formen der Erkrankungen einnehmen. Diesbezüglich wären allerdings spezielle, für Kinder und Jugendliche konzipierte, multizentrische Studien notwendig, um entsprechende evidente Daten zu erlangen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Gortner L, Meyer S. Kindliche Kollagenosen. Duale Reihe Pädiatrie. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 574-580.
- (2) Gensch K, Gudowius S, Niehues T, Kuhn A. Kollagenosen im Kindesalter. *Connective tissue diseases in childhood. Der Hautarzt* 2005;56(10):925-936.
- (3) Hettenkofer H, Schneider M, Braun J. Kollagenosen. *Rheumatologie: Diagnostik - Klinik - Therapie*. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 215-266.
- (4) Peitz J, Tantcheva-Poór I. Kollagenosen bei Jugendlichen. *Der Hautarzt* 2016;67(4):271-278.
- (5) Kaiser H. Fred Siguier (1909–1972). *Zeitschrift für Rheumatologie* 2009;68(9):775-781.
- (6) Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017 Nov;76(11):1788-1796.
- (7) Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2013 Aug 21;15(4):218.
- (8) Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) - Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017 Aug;31(4):488-504.
- (9) Thorbinson C, Oni L, Smith E, Midgley A, Beresford MW. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Drugs* 2016;18(3):181-195.
- (10) Chottawornsak N, Rodsaward P, Suwannachote S, Rachayon M, Rattananupong T, Deekajorndech T, et al. Skin signs in juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: clues to different systemic involvement. *Lupus* 2018 Nov;27(13):2069-2075.
- (11) Wagner N, Dannecker G. Systemischer Lupus erythematosus. In: Dannecker G, editor. *Pädiatrische Rheumatologie*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2014. p. 313-348.
- (12) Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr* 2018 May;196:22-30.
- (13) Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *International journal of rheumatic diseases* 2015;18(2):182-191.
- (14) Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res* 2017;81(3):406-414.

- (15) Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcon GS, Fischer MA, Winkelmayr WC, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum* 2012 Aug;64(8):2669-2676.
- (16) Lo MS. Insights Gained From the Study of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2018 Jun 5;9:1278.
- (17) Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjogren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2018 Aug;65(4):711-737.
- (18) Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012 Apr;59(2):345-364.
- (19) Lehman T, Nuruzzaman F, Taber S. Chapter 8 - Systemic Lupus Erythematosus: Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 2016 2016;11:173-189.
- (20) Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev* 2012 Feb;33(2):62-73; quiz 74.
- (21) Arkin LM, Ansell L, Rademaker A, Curran ML, Miller ML, Wagner A, et al. The natural history of pediatric-onset discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(4):628-633.
- (22) Obermoser G, Zelger B, Zelger B. Lupus erythematoses—ein klinisch-pathologisch heterogenes Krankheitsbild. *Pathologe* 2020;41(4):334-343.
- (23) Bekou V, Bonsmann G, Kuhn A. Kollagenosen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2008;156(2):122-131.
- (24) Herold G. Raynaud-Syndrom (RS). *Innere Medizin* 2017 Köln: Gerd Herold; 2017. p. 816-817.
- (25) Sinha AA, Dey-Rao R. 22 - Pathogenesis of Cutaneous Lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (Ninth Edition)* London: Elsevier; 2019. p. 305-316.
- (26) Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. Lupus erythematoses. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie: Springer-Verlag; 2018. p. 937-953.*
- (27) Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses“ (AWMF-Registernummer 013-060) . 2020.
- (28) Böcker W, Denk H, Heitz P, Höfler G, Kreipe H, Moch H. Entzündliche Dermatosen mit Veränderung der dermoepidermalen Junktion. *Pathologie*. 5th ed. München: Urban&Fischer Verlag; 2012. p. 832-834.

