

Systemische Autoimmunerkrankungen

Kirsten Mönkemöller, Michael Weiß

Übersicht

Einleitung	339
Purpura Schönlein-Henoch (PSH)	340
Kawasaki-Syndrom (KS)	343
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	349
Weitere Krankheitsbilder	357



Video online!

Sie finden das Video unter www.thieme-connect.de/products bei Ihrer Pädiatrie up2date

Einleitung

Autoimmunerkrankungen im Kindesalter treten in der täglichen Praxis jedes niedergelassenen Kinder- und Jugendarztes auf. Wichtig ist dabei die diagnostische Einschätzung anhand der nicht immer typischen Klinik, um über notwendige diagnostische Maßnahmen, weiterführende Untersuchungen, ggf. stationäre Behandlungsnotwendigkeit und Therapieschritte zu entscheiden.

Zum breiten Spektrum der Autoimmunerkrankungen zählen wir neben differenzialdiagnostisch herausfordernden rheumatischen Systemerkrankungen auch die häufigen und klassischen Vaskulitiden des Kindes- und Jugendalters. Bei der gegebenen hohen Prävalenz möchten wir deshalb in diesem Beitrag zu den pädiatrisch bedeutsamen Autoimmunerkrankungen mit der *Purpura Schönlein-Henoch* beginnen, die meist unter symptomatischer Therapie folgenlos abklingt. Jedoch soll bereits hier der Fokus auf die abzugrenzenden potenziellen Organkomplikationen gerichtet werden. Medikamentöse Optionen bei chronischen oder rezidivierenden Manifestationen bis hin zur immunsuppressiven Behandlung werden angesprochen.

Die Klinik des *Kawasaki-Syndroms* präsentiert sich keinesfalls immer so, wie es die ursprüngliche Beschreibung des „mukokutanen Lymphknotensyndroms“ erwarten lässt. Es ist deshalb wichtig, die inkompletten

Formen zu erkennen, die besonders im Säuglings- und Kleinkindalter rasche therapeutische Entscheidungen, z. B. zur intravenösen Immunglobulingabe, erfordern. Im Abschnitt zum Kawasaki-Syndrom werden neue diagnostische Hilfen wie der *Kobayashi-Score* vorgestellt und die Diskussion um die wieder aktuell gewordene zusätzliche systemische Kortikosteroidtherapie in schweren Fällen aufgegriffen.

Mit dem *systemischen Lupus erythematodes* stellen wir den Inbegriff einer vielfältigen, schillernden, differenzierten und oft erst nach langen diagnostischen Bemühungen zu sichernden Autoimmunerkrankung des Kindes- und Jugendalters vor. Der SLE kann alle Organe betreffen, wobei Präsentation und Manifestationszeitpunkte extreme Variabilität zeigen. Die unterschiedliche Einordnung und Verfolgung von Symptomen bei oft zahlreichen ärztlichen Konsultationen prägen die diagnostischen Schwierigkeiten. Betont wird die Notwendigkeit zur integrierten Betrachtung aller klinischen Befunde, in oft gestaffeltem Ablauf, mit den dazu erhobenen Laborbefunden.

Wir möchten mit unserem Beitrag dazu ermutigen, immer die klinische Betreuung und langfristige Beobachtung in den Vordergrund zu stellen und alle Möglichkeiten zum intensiven Austausch von Kinder- und Jugendärzten, pädiatrischen Rheumatologen und Immunologen sowie den involvierten Vertretern aller Organ- und Diagnostik-bezogenen Fachdisziplinen zu nutzen.

Purpura Schönlein-Henoch (PSH)

Kurzbeschreibung

Bei der PSH handelt es sich um eine der häufigsten Vaskulitiden im Kindesalter. Die charakteristische Purpura tritt spontan oder im vermuteten Zusammenhang mit vorangegangenen Infekten der Atemwege an den unteren Extremitäten und an abhängigen Körperpartien auf. Neben der Haut und Gelenken können auch der Gastrointestinaltrakt oder die Nieren von der Vaskulitis betroffen sein. Die Therapie ist symptomatisch und richtet sich nach den betroffenen Organen und dem Ausmaß der durch die Vaskulitis ausgelösten Schmerzen und Symptome. Als Folge einer Nephritis bei der Purpura Schönlein-Henoch kann es zu chronischen Nierenschädigungen bis hin zur Niereninsuffizienz kommen.

Epidemiologie

Die PSH tritt vor allem bei Kindern im Alter zwischen drei und zehn Jahren auf, häufiger bei Jungen als bei Mädchen. Die Inzidenz wird mit 10–20/100000 Kindern/Jahr angegeben [1], wobei die meisten Erkrankungen im jungen Alter zwischen vier und sechs Jahren auftreten.

Ätiologie

Die Ursache der PSH ist nicht geklärt. Häufungen im Frühjahr oder Herbst deuten aber darauf hin, dass vorangehende Infektionen eine Rolle spielen können. Bei der Vielzahl und Häufigkeit von Infektionen aller Art im Kindes- und Jugendalter ist es aber nicht gelungen, direkte Beziehungen zwischen viralen oder bakteriellen Infektionen und einer nachfolgenden Vaskulitis zu begründen.

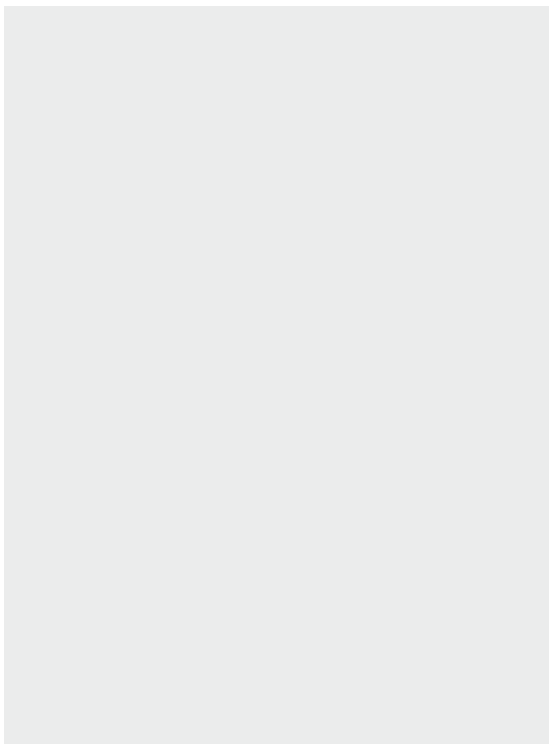
Manifestationsformen

Leicht erhabene *Hauteinblutungen* im Sinne einer Purpura treten bei den betroffenen Patienten innerhalb kurzer Zeit an den abhängigen Körperpartien auf. Dazu gehören nicht nur die meist symmetrisch betroffenen unteren Extremitäten mit Effloreszenzen bis zum Gesäß, sondern auch die Streckseiten der Unterarme und die Ellenbeugenregion (Abb. 1).

Neben den Hauteffloreszenzen besteht bei der akuten PSH häufig eine *Schwellung der Gelenke* besonders an den Füßen (Sprunggelenke) und Knien aufgrund der an den unteren Extremitäten betonten Entzündung (Abb. 2). Die schmerzhaften Gelenkschwellungen sind von Ödemen und Schmerzen an der Fußsohle begleitet, so dass die Patienten nicht selten durch eine Gangverweigerung auffallen und deshalb von besorgten Eltern beim Kinderarzt vorgestellt werden.

Neben der Manifestation an der Haut und den Gelenken können verschiedene Organsysteme mitbetroffen sein und auch Komplikationen der PSH hervorrufen. Eine *abdominelle Beteiligung* muss bei kolikartigen Bauchschmerzen des PSH-Patienten und rascher Beeinträchtigung oder klarer Verschlechterung des Allgemeinzustands vermutet werden. Über Schleimhautverdickung durch die auch im Darm auftretende Vaskulitis kann es zu Invaginationen, drohendem Ileus bis hin zu Darminfarzierungen kommen. Als Folge der Entzündung können auch Darmblutungen auftreten, die entweder makroskopisch mit blutigen Stühlen oder im Test auf okkultes Blut auffallen. Auch wenn das klassische Bild einer Bauchbeteiligung erst nach Feststellung der Purpura an der Haut häufig ist, muss betont werden, dass die abdominelle Beteiligung im Rahmen einer PSH mit dann noch nicht gut einzuordnenden Bauchschmerzen dem Hautbild vorausgehen kann [1].

Abb. 1 Purpura Schönlein-Henoch (PSH). **a** Manifestationen bei PSH. **b** Petechiale Hautblutungen; v. a. die Streckseiten der Unterschenkel sind betroffen. (b aus Gortner L, Meyer S, Sitzmann C F. Duale Reihe Pädiatrie. Thieme; 2012).
Quelle: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C (Hrsg). Duale Reihe Innere Medizin. Stuttgart: Thieme; 2012:1386. (Abbildung nur in der Print-Version verfügbar.)