- (29) Shwayder T, Schneider SL, Icecreamwala D, Jahnke MN. Discoid Lupus. *Longitudinal Observation of Pediatric Dermatology Patients*: Springer; 2019. p. 251-254.
- (30) AlKharafi NN, Alsaied K, AlSumait A, Al-Sabah H, Al-Ajmi H, Rahim JA, et al. Cutaneous lupus erythematosus in children: experience from a tertiary care pediatric dermatology clinic. *Pediatr Dermatol* 2016;33(2):200-208.
- (31) Wallace DJ, Gladman DD. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. 2019; Available at: https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m108c.han.medunigraz.at/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=lupus%20erythematoses%20histologie&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 2/1, 2021.
- (32) Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005;125(5):889-894.
- (33) Kushner CJ, Tarazi M, Gaffney RG, Feng R, Ardalan K, Brandling-Bennett HA, et al. AB002. Evaluation of the reliability and validity of the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI) in pediatric cutaneous lupus among pediatric dermatologists and rheumatologists. *Annals of Translational Medicine* 2019;7(Suppl 4).
- (34) Hollstein G. Pschyrembel Online - Jaccoud Arthropathie. 01/2019; Available at: <https://www.pschyrembel.de/Jaccoud-Arthropathie/B148J>. Accessed 07/22, 2020.
- (35) Steer A, Gibofsky A. Acute rheumatic fever: Clinical manifestations and diagnosis. 2018; Available at: https://www-1uptodate-1com-1wwbz63qu41e5.han.medunigraz.at/contents/acute-rheumatic-fever-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=jaccoud-arthropathie&source=search_result&selectedTitle=1~6&usage_type=default&display_rank=1#. Accessed 07/22, 2020.
- (36) Kuhn A, Bonsmann G, Anders H, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015;112(25).
- (37) Mucke J, Fischer-Betz R, Schneider M. State of the Art: systemischer Lupus erythematosus. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019;78(6):500-510.
- (38) Levy DM. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical manifestations and diagnosis. 2020; Available at: https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m09de.han.medunigraz.at/contents/childhood-onset-systemic-lupus-erythematosus-sle-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=lupus%20erythematoses&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H75107910. Accessed 01/31, 2021.
- (39) Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*: Elsevier; 2019.

- (40) Vanoni F, Lava SA, Fossali EF, Cavalli R, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al. Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53(3):469-476.
- (41) Hon KL, Leung AK. Neonatal lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012;2012:301274.
- (42) Derdulska JM, Rudnicka L, Szykut-Badaczewska A, Mehrholz D, Nowicki R, Barańska-Rybak W, et al. Neonatal lupus erythematosus - practical guidelines. *J Perinat Med* 2021 Jan 15.
- (43) Brucato A, Cimaz R, Ramoni V. Chapter 9 - Neonatal Lupus Syndromes. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 2016 2016;11:191-218.
- (44) Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res* 2009;301(1):107.
- (45) Izmirly P, Saxena A, Buyon JP. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2017 Sep;29(5):467-472.
- (46) Buyon JP. Neonatal lupus: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. 2019; Available at: https://www-1uptodate-1com-1wwbz63cd02fc.han.medunigraz.at/contents/neonatal-lupus-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=neonataler%20lupus%20erythematoses&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 02/10, 2021.
- (47) Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2011 May 1;34(5):357-374.
- (48) Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghiggeri GM, et al. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmun Rev* 2018 Sep;17(9):912-918.
- (49) Stevens AM, Torok KS, Li SC, Taber SF, Lu TT, Zulian F. Immunopathogenesis of Juvenile Systemic Sclerosis. *Front Immunol* 2019 Jun 25;10:1352.
- (50) Foeldvari I. Chapter 12 - Juvenile Systemic Sclerosis. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 2016 2016;11:249-266.
- (51) Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum* 2006 Dec;54(12):3971-3978.
- (52) Wagner N, Dannecker G. Sklerodermie und Sharp-Syndrom. In: Dannecker G, editor. *Pädiatrische Rheumatologie*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2014. p. 367-383.
- (53) Zulian F, Balzarini M, Birolo C. Recent advances in the management of juvenile systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017 Apr;13(4):361-369.

- (54) Zulian F, Tirelli F. Treatment in Juvenile Scleroderma. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22(8):1-9.
- (55) Zulian F. Scleroderma in children. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2017;31(4):576-595.
- (56) Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2010;62(2):213-218.
- (57) Stevens BE, Torok KS, Li SC, Hershey N, Curran M, Higgins GC, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated With Disability and Impaired Quality of Life in Children With Juvenile Systemic Sclerosis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018 Dec;70(12):1806-1813.
- (58) Schinke S, Riemekasten G. Systemic sclerosis. *Internist (Berl)* 2019 Dec;60(12):1251-1269.
- (59) Girschick HJ. Scleroderma in childhood and adolescence. New aspects on classification, etiology and therapy. *Z Rheumatol* 2008 Mar;67(2):128-136.
- (60) Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin North Am* 2012 Apr;59(2):381-405.
- (61) Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger Jr TA, Lehman TJ, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research* 2007;57(2):203-212.
- (62) 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 Nov;65(11):2737-2747.
- (63) Zulian F, Sperotto F. Chapter 11 - Localized Scleroderma in Children. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 2016 2016;11:235-247.
- (64) Zulian F, Culpo R, Sperotto F, Anton J, Avcin T, Baildam EM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2019 Aug;78(8):1019-1024.
- (65) Lythgoe H, Almeida B, Bennett J, Bhat C, Bilkhu A, Brennan M, et al. Multi-centre national audit of juvenile localised scleroderma: describing current UK practice in disease assessment and management. *Pediatric Rheumatology* 2018;16(1):1-6.
- (66) Aranegui B, Jiménez-Reyes J. Morphea in Childhood: An Update. *Actas Dermosifiliogr* 2018 May;109(4):312-322.
- (67) George R, George A, Kumar TS. Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children. *Indian Dermatol Online J* 2020 Mar 9;11(2):135-145.