Cave: Eine abdominelle Beteiligung im Rahmen einer PSH kann mit Bauchschmerzen dem Hautbild vorausgehen.

Mit Sorge wird die *Nierenbeteiligung* bei einer PSH betrachtet, da hier bleibende Organschäden als Folge der renalen Vaskulitis entstehen können. Etwa in der Hälfte der PSH-Fälle soll eine Nierenbeteiligung vorliegen, die wiederum in den meisten Fällen über eine Hämaturie und Proteinurie diagnostiziert werden kann [1]. Eine Mikrohämaturie ist häufiger als eine Makrohämaturie, so dass bei PSH-Verdacht immer eine Urinstix-Untersuchung erfolgen soll. Die bei PSH als Komplikation gefürchtete *Glomerulonephritis* (früher auch als Morbus Berger oder IgA-Nephritis bezeichnet) hat keine generell günstige Prognose und kann sogar bis zur terminalen Niereninsuffizienz mit notwendiger Nierenersatztherapie fortschreiten. Das klinische Rezidiv einer PSH scheint das Risiko für die Entwicklung einer Nephritis zu erhöhen.

Durch Hodeneinblutungen in die Serosa können sich sehr schmerzhafte Hodenschwellungen entwickeln. Skrotalschwellung und Skrotalhämatom sind Hinweise auf eine *Orchitis* im Rahmen einer PSH. Es besteht die Gefahr einer Hodentorsion, so dass entsprechende Warnzeichen klinisch eng zu kontrollieren sind.

Selten tritt bei PSH eine *zerebrale* oder *kardiale Beteiligung* mit Endo- oder Perikarditis auf.

Klinischer Verlauf

Meist hat die PSH einen unkomplizierten Verlauf und eine gute Prognose. Heftige Schmerzen trotz medikamentöser Maßnahmen und ein langer Verlauf treten nur in seltenen Fällen der PSH auf, es kann auch zu wiederholten klinischen Manifestationen mit PSH-Rezidiven, u. a. mit abdominellen Krisen kommen. Gefahrenträchtig sind die erwähnten Organkomplikationen, z. B. mit Invagination und Ileus bei abdomineller Beteiligung, oder mit chronischer Nierenschädigung durch Nephritis und IgA-Ablagerungen.



Abb. 2 a–c Purpura Schönlein-Henoch. **a** Seitensymmetrische petechiale Hautblutungen am Unterschenkel. **b, c** Konfluierende Hautnekrosen und Gelenkschwellung an Unterschenkel und Fußrücken. Quelle: Mannhardt-Laakmann W. Primäre Vaskulitiden im Kindesalter. *Pädiatrie up2date* 2012; 7 (2): 191–212.

Klassifikation

Aus der klinischen Manifestation heraus ergeben sich für die PSH im Kindesalter angewandte Klassifikationskriterien, die zuletzt 2012 in der Chapel Hill Konsensus-Konferenz zur Nomenklatur von Vaskulitiden revidiert wurden. Die PSH ist danach eine *Vaskulitis mit IgA1-dominanten Immunablagerungen in kleinen Gefäßen* (vor allem Kapillaren, Venolen oder Arteriolen), häufig mit Beteiligung der Haut und des Gastrointestinaltrakts, sowie einer Arthritis, ferner assoziiert mit einer Glomerulonephritis, die von der IgA-Nephropathie nicht zu unterscheiden ist [2] (Tab. 1, rechte Spalte).

Tabelle 1

Definitionen der Purpura Schönlein-Henoch (PSH).

ACR-Kriterien für die Klassifizierung der Purpura Schönlein-Henoch (1990)

Der Nachweis von zwei der ersten vier Diagnosekriterien ist mit einer Spezifität von > 85 % diagnostisch:

- Patientenalter < 20 Jahre
- palpable Purpura
- gastrointestinale Beschwerden (diffus abdominell) oder Zeichen der Darmischämie (blutige Diarrhoe)
- Nachweis von Granulozyten und deren Kernfragmenten (Leukozytoklasie) in und um die Gefäßwände von Arteriolen oder Venolen
- zusätzlich: granuläre Ablagerungen von IgA in und um die Gefäßwände

Chapel-Hill-Nomenklatur für Vaskulitiden (2012) [2]

- Vaskulitis mit IgA₁-dominanten Immunablagerungen in kleinen Gefäßen (vor allem Kapillaren, Venolen oder Arteriolen)
- häufig mit Beteiligung der Haut und des Gastrointestinaltrakts, sowie einer Arthritis
- Vorkommen einer Glomerulonephritis, die von der IgA-Nephropathie nicht zu unterscheiden ist

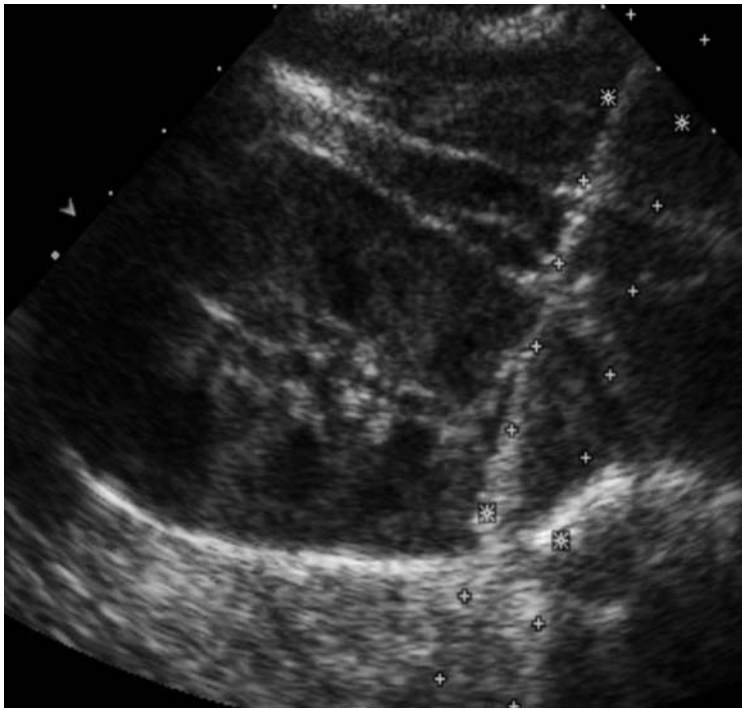


Abb. 3 Sechsjähriges Mädchen mit Hämaturie und Proteinurie nach einer Episode einer Purpura Schönlein-Henoch (PSH). Man beachte die Markierungen, die den annähernden Weg der Biopsienadel vorgeben. Drei Proben werden mit einer 18 Gauge messenden, semiautomatischen Biopsienadel entnommen. Es gab keine Komplikationen. Die pathohistologische Untersuchung ergab das Vorliegen einer PSH-Nephritis. Quelle: Linscott L. Pediatric Urologic Interventional Radiology. Semin Intervent Radiol 2011; 28 (4): 407–414.

Andere Klassifikationsansätze fassen obligate und fakultative Kriterien zusammen (Ankara 2008): Obligater Befund sind *palpable Purpura mit Prädominanz der unteren Extremitäten*, sowie mindestens eines der folgenden vier Kriterien [3]:

- diffuse Bauchschmerzen
- biopischer IgA-Nachweis, z. B. in Haut oder Nieren
- Arthralgie oder Arthritis
- Nierenbeteiligung (Proteinurie und/oder Hämaturie)

Zum ergänzenden Verständnis der klinischen Entität sind die (älteren) *ACR-Kriterien* von 1990 für die Klassifizierung der PSH in Tab. 1 (linke Spalte) zusammengestellt, die aber wegen der nicht als Standard durchgeführten Biopsien (Haut oder Nieren) nicht direkt bzw. nicht komplett bei Kindern anzuwenden sind.

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose wird nach dem charakteristischen Bild der an den Extremitäten primär auftretenden und betonten Purpura klinisch gestellt.

■ Labor

Ein Blutbild ist notwendig, um differenzialdiagnostisch eine Thrombozytopenie als Blutungsursache auszuschließen. Leukozytose oder Leukopenie sind mögliche Hinweise auf eine zugrunde liegende oder begleitende bakterielle bzw. virale Infektion. CRP-Werte und die BSG können bei der PSH unspezifisch erhöht sein.

Da IgA-Ablagerungen im Gewebe eine Rolle bei der Ausbildung der Purpura mit begleitender Haut- und Schleimhautschwellung spielen, tritt in einem etwa 50 %igen Anteil der PSH-Patienten ein *erhöhter IgA-Spiegel* im Serum bei gleichzeitigen Normalwerten für IgG und IgM auf. Die IgA-Erhöhung dient so u. U. als diagnostischer Hinweis zur Bestätigung der PSH-Diagnose bei klinisch nicht eindeutigen Fällen. Erhöhtes IgA im Serum wird auch als Risikofaktor für eine Nierenbeteiligung der PSH betrachtet.

■ Biopsie

Bei unkompliziertem Verlauf wird keine Hautbiopsie durchgeführt. In unklaren Fällen kann mit einer Biopsie aus frischen Effloreszenzen eine für die PSH typische leukozytoklastische Vaskulitis histologisch gesichert werden (siehe Abb. 3 für eine nur in seltenen Fällen durchzuführende Nierenbiopsie).

■ Stuhl- und Urintests

Beim Warnsignal Blut im Stuhl des PSH-Patienten ist eine Darmschleimhautbeteiligung anzunehmen, jedoch im Regelfall keine eine weitere endoskopische Diagnostik erforderlich. Der Spontanverlauf über wenige Tage bis ein bis zwei Wochen kann abgewartet

werden. Die Testung auf okkultes Blut ist bei jeder PSH zu empfehlen.

Die Urinuntersuchung mittels Teststreifen zum Ausschluss einer Proteinurie oder Hämaturie wird über viele Wochen bis zu sechs Monate nach PSH empfohlen, auch bei primär fehlenden Hinweisen auf eine Nierenbeteiligung [1].

Therapie

Die Behandlung der PSH ist primär symptomatisch orientiert mit Bettruhe und Hochlagerung der Extremitäten. Zur Schmerzbehandlung werden *nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)* eingesetzt [4]. Die anfangs besonders schmerzhaften Schwellungen von Füßen und Gelenken bilden sich meist in wenigen Tagen zurück.

Indikationen für eine i. d. R. kurzzeitige *Kortikosteroidtherapie* sind massive Bauchkoliken oder blutige Stühle als Zeichen einer gastrointestinalen Beteiligung der PSH [4]. Die Steroide werden dabei zur Abschwellung der Darmschleimhaut und zur Vermeidung von Invaginationen eingesetzt.

Studien zeigten signifikant weniger auftretende abdominelle Komplikationen beim Einsatz von Steroiden. So kann durch eine frühe Kortikosteroidtherapie die Wahrscheinlichkeit eventuell notwendiger abdominaler Operationen reduziert werden. Es wurde jedoch in Studien kein eindeutiger Effekt von Kortikosteroiden auf die Entwicklung einer Nierenbeteiligung belegt [5].

Bei Patienten mit eingetretener PSH-Nephritis und schwerem Verlauf werden neben der Therapie mit Kortikosteroiden (Prednison, Methylprednisolon-Puls) *immunsuppressive Ansätze* mit Cyclophosphamid als zusätzlicher Behandlungsmaßnahme verfolgt. Nach aktuellen Übersichten stehen andere Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mykophenolatmofetil oder auch Cyclophosphamid als Immunsuppressiva in zweiter Linie für Patienten mit moderater PSH-Nephritis zur Verfügung [5, 6]. Bei persistierender Nierenbeteiligung im Rahmen einer PSH sollten Therapieentscheidungen in Kooperation von Pädiatern/pädiatrischen Immunologen mit Kinderrheumatologen und erfahrenen pädiatrischen Nephrologen erfolgen.

Merke: Bei Purpura-entsprechenden Hauterscheinungen, Gelenkschwellungen, unklaren gastrointestinalen Beschwerden und/oder Hämaturie/Proteinurie ist an das Vorliegen einer Purpura Schönlein-Henoch zu denken.

Kawasaki-Syndrom (KS)

Kurzbeschreibung

Beim KS handelt es sich um eine akut auftretende Vasculitis unklarer Genese, die mit hohem Fieber, charakteristischen Symptomen und laborchemischen Entzündungszeichen auftritt. Bei den Organbeteiligungen steht die Erweiterung der Koronararterien mit möglicher Aneurysmabildung und kardialer Schädigung im Vordergrund. Alle Therapiestrategien sind darauf ausgerichtet, mit antientzündlichen medikamentösen Maßnahmen eine Entfieberung herbeizuführen, die systemische Entzündungsreaktion zu bremsen und die mögliche Entstehung von Koronaraneurysmen zu verhindern. In der Akutphase des Kawasaki-Syndroms ist es deshalb wichtig, frühzeitig die Diagnose zu stellen und die antientzündliche Behandlung bei begründetem Verdacht zu beginnen.

Kritisch ist die Diagnose des Kawasaki-Syndroms bei atypischen oder inkompletten Manifestationen, die besonders bei Kindern im Säuglingsalter beobachtet werden, da gerade diese Patientengruppe bei zu später Therapieeinleitung ein erhöhtes Risiko für Koronarerweiterungen trägt.

Geschichtliches

Das Kawasaki-Syndrom wurde von dem japanischen Pädiater Tomisaku Kawasaki in den 1960er Jahren als *Mukokutanes Lymphknotensyndrom (MKLS)* erstbeschrieben. In den 1970er Jahren deckte man erste Fälle auch in Mitteleuropa und Deutschland auf, und das Krankheitsbild wurde in der deutschsprachigen Literatur erstmals zusammengefasst [9].

Epidemiologie

Das Kawasaki-Syndrom zeigt in asiatischen Ländern eine deutlich höhere Inzidenz als in Europa. Bei Kindern mit asiatischer Herkunft tritt das Kawasaki-Syndrom unabhängig von der geographischen Region häufiger auf als bei Kindern mit kaukasischer Abstammung [7].

In Japan wurde für Geschwister von Kindern mit Kawasaki-Syndrom ein zehnfach erhöhtes Erkrankungsrisiko beschrieben; das Risiko ist zweifach erhöht, wenn ein Elternteil früher am Kawasaki-Syndrom erkrankt war [16]. Dies kann bei der immer noch ungeklärten Ätiologie als Hinweis auf genetische Komponenten für die erhöhte Inzidenz in der asiatischen Bevölkerung gelten. Einige Kandidatengene für das vermehrte Auftreten des Kawasaki-Syndroms oder für ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Koronaraneurysmen wurden identifiziert; die Bedeutung verschiedener assoziierter Gene für die Pathogenese konnte aber bisher nicht aufgedeckt werden [15].

Vergleichszahlen zur Inzidenz in Abhängigkeit vom Lebensraum oder der ethnischen Abstammung werden in Tab. 2 zusammengefasst. Das Kawasaki-Syndrom tritt in etwa 80% der Fälle bei Kleinkindern und Vorschulkindern unter fünf Jahren auf; Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen.

Ätiologie

Die Ätiologie der als systemische Vaskulitis selbstlimitierend verlaufenden akuten Erkrankung ist nicht geklärt, wobei genetische Einflüsse und infektiologische Ursachen immer wieder diskutiert werden. Auch saisonale Häufungen wurden festgestellt. Viele infektiöse Erreger (Viren, Bakterien, Pilze) wurden als mögliche Auslöser bei einer vermuteten genetischen Disposition vermutet, ohne dass bisher eine reproduzierbare kausale Hypothese für ein verantwortliches Agens besteht.

Diagnosekriterien des Kawasaki-Syndroms (nach Shulman; siehe AWMF-Leitlinie [10])

Fieber über mindestens fünf Tage ohne weitere Erklärung, in Kombination mit mindestens vier der folgenden fünf Kriterien:

- beidseitige konjunktivale Injektionen
- Rötung und Schwellung der Mundschleimhaut, Lacklippen bzw. rissige Lippen, Pharyngitis bzw. Enanthem, Erdbeerzunge
- periphere Extremitätenveränderungen mit Erythem von Hand-

flächen oder Fußsohlen, Schwellung von Händen oder Füßen (akute Phase), periunguale Hautschuppungen (Verlaufsphase); vgl. Abb. 4

- polymorphes Exanthem (Stamm)
- zervikale Lymphadenopathie (mindestens ein Lymphknoten mit Durchmesser > 1,5 cm); vgl. Abb. 5

Tabelle 2

Unterschiedliche Häufigkeit des Kawasaki-Syndroms (nach DGPI-Handbuch [8]).

Region/Herkunft	Inzidenz bei Kindern
Japan	90 – 120/100000
Korea	80/100000
China	20 – 30/100000
farbige Bevölkerung	30/100000
eurasische Bevölkerung	8 – 10/100000
Deutschland	9/100000

Klinischer Verlauf

Das klinische Bild des Kawasaki-Syndroms umfasst einen Symptomenkomplex aus hochfieberhaftem Verlauf, ohne Besserung auf Antibiotikagaben über eine Dauer von fünf Tagen, und zusätzliche charakteristische Symptome, die sich aber nicht immer komplett manifestieren. Dazu gehören konjunktivale Injektionen, Lippen- und Mundschleimhautrötung, Exanthem, Extremitätenveränderungen und zervikale Lymphknotenschwellungen.

Bei Vorliegen eines Kawasaki-Syndroms ist das *Fieber* als Kardinalsymptom immer vorhanden, während die anderen oben gelisteten Kriterien jeweils nur in ca. 70–90% der Fälle erfüllt werden.