- (68) Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Moinzadeh P, Kuhn A, et al. Deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016;14(2):e1-e19.
- (69) Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, Pálincás A, Höger P, Moll M, et al. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr* 2018 Jul;177(7):961-977.
- (70) Torok KS, Li SC, Jacobe HM, Taber SF, Stevens AM, Zulian F, et al. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front Immunol* 2019 Apr 30;10:908.
- (71) Li SC, Zheng R. Overview of Juvenile localized scleroderma and its management. *World Journal of Pediatrics* 2020;16(1):5-18.
- (72) Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, Patrizi A, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011 Jul;63(7):1998-2006.
- (73) Saxton-Daniels S, Jacobe HT. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol* 2010 Sep;146(9):1044-1045.
- (74) Varnier GC, Pilkington CA, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis: novel treatment approaches and outcomes. *Curr Opin Rheumatol* 2018 Nov;30(6):650-654.
- (75) Thyoka M, Adekunle O, Pilkington C, Walters S, Arthurs OJ, Humphries P, et al. Introduction of a novel magnetic resonance imaging-based scoring system for assessing disease activity in children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2018;57(9):1661-1668.
- (76) Okogbaa J, Batiste L. Dermatomyositis: An Acute Flare and Current Treatments. *Clin Med Insights Case Rep* 2019 Jun 18;12:1179547619855370.
- (77) Pilkington C. Chapter 10 - Juvenile Dermatomyositis. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 2016 2016;11:219-233.
- (78) Maillard S, Jones R, Owens C, Pilkington C, Woo P, Wedderburn L, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2004;43(5):603-608.
- (79) Hinze C. Juvenile Dermatomyositis—was gibt es Neues? *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019;78(7):627-635.
- (80) Hinze CH, Oommen PT, Dressler F, Urban A, Weller-Heinemann F, Speth F, et al. Development of practice and consensus-based strategies including a treat-to-target approach for the management of moderate and severe juvenile dermatomyositis in Germany and Austria. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018 Jun 25;16(1):40-018-0257-6.
- (81) Huber AM. Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Pediatr Clin North Am* 2018 Aug;65(4):739-756.

- (82) Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Paediatr Drugs* 2017 Oct;19(5):423-434.
- (83) Wagner N, Dannecker G. Dermatomyositis. In: Dannecker G, editor. *Pädiatrische Rheumatologie*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2014. p. 349-365.
- (84) Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, Tsankov N. Dermatomyositis: current concepts. *Clin Dermatol* 2018;36(4):450-458.
- (85) Niewold TB, Kariuki SN, Morgan GA, Shrestha S, Pachman LM. Elevated serum interferon-alpha activity in juvenile dermatomyositis: associations with disease activity at diagnosis and after thirty-six months of therapy. *Arthritis Rheum* 2009 Jun;60(6):1815-1824.
- (86) Mamyrova G, Rider LG, Ehrlich A, Jones O, Pachman LM, Nickeson R, et al. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. *Rheumatology* 2017;56(8):1342-1347.
- (87) Wienke J, Deakin CT, Wedderburn LR, Van Wijk F, van Royen-Kerkhof A. Systemic and tissue inflammation in juvenile dermatomyositis: from pathogenesis to the quest for monitoring tools. *Frontiers in immunology* 2018;9:2951.
- (88) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. Pathologische Immunreaktion. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, editors. *Pathologie*. 5th ed. München: Elsevier; 2012. p. 75-111.
- (89) Hutchinson C, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis and polymyositis: Diagnosis. 2019; Available at: https://www-1uptodate-1.com-1wwbz638m0ff6.han.medunigraz.at/contents/juvenile-dermatomyositis-and-polymyositis-diagnosis?search=dermatomyositis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 2/1, 2021.
- (90) Miller M, Vleugels R. Clinical manifestations of dermatomyositis and polymyositis in adults. 2020; Available at: https://www-1uptodate-1.com-1wwbz638m1fbf.han.medunigraz.at/contents/clinical-manifestations-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults?search=dermatomyositis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed 02/07, 2021.
- (91) Wu Q, Wedderburn LR, McCann LJ. Juvenile dermatomyositis: Latest advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017 Aug;31(4):535-557.
- (92) Phillippi K, Hoeltzel M, Robinson AB, Kim S, Abramson LS, Anderson ES, et al. Race, income, and disease outcomes in juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2017;184:38-44. e1.
- (93) Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *The Lancet* 2016;387(10019):671-678.