Die *Lymphknotenschwellung* tritt mit 70% dabei mit der geringsten Häufigkeit auf (Abb. 5). So ist es keineswegs ungewöhnlich, dass ein hochentzündliches Bild des Kawasaki-Syndroms bei schwer erkranktem Kind nur mit den mehr oder weniger typisch vorhandenen Haut- und Schleimhautveränderungen, aber ohne die bei der ursprünglichen Namensgebung (MKLS) im Vordergrund stehende Lymphknotenschwellung entsteht und deshalb besonderer Erfahrung bei der möglichst zügig zu stellenden Diagnose bedarf.

Ohne Therapiemaßnahmen besteht das fieberhafte Akutbild des Kawasaki-Syndroms mit typischen Symptomen etwa über 10–14 Tage. Innerhalb dieser ersten Krankheitsphase sollte die Diagnose möglichst gestellt werden.

An die Akutphase schließt sich eine subakute Krankheitsphase von zwei bis vier Wochen an. Parallel zu der meist in der dritten bis vierten Krankheitswoche eintretenden Entfieberung werden Schuppungen mit lamellären Ablösungen an Fingern und Fußzehen festgestellt (Abb.4b).

In einer monatelangen Rekonvaleszenzphase sind die Kinder nach einem Kawasaki-Syndrom meist symptomfrei, aber zum Teil noch in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt und geschwächt [11].

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist das Kawasaki-Syndrom bei typischer Klinik mit hohem Fieber und generalisiertem Exanthem von fieberhaften und exanthematischen Infektionskrankheiten abzugrenzen. Dazu gehören bakteriell ausgelöste Erkrankungen (Scharlach, Toxin-Schock-Syndrom und das Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom) ebenso wie Virusinfektionen (Röteln, Masern, Adenoviren, Enteroviren). Aber auch andere Erkrankungen, z. B. ein Arzneimittelexanthem, sind bei der Anamnese auszuschließen. Immunologische Krankheitsbilder mit akutem Verlauf wie das Stevens-Johnson-Syndrom, systemische Verlaufsformen der juvenilen idiopathischen Arthritis oder Makrophagenaktivierungssyndrome gehören ebenfalls zur Differenzialdiagnose des Kawasaki-Syndroms [7, 11].

Diagnostik

Die Diagnose des Kawasaki-Syndroms wird nach den komplett oder inkomplett auftretenden Kriterien klinisch gestellt.

■ Labor

Die Laborbefunde sind nicht spezifisch, weisen aber bei hohen Entzündungszeichen auf das akute inflammatorische Krankheitsbild hin. Es wird ein Differenzialblutbild angefertigt, und CRP, BSG, Transaminasen, Bilirubin, Elektrolyte, Albumin werden bestimmt [10, 11]. Zu den beobachteten Blutbildveränderungen zählen eine Anämie, Leukozytose, Linksverschiebung und Thrombozytose ab der zweiten Krankheitswoche. Laborchemisch können Erhöhungen von Transaminasen und Bilirubin, eine Hyponatriämie, Hypalbuminämie und Leukozyturie auftreten.



Abb. 4a,b Mukokutane Symptome beim Kawasaki-Syndrom. a Palmarerythem mit Schwellung. b Lamelläre Hautschuppung der Fingerkuppen. Quelle: Sitzmann FC, Bauer CP, Meyer S et al. (Hrsg). Duale Reihe Pädiatrie. Stuttgart: Thieme; 2012: 558.

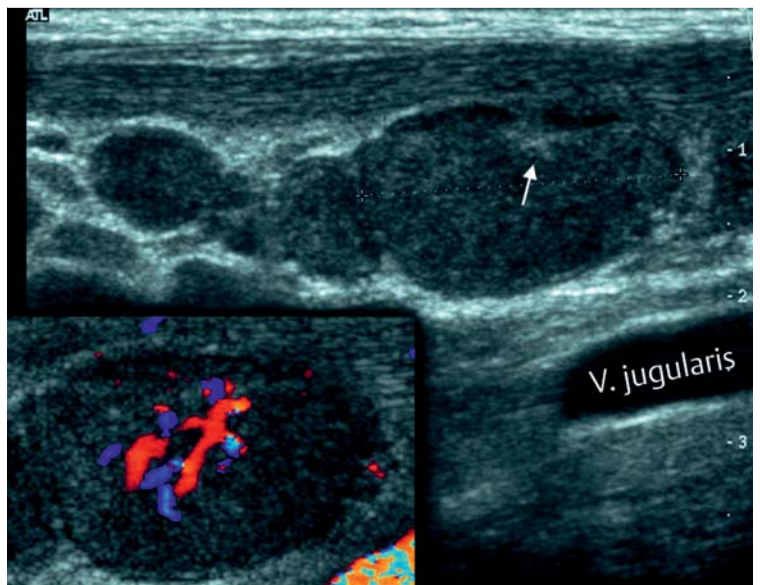


Abb. 5 Diagnose: Kawasaki-Syndrom (Vaskulitis unklarer Ätiologie). Lokalisation des Lymphknotens: obere Jugularisgruppe rechts (Regio II). Sonografischer Befund: gemischt grob-granulärer, echoreicher, rundlich-ovaler, undifferenzierter Aufbau aneinandergereihter Lymphknoten, Peripherie echoarm (Inflammation), Hilus bei „12 Uhr“ sehr komprimiert erkennbar (Pfeil), ungestörter, zentraler Gefäßaufbau (Einblendung). Beurteilung: akut reaktiv-entzündliche Lymphknotenschwellung mit pathologischer Gewebearchitektur. Quelle: Deeg KH, Hofmann V, Hoyer PF. Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Stuttgart: Thieme; 2014: 1151.

Weiterhin ist eine infektiologische Diagnostik zum Ausschluss bakterieller Infektionen sinnvoll: Urinstatus und Urinkultur, Blutkultur, Liquorkultur nach Lumbalpunktion bei entsprechendem klinischem Verdacht auf Infektion oder Beteiligung des zentralen Nervensystems. Bei differenzialdiagnostischem Verdacht auf Viruserkrankungen können serologische Untersuchungen auf IgM- und IgG-Antikörper gegen Masern, Parvovirus B19, EBV o. a. erfolgen.

■ Bildgebung

Eine *Echokardiografie* ist als obligate bildgebende Untersuchung wegen der Hauptkomplikationen des Kawasaki-Syndroms an den Koronararterien notwendig. Neben der Koronardarstellung sollten dabei auch die myokardiale Kontraktilität und die Funktion der Herzklappen beurteilt werden. Bei Verdacht auf Herzrhythmusstörungen wird zusätzlich ein *EKG* (ggf. Langzeit-EKG) durchgeführt [7, 10].

Auch andere Organe (Gastrointestinaltrakt, zentrales Nervensystem, Augen etc.) können im Rahmen eines Kawasaki-Syndroms beteiligt sein (Übersicht in Tab. 3), so dass, an den individuellen Symptomen orientiert, weitere bildgebende oder invasive Untersuchungen zu erwägen sind.

Sonografische Untersuchungen des Abdomens erfolgen zum Nachweis eines bei Kawasaki-Syndrom gehäuft auftretenden Hydrops der Gallenblase. Auch vergrößerte Lymphknoten können mit Ultraschall zum Ausschluss einer Abszessbildung und Einschmelzung untersucht werden.

Merke: Die frühzeitige Erkennung und Diagnose eines Kawasaki-Syndroms sind wichtig, um rechtzeitig eine antiinflammatorische Therapie einzuleiten, damit es nicht zu den ohne Therapie in bis zu 25% der Fälle eintretenden Komplikationen mit Erweiterung der Koronararterien und Aneurysmabildung kommt.

Atypische oder inkomplette Präsentationen des Kawasaki-Syndroms stellen hier eine besondere Herausforderung dar. Seit 2004 gibt es einen Konsensus-Vorschlag der American Academy of Pediatrics (AAP) und der American Heart Association (AHA) [12] zur differenzierten Bewertung von meist sehr jungen Patienten (<1 Jahr bzw. <6 Monaten), die mit nur zwei oder drei klinischen Kriterien ein inkomplettes Kawasaki-Syndrom präsentieren. In diesen Fällen werden neben der klinischen Plausibilität die Höhe der laborchemischen Entzündungszeichen (CRP > 3 mg/dl, BSG > 40 mm/h) und der unbedingt zu erhebende Echokardiografiebefund (Koronardilatation?) als Entscheidungshilfen für eine rechtzeitige antientzündliche Behandlung herangezogen.

Bei verzögert beginnender Therapie ist nach mehr als zehn Tagen das Risiko für Koronardilatationen erhöht. Koronarkomplikationen werden gerade beim inkomplett manifestierten oder atypischen Kawasaki-Syndrom gefürchtet. In klinischen Zweifelsfällen sollte deshalb der in die deutsche AWMF-Leitlinie [10] und aktuelle Übersichten [7] übernommene Diagnostik-Therapie-Algorithmus am Krankenbett Verwendung finden.

Komplikationen der generalisierten Vaskulitis treten beim Kawasaki-Syndrom bevorzugt am Herzen mit vaskulitischen Veränderungen der Koronararterien auf. Deshalb soll bei akutem Verdacht auf ein Kawasaki-Syndrom immer eine Echokardiografie zum Nachweis oder Ausschluss von Koronardilatationen durchgeführt werden. Bei fortschreitender Koronararterienbeteiligung kann es zur Bildung von Koronaraneurysmen kommen (Abb. 6 und Abb. 7; Video 1). Gefürchtet sind Rupturen von Aneurysmen oder zum Myokardinfarkt führende Thrombosierungen und Okklusionen der Koronararterien. Die Herzbeteiligung beim Kawasaki-Syndrom

Tabelle 3

Begleitsymptome bzw. Organbeteiligungen des Kawasaki-Syndroms (nach DGPI-Handbuch [8]).

Organsystem	Symptome und Befunde
Herz	akute Myokarditis/Perikarditis, EKG-Veränderungen, Koronaraneurysmen (ohne Therapie in 20–25%, mit Therapie in 5% der Fälle)
Gastrointestinaltrakt	Durchfall, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Gallenblasenhydrops (10%)
zentrales Nervensystem	Irritabilität, Meningismus, monozytäre Pleozytose, Enzephalopathie, Hirnnervenparensen, inadäquate ADH-Sekretion mit Hyponatriämie
Augen	Lichtempfindlichkeit, Uveitis
Skelett	Arthralgien, Gelenkschwellungen v. a. der unteren Extremität
Urogenitalsystem	Urethritis, Orchitis
Haut	schuppendes Erythem im Windelbereich, Wachstumsfurchen der Fingernägel
Lungen	Pleuritis

kann sich aber auch als Myokarditis oder Klappenentzündung zeigen.

Merke: Bei akutem Verdacht auf ein Kawasaki-Syndrom ist immer eine Echokardiografie zum Nachweis oder Ausschluss von Koronarkomplikationen durchzuführen.

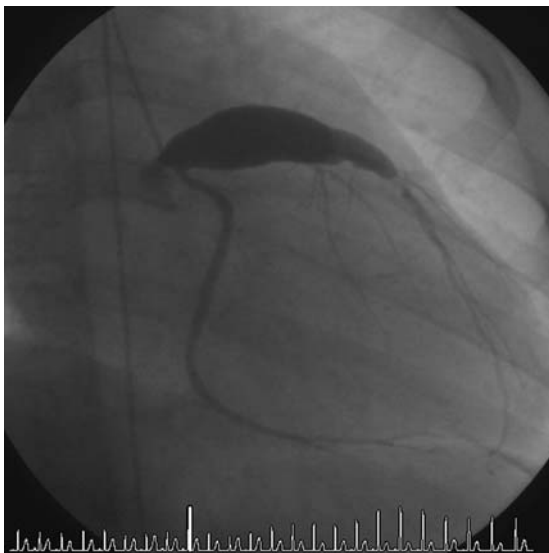
Das klinisch fast immer heterogene und initial selten eindeutige Bild eines Kawasaki-Syndroms erfordert die enge Kooperation von Pädiatern, pädiatrischen Infektiologen, Kinderreumatologen und Kinderkardiologen, die mit der Vielfältigkeit der Erkrankung und dem variablen Erscheinungsbild vertraut sind.

Therapie

Die Therapie der ätiologisch nicht geklärten Vaskulitis beim Kawasaki-Syndrom umfasst symptomatische und antiinflammatorische Maßnahmen mit dem Ziel der frühzeitigen Hemmung der generalisierten Entzündung.

Mit *Acetylsalicylsäure* (ASS) in hoher Dosis (80–100 mg/kg/d) werden Fiebersenkung und Schmerzreduktion angestrebt. Die ASS-Dosierung in der akuten Phase

Video: Koronararterieaneurysmata bei Kawasaki-Syndrom. Riesige Erweiterung der Koronararterie bei Kawasaki-Syndrom. Man sieht deutlich, wie das Kontrastmittel sehr langsam in der großen erweiterten Koronararterie fließt. Quelle: Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie. Pathologische Koronarien. Stuttgart: Thieme; 2012.



Video online unter: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0042-112176>

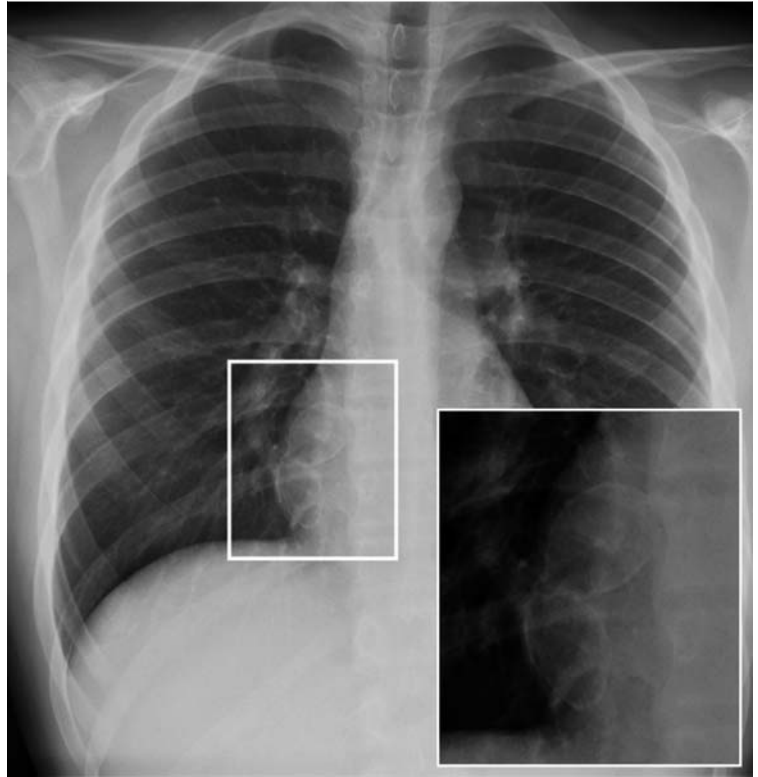


Abb. 6 Kalifiziertes Koronararterienaneurysma bei einem 17-jährigen Jugendlichen mit Kawasaki-Krankheit. Quelle: Van Rijn RR, Blickman JG. Differenzialdiagnosen in der pädiatrischen Radiologie – große Gefäße. Stuttgart: Thieme; 2012.

des Kawasaki-Syndroms kann aber nach Metaanalysen mit 30–50 mg/kg/d auch niedriger angesetzt werden, ohne dass darunter der antientzündliche Effekt auf Entfieberung oder die Prävention von Koronararterieaneurysmen weniger ausgeprägt wäre [11]. Nach Rückbildung der akuten Entzündungszeichen und Entfieberung über mehr als 48 Stunden wird die ASS-Dosis

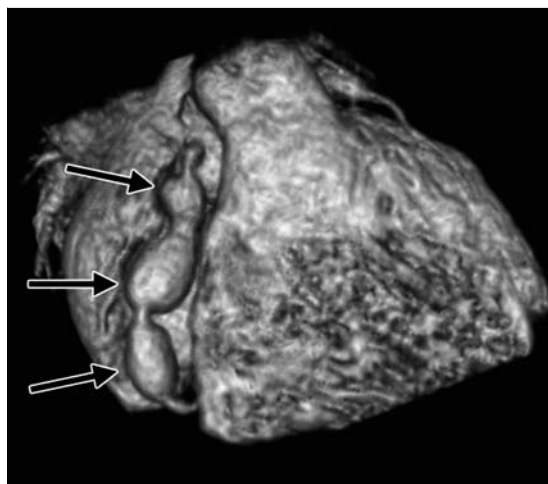


Abb. 7 3-jähriges Kind mit Koronaraneurysmen. MRT. 3D-Oberflächenrekonstruktion. Mehrere in Reihe angeordnete Aneurysmen der rechten Koronararterie (Pfeile). Quelle: Miller S, Kramer U. Pareto-Reihe Radiologie Herz. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.

Bedeutung und Anwendung des Kobayashi-Scores

Therapieschemata mit der Kombination von IVIG und Kortikosteroiden sind international noch in Diskussion und werden z. B. in den USA wegen der in Frage gestellten Bedeutung *des Kobayashi-Scores für* amerikanische Patienten bisher nicht empfohlen.