- (94) Campanhilo-Marques R, Deakin C, Simou S. OP0221 Efficacy and Safety of Tumour Necrosis Factor-Alpha Antagonists in A Large Cohort of Juvenile Dermatomyositis Patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75(2):140-141.
- (95) Bitnum S, Daeschner Jr C, Travis LB, Dodge WF, Hopps HC. Dermatomyositis. *J Pediatr* 1964;64(1):101-131.
- (96) Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr* 2003;162(10):661-665.
- (97) Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol* 2017 Sep;182:48-54.
- (98) Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nature reviews Disease primers* 2016;2(1):1-20.
- (99) Witte T. Sjögren-Syndrom. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019;78(6):511-517.
- (100) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. Mundhöhle, Zähne und Speicheldrüsen. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, editors. *Pathologie*. 5th ed. München: Elsevier; 2012. p. 521-543.
- (101) Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1069-1076.
- (102) Haas J. Sjögren-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen. *Arthritis und Rheuma* 2019;39(03):188-195.
- (103) Houghton K, Malleson P, Cabral D, Petty R, Tucker L. Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable? *J Rheumatol* 2005 Nov;32(11):2225-2232.
- (104) Movva S, Carsons S. Review of Pediatric Sjögren's Syndrome. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 2014;27(3):111-114.
- (105) Civilibal M, Canpolat N, Yurt A, Kurugoglu S, Erdamar S, Bagci O, et al. A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature. *Clin Pediatr* 2007;46(8):738-742.
- (106) Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol* 2017;36(10):2225-2236.
- (107) Hermann J, Horwath-Winter J. Diagnose und Therapie des Sjögren-Syndroms. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen* 2019;26(2):50-56.
- (108) Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol* 2017;36(10):2225-2236.
- (109) Witte T. Pathogenese und Diagnostik des Sjögren-Syndroms. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2010;69(1):50-56.

- (110) Horneff G, Minden K. Sjögren Syndrom. *Praktische Kinder-und Jugendrheumatologie*: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2020. p. 324-329.
- (111) Jonsson R, Theander E, Sjöström B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome. *JAMA* 2013;310(17):1854-1855.
- (112) Means C, Aldape MA, King E. Pediatric primary Sjögren syndrome presenting with bilateral ranulas: A case report and systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017 Oct;101:11-19.
- (113) Singer NG, Tomanova-Soltys I, Lowe R. Sjögren's syndrome in childhood. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10(2):147.
- (114) Hammett EK, Fernandez-Carbonell C, Crayne C, Boneparth A, Cron RQ, Radhakrishna SM. Adolescent Sjogren's syndrome presenting as psychosis: a case series. *Pediatric Rheumatology* 2020;18(1):15.
- (115) Baer A. Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome. 2020; Available at: https://www-1uptodate-1com-1wwbz63cd036e.han.medunigraz.at/contents/diagnosis-and-classification-of-sjogrens-syndrome?search=sj%C3%B6gren%20syndrom&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H55506161. Accessed 02/11, 2021.
- (116) Lazarus M, Robinson D, Mak V, Møller H, Isenberg D. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2006;45(8):1012-1015.
- (117) Horneff G, Minden K. "Mixed Connective Tissue Disease". *Praktische Kinder-und Jugendrheumatologie*: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2020. p. 319-324.
- (118) Berard RA, Laxer RM. Pediatric mixed connective tissue disease. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(5):28.
- (119) Fischer-Betz R. *Mischkollagenose. Lupus erythematoses*: Springer; 2017. p. 47-50.
- (120) Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study. *Arthritis care & research* 2016;68(12):1843-1848.
- (121) Merkt W, Lorenz H, Fiehn C. Mischkollagenose, Overlap-Kollagenose und undifferenzierte Kollagenose. *Aktuelle Rheumatol* 2017;42(04):316-322.
- (122) Rutkowska-Sak L, Gietka P. Clinical features and outcome of mixed connective tissue disease in developmental age—observational study from one center. *Reumatologia* 2019;57(6):315.
- (123) Lage L, Caleiro M, Carvalho J. Proposed disease activity criteria for mixed connective tissue disease. *Lupus* 2010;19(2):223.
- (124) Axford J. Definition and diagnosis of mixed connective tissue disease. 2019; Available at: <https://www-1uptodate-1com->

1wwbz638m099b.han.medunigraz.at/contents/definition-and-diagnosis-of-mixed-connective-tissue-disease?search=mixed%20connective&source=search_result&selectedTitle=1~117&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 01/30, 2021.

(125) Tjarnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, Mann H, Tomasova Studynkova J, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis* 2018 Jan;77(1):55-62.

(126) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab in refractory polymyositis and dermatomyositis. *Seminars in arthritis and rheumatism*: Elsevier; 2018.