Im deutschsprachigen Raum wurde im Jahr 2013 nach den Wörlitzer Expertengesprächen von der Gesellschaft für Kinderreumatologie in Anlehnung an die japanischen Empfehlungen die Empfehlung publiziert, bei Hochrisikopatienten wegen der erwiesenen Wirksamkeit die Kombination von IVIG und Kortikosteroiden zu übernehmen [14]. Ein verbindliches Kon-

senspapier von pädiatrischen Infektiologen, Kinderkardiologen und Kinderrheumatologen zum allgemeinen Vorgehen mit zusätzlicher Steroidtherapie bei Kawasaki-Hochrisiko-Patienten besteht bisher nicht, wird aber voraussichtlich bei der Erstellung neuer fachübergreifender Leitlinien (AWMF-Revision?) angestrebt werden (persönliche Mitteilungen). In Großbritannien wurde unter Kenntnis der japanischen Daten der RAISE-Studie mit Patienten mit erhöhtem Kobayashi-Score ein breiterer Ansatz für die Definition einer Patientengruppe mit „hohem Risiko“ für Koronaraneurysmen gewählt [15]. Eleftheriou et al. fassten neben dem

Score-Resultat vier weitere Kriterien unter dem Begriff einer Kawasaki-Hochrisikogruppe zusammen, die dann mit ASS, IVIG und Methylprednisolon behandelt werden sollten:

- Versagen der ersten IVIG-Therapie
- schwer erkrankte Kinder (Alter < 12 Monate, schwere Entzündung, Leberfunktionsstörung, Hypalbuminämie, Anämie)
- Zeichen eines Makrophagenaktivierungssyndroms oder Schocks
- bereits vorhandene Koronaraneurysmen mit anhaltender Inflammation

für insgesamt sechs bis acht Wochen auf eine niedrige, nur noch thrombozytenaggregationshemmende Menge von 3–5 mg/kg/d reduziert.

Antiinflammatorisch und immunmodulierend werden seit den 1990er Jahren primär *intravenöse Immunglobuline (IVIG)* eingesetzt, die in Vergleichsstudien der zuvor praktizierten Behandlung mit Kortikosteroiden überlegen waren. Die Hochdosierung von 2 g Immunglobulin/kg KG an einem Tag über acht bis zwölf Stunden ist der zuerst eingeführten, über fünf Tage verteilten Therapie mit 0,4 g IVIG/kg KG/d vorzuziehen. Ein frühzeitiger Therapiebeginn wird beim akuten Kawasaki-Syndrom angestrebt, um das Auftreten von Koronararterienverengungen zu vermeiden. Bei Nichtansprechen der IVIG-Therapie und persistierendem oder im Verlauf wieder auftretendem Fieber kann die IVIG-Gabe mit 2 g/kg/d wiederholt werden [8, 10].

Im letzten Jahrzehnt kam es zu einer Renaissance der Therapie mit *Kortikosteroiden*, nicht als Ersatz der IVIG-Therapie, sondern als zusätzliche Behandlungsmaßnahme in Ergänzung zur IVIG-Gabe bei Kawasaki-Patienten mit hohem Komplikationsrisiko. Dazu wurde aus Japan von Kobayashi et al. ein auf sieben Kriterien beruhender klinischer bzw. Labor-Score entwickelt (Tab. 4). Bei einem Score über 5 Punkten wird neben der IVIG- und ASS-Gabe die zusätzliche Behandlung mit Prednison in einer Dosis von 2 mg/kg/d bis zur CRP-Normalisierung vorgeschlagen.

In einer multizentrischen, prospektiv-randomisierten Open-Label-Studie mit verblindetem Design und definierten Endpunkten zeigten Kobayashi et al. (*RAISE-Studie* [13]) einen signifikanten Erfolg bei Hochrisikopatienten mit einem Score über 5 Punkten. Unter der Kombination von ASS, IVIG und Prednison traten nur bei 4 von 125 Patienten (3%) Koronaraneurysmen auf, im Gegensatz zu 28 von 123 (23%) Patienten der Kontrollgruppe mit der konventionellen Kombination von ASS mit IVIG.

Bei Nichterfolg der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen sind auch antiinflammatorische Behandlungsstrategien mit der Blockade von Zytokinen z. B. durch TNF-spezifische monoklonale Antikörper wie Infliximab oder Fusionsmoleküle wie Etanercept als wirksam getestet worden, sie stellen aber bisher keine primäre Therapieempfehlung dar [7, 11].

Bei Eintreten von Koronarkomplikationen können medikamentöse Behandlungsmaßnahmen (Lyse) oder kinder-kardiologische Interventionen wie Ballondilati-

Tabelle 4

Kobayashi-Score für die Initialtherapie bei Hochrisikopatienten mit Kawasaki-Syndrom [13, 14].

Score	Kriterien
jeweils 2 Punkte bei:	<ul style="list-style-type: none"> ■ erniedrigtem Serum-Natrium ■ GPT > 100 U/l ■ Fieberdauer ≤ 4 Tage vor Therapiebeginn ■ Neutrophile > 80%
jeweils 1 Punkt bei:	<ul style="list-style-type: none"> ■ CRP > 10 mg/dl ■ Alter < 1 Jahr ■ Thrombozyten < 300000/μl

Score-Wert ≥ 5 = Einstufung in Hochrisikogruppe

on oder Stentimplantationen notwendig werden, in seltenen Fällen auch kardiochirurgische Eingriffe mit Bypass-Operation oder gar eine Herztransplantation [10].

Merke: Wann an Kawasaki-Syndrom denken? Bei ungeklärtem hohem Fieber mit typischen Schleimhautveränderungen und Entzündungszeichen ist auch ohne Lymphknotenvergrößerungen an ein Kawasaki-Syndrom zu denken!

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Kurzbeschreibung

Der SLE ist eine heterogene systemische Autoimmunerkrankung, die in Schüben verläuft und von großer klinischer Variabilität gekennzeichnet ist. SLE ist im Kindesalter selten und muss trotz des bunten klinischen Bildes rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Ätiologie

Das Zusammenwirken von genetischen Faktoren, Umweltfaktoren und dem Immunsystem führt zu einem Verlust der Immuntoleranz und u. a. letztendlich zur Autoimmunität, die durch Autoantikörper gegen Zellkernbestandteile charakterisiert ist. Diese Autoantikörper können multiple Organe direkt schädigen und Immunkomplexe bilden. Gleichzeitig bedingt eine Entzündung der Gefäße und des Bindegewebes sekundäre Endorganschäden.

Epidemiologie

Bei 15–20% der SLE Patienten beginnt die Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr. Die Inzidenz ist abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit: Afroamerikaner, Amerikaner mit hispanischer und indianischer Herkunft sowie Asiaten erkranken bis zu dreimal häufiger als Kaukasier. Nichtkaukasier zeigen häufig schwerere Verläufe.

Mädchen sind deutlich häufiger betroffen als Jungen (2,3 : 1 vs. 9 : 1), wobei die Häufigkeit bei Mädchen bei einer Manifestation unter zwölf Jahren geringer ist. Bei Manifestation unter fünf Jahren sollten monogene For-

Tabelle 5		
Klassifikationskriterien des SLE (revidierte ACR-Kriterien, 1997).		
Organsystem	Kriterien	
Haut	1	Schmetterlingserythem
	2	diskoide Hautveränderungen
	3	Fotosensibilität
Schleimhäute	4	orale Ulzerationen (orale oder nasopharyngeale Ulzerationen, meist schmerzlos)
Gelenke	5	Arthritis (nichterosive Arthritis von ≥ 2 oder mehr peripheren Gelenken)
Serosa	6a	Pleuritis (pleuritische Beschwerden oder pleuritisches Reiben) oder
	6b	Perikarditis
Niere	7a	Proteinurie $> 0,5$ g Tag oder mehr als 3 + Teststreifenuntersuchungen oder
	7b	Zellzylinder im Urin
ZNS	8a	zerebrale Anfälle bei Abwesenheit anderer Ursachen oder
	8b	Psychose bei Abwesenheit anderer Ursachen
Hämatologie	9a	hämolytische Anämie mit Retikulozytose oder
	9b	Leukopenie $< 4000/\text{mm}^3$ oder Lymphopenie $< 1500/\text{mm}^3$
	9c	Thrombopenie $< 100000/\text{mm}^3$
Autoimmunphänomene	10a	Anti-dsDNA-Antikörper oder
	10b	Anti-Sm-Antikörper oder
	10c	Anti-Phospholipid-Antikörper
antinukleäre Antikörper	11	Nachweis

Der Nachweis von mindestens 4 der 11 Kriterien erlaubt die Diagnose eines SLE

men bedacht werden, 1% der SLE-Patienten leiden an einem kongenitalen Komplementdefekt.

Die Prävalenz des SLE bei Kindern und Jugendlichen liegt zwischen 5–10 pro 100000. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird zwischen 50 und 60 pro Jahr geschätzt [17].

Klassifikation

SLE-Klassifikationskriterien wurden 1997 vom *American College of Rheumatology (ACR)* aufgestellt (Tab. 5) und 2012 von der *SLICC*-Gruppe erneuert (SLICC: Systemic Lupus International Collaboration Clinics).

Die *SLICC-Kriterien* zeigten eine bessere Sensitivität und führten zu weniger Fehlklassifikationen, waren aber weniger spezifisch als die *ACR-Kriterien*, in einer englischen Multicenterstudie mit pädiatrischen SLE-Patienten [18]. Im klinischen Alltag werden heute meist beide Kriterienkataloge als Klassifikationskriterien parallel angewandt, in der deutschen Pädiatrie bekannter sind die abgebildeten *ACR-Kriterien* (Tab. 5).

Klinischer Verlauf

Der SLE ist eine in Schüben verlaufende Multisystemerkrankung mit Präsenz von Antikörpern. Der SLE kann fast alle Organe befallen, und es zeigen sich nicht alle Symptome gleichzeitig, so dass der schubweise Verlauf sowohl für Ärzte als auch für die Patienten eine große Herausforderung darstellt.

Kinder und Jugendliche zeigen im Vergleich zu Erwachsenen häufiger systemische Zeichen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien, Arthralgien, Gewichtsverlust und Lymphadenopathie. Weiterhin zeigen pädiatrische Patienten häufiger eine Beteiligung der Nieren und des ZNS mit langfristig schwereren Verläufen (Tab. 6).

Abb. 8 Systemischer Lupus erythematodes (SLE): Schmetterlingserythem. Quelle: Philipp S. Systemischer Lupus erythematodes (SLE). In: Sterry W. Kurzlehrbuch Dermatologie. Stuttgart: Thieme; 2011.



Tabelle 6

Manifestationen des SLE bei Kindern und Jugendlichen (adaptiert nach [26–28]).

Symptom/Befund	Häufigkeit (%)
Fieber	35–90
Lymphadenopathie	20–30
Hepatosplenomegalie	20–45
Gewichtsverlust	20–30
Hautbeteiligung	60–80
Fotosensitivität	35–50
Schleimhautbeteiligung	25–30
Alopezie	15–35
Arthritis	60–90
Nephritis	60–80
ZNS-Beteiligung	25–45
pulmonale Beteiligung	15–40
kardiale Beteiligung, Perikarditis	5–30, 12–20
hämatologische Auffälligkeiten	50–70
ANA, Anti-dsDNA	>90, 50–85
Anti-Phospholipid-Antikörper	20–85

■ Mukokutane Symptome

Die mukokutanen Symptome sind vielfältig, viele Patienten berichten über Fotosensitivität. Das typische *Schmetterlingsexanthem* (Abb. 8) tritt bei 30–50% der Patienten auf, es ist aber nicht pathognomonisch für den SLE. Vaskulitische Hautläsionen mit Indurationen, palpable Purpura, Urtikaria, Livedo reticularis und periunguale Veränderungen können vorkommen. Das Raynaud-Syndrom ist bei Kindern und Jugendlichen seltener beschrieben als bei Erwachsenen, ebenso ist der diskoide Lupus selten. Klassisch, aber relativ selten finden sich an den Mundschleimhäuten schmerzlose Aphten am harten Gaumen, häufiger zeigt sich dort ein Erythem. Bis zu 40% der Patienten beschreiben einen diffusen Haarausfall.

■ Muskuloskeletale Symptome

Arthralgien und Myalgien werden im Laufe der Erkrankung von den meisten Patienten beschrieben (Abb. 9). 60–70% der Patienten leiden an einer nicht-erosiven Arthritis, die große und kleine Gelenke befallen kann und von ausgeprägter Morgensteifigkeit sowie starken Schmerzen begleitet wird. Klassisch ist der dazu minimale klinische Befund.

■ Lupusnephritis

Die Lupusnephritis tritt bei bis zu 80% der pädiatrischen SLE-Patienten auf, sie ist häufiger als bei Erwachsenen und verläuft schwerer. Ihre frühzeitige Diagnostik und Therapie bestimmt wesentlich die Mortalität. Die Nierenbeteiligung tritt meist innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung auf. Als häufigste Präsentation zeigt sich eine Mikrohämaturie, häufig mit dysmorphen Erythrozyten in Kombination mit einer Proteinurie. Allerdings korreliert die Schwere der klinischen Symptome oft nicht mit der Schwere der Lupusnephritis, so dass jede Nephritis eine Nierenbiopsie erfordert [19]. Die Lupusnephritis wird histologisch in verschiedene Formen klassifiziert (Abb. 10) und legt damit die Grundlage für die entsprechende Therapie (Tab. 7).

■ ZNS-Symptome

20–40% der Kinder und Jugendlichen mit SLE zeigen eine Beteiligung des ZNS. Die zerebrale Beteiligung bestimmt nach der Lupusnephritis und Infektionen wesentlich die Mortalität. 70% der ZNS-Manifestationen treten im ersten Jahr nach der Manifestation auf. Das klinische Spektrum reicht von Psychosen (35%) – oft mit visuellen Halluzinationen – über kognitive Dysfunktionen, Stimmungsschwankungen und Depressionen (25–60%) bis hin zu Krampfanfällen (20%) [20].

Kopfschmerzen sind ein häufiges Symptom (50–75%) bei Kindern und Jugendlichen mit SLE und erfordern dann eine umfangreiche Abklärung, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorliegen. Bedacht werden müssen eine Hirnvenenthrombose und andere Insulte [21]. Bewegungsstörungen, Thrombosen und Embolien sind seltener und häufig mit Anti-Phospholipid-Antikörpern (APLA) assoziiert.

Grundsätzlich ist zu bemerken, dass das MRT ebenso wie die Angiografie in über 50% der Fälle Normalbefunde zeigen. Entscheidend für die Betreuung der Patienten sind ein regelmäßiges Monitoring und eine sorgfältige Dokumentation der neurologischen und psychologischen Befunde.

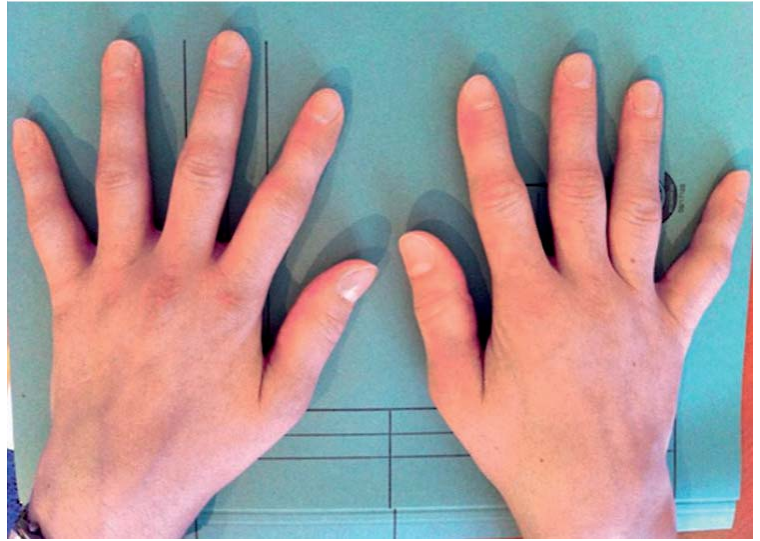


Abb. 9 Polyarthritis mit Betonung der Hand-, sowie Fingermittel- und Grundgelenke (rechtsbetont) im Rahmen eines neu diagnostizierten Systemischen Lupus erythematoses (SLE). Quelle: Fiehn C. Fieber und Polyarthritis – Könnte es ein Systemischer Lupus erythematoses sein? *Klinikerzt. Medizin im Krankenhaus* 2013; 42 (10): 454–458.

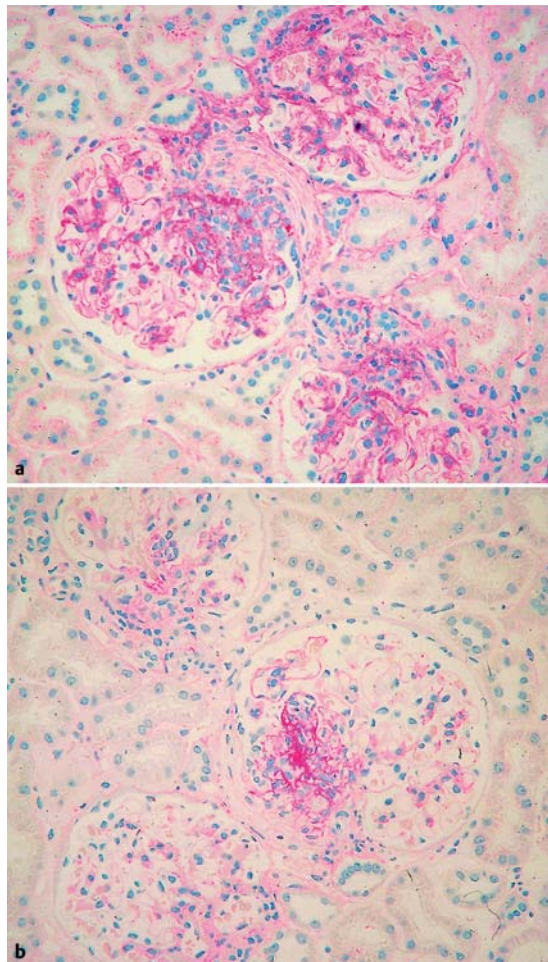


Abb. 10 Segmental nekrotisierende, mesangioproliferative Glomerulonephritis Typ III A bei systemischem Lupus erythematoses. **a** Grobgranuläre, vorwiegend mesangiale Ablagerungen von C3-Komplement in den Glomeruli. IH (APAAP), Vergr. $\times 720$. **b** Fibrinablagerungen innerhalb der segmentalen Schlingennekrose. IH (APAAP), Vergr. $\times 720$. Quelle: Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC et al. (Hrsg). *Nephrologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015..

Tabelle 7

Untersuchungen bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) im Kindesalter (adaptiert nach [26, 28, 29]).

Untersuchung	Charakteristische Veränderungen
Screening-Untersuchung bei V. a. SLE im Kindesalter	
Blutbild	Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie, Anämie
BSG	meist erhöht
CRP	meist normal
Coombs-Test	oft positiv (hämolytische Anämie ist diagnostisches Kriterium)
Nierenfunktion	Urinstatus und -sediment, Kreatinin, Harnstoff
ANA	diagnostisches Kriterium
Weiterführende Untersuchungen bei positivem Screening	
ANA-Differenzierung	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anti-dsDNS ■ weitere Antikörperdifferenzierung (anti-SM, -SSA, -SSB-, U1-RNP)
Antiphospholipid-Antikörper	diagnostisches Kriterium <ul style="list-style-type: none"> ■ Lupus-Antikoagulans ■ Anti-Kardiolipin-Antikörper ■ Anti-β2-Glykoprotein-Antikörper
Komplementsystem	C3, C4, CH50
Nierenfunktion (bei Nachweis von Eiweiß im Urin)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 24-Stunden-Sammelurin ■ 24-Stunden-Blutdruckmessung ■ evtl. Nierenbiopsie
Leberfunktion	zum Ausschluss einer Hepatopathie
kardiale Funktion	CK, CK-MB und Echokardiografie z. A. Perikarditis, Myokarditis
pulmonale Funktion	Lungenfunktion
muskuloskelettales System	körperliche Untersuchung z. A. Arthritis, Myositis <ul style="list-style-type: none"> ■ evtl. Sonografie der Gelenke/Muskeln ■ evtl. CK
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> ■ neurologischer Status, z. A. ZNS-Beteiligung ■ psychologische Basisuntersuchung ■ bei Verdacht auf ZNS-Beteiligung weiterführende Diagnostik (LP, MRT, MRT-Angiografie, EEG)
Erfassen der Krankheitsaktivität und der Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> ■ SLEDAI-Score ■ PedsQoL oder KIDSCREEN
ophthalmologische Untersuchung	Ausschluss einer Augenbeteiligung und Basisuntersuchung vor der Behandlung mit Hydroxychloroquin/Chloroquin
Ausschluss von Komorbiditäten	TSH, T4, Schilddrüsenantikörper, Cholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride
Impfstatus	-

Tabelle 7

(Fortsetzung)

Untersuchung	Charakteristische Veränderungen
Kontrolluntersuchungen bei SLE im Kindesalter	
Die Kontrolluntersuchungen erfolgen abhängig von der Krankheitsaktivität und Organbeteiligung, mindestens jedoch alle drei bis sechs Monate.	
Anamnese	-
körperliche Untersuchung	inkl. Haut und Mundschleimhäute, muskuloskelettales System, neurologische Untersuchung
Labor	BB, BSG, ANA, Anti-dsDNA, C3, C4, Kreatinin, Leberwerte, Urinstatus (Protein-Kreatinin-Ratio und Mikroskopie)
ophthalmologische Untersuchung	alle 6 Monate unter Hydroxychloroquin/Chloroquin
weitere Diagnostik nach klinischem Befund	-
Krankheitsaktivität und Lebensqualität	z. B. ECLAM-Score, PedsQL oder KIDSCREEN
Wachstum	Wachstumspersentilen
Kontrolluntersuchungen in jährlichen Abständen	
Anti-Phospholipid-Antikörper	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lupus-Antikoagulans ■ Kardiolipin-Antikörper ■ Anti-β2-Glykoprotein-Antikörper
pulmonale Funktion	Lungenfunktion
psychologische Diagnostik	neuropsychologische Testung
Ausschluss von Komorbiditäten	TSH, T4, Schilddrüsenantikörper, Cholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride
Knochenstoffwechsel und Wachstum	Ca, Phosphat, AP, Vitamin D; Knochendichtemessung
Erfassen des Schädigungsindex	SLICC/ACR
Impfstatus	Pneumokokken, Grippe-Impfung

■ Herz-Kreislauf-Erkrankungen

10–15% der pädiatrischen SLE-Patienten zeigen eine kardiale Beteiligung, am häufigsten eine Perikarditis, sehr selten und vital bedrohlich ist die Perikardtampnade. Eine Myokarditis ist ebenso wie die klassische, nicht bakterielle, veruköse Libman-Sacks-Endokarditis bei Kindern und Jugendlichen sehr selten.

Der SLE ist durch eine *frühzeitige Arteriosklerose* gekennzeichnet, die wahrscheinlich durch mehrere Faktoren (Inflammation, Dyslipidämie, veränderte Endothelfunktion, Steroidtherapie) begünstigt wird. Ihre Komplikationen sind im langfristigen Verlauf eine der Haupttodesursachen im Erwachsenenalter.

■ Pulmonale Beteiligung

Die pulmonale Beteiligung bei Kindern und Jugendlichen liegt zwischen 20 und 40%, tritt häufig erst im Verlauf auf und verläuft meist subklinisch. Eine Pleuritis ist die häufigste klinische Manifestation. Aber auch eine akute Lupuspneumonitis, diffuse Lungenblutungen und eine Lungenfibrose können klinisch in Erscheinung treten. Gleichzeitig ist unter immunsuppressiver Therapie das Risiko von Infektionen erhöht und muss differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. Eine pulmonale Funktionsdiagnostik sollte regelmäßig durchgeführt werden.

■ Gastrointestinale Symptome

Die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts kann alle Abschnitte betreffen und tritt bei ungefähr einem Drittel der Patienten auf. Eine intestinale Vaskulitis kann akute Bauchschmerzen ebenso bedingen wie eine akute Pankreatitis oder eine Peritonitis. Selten ist auch eine intestinale Pseudoobstruktion beschrieben. Bei immunsupprimierten Patienten sollte bei Bauchschmerzen in Kombination mit Fieber eine bakterielle Peritonitis in Betracht gezogen werden.

■ Hämatologische Symptome

50–70% der Kinder und Jugendlichen mit SLE haben eine Anämie, Leukopenie und/oder Thrombopenie. Eine Lymphopenie tritt häufiger auf als eine Neutropenie, letztere kann die Genese einer Sepsis begünstigen. Die Kombination aus einer hämolytischen Anämie und einer autoimmunen idiopathischen Thrombopenie wird als *Evans-Syndrom* bezeichnet und ist mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines SLE vergesellschaftet.

■ Komorbiditäten

Andere Autoimmunerkrankungen wie das *Sjögren-Syndrom* und die *Hashimoto-Thyreoiditis* sind mit dem SLE vergesellschaftet. Ebenso wie Erwachsene haben pädiatrische SLE-Patienten häufiger eine Dyslipidämie, die die frühzeitige Arteriosklerose begünstigt. Jugendliche mit SLE zeigen häufiger eine Pubertas tarda und eine Wachstumsverzögerung. Weiterhin begünstigen die chronische Entzündungsaktivität und die Behandlung mit Steroiden die Prävalenz von Osteopenie sowie Osteoporose, und steigern somit das Risiko von Frakturen und aseptischen Nekrosen.

Diagnostik

Die Diagnose eines SLE ist immer eine klinische. Nicht selten vergehen aufgrund der unspezifischen Symptome lange Zeiträume bis zur Diagnosestellung. Deshalb müssen Anamnese und klinische Untersuchung eines pädiatrischen Patienten mit SLE oder Verdacht darauf immer eine komplette körperliche Statuserhebung, Untersuchungen der Haut- und Schleimhäute, des muskuloskelettalen Systems und des Nervensystems beinhalten.

■ Labor

Bei Verdacht auf die Manifestation eines SLE sollte eine individuelle Suchdiagnostik durchgeführt werden (Tab. 7). Im Vordergrund stehen neben der Untersuchung von ANA, Anti-dsDNA und Komplementsystem die Untersuchung des großen Blutbilds, der BSG und des CRP.

Merke: Den SLE kennzeichnet eine hohe BSG bei niedrigem CRP.

Ein hohes CRP bei Lupus-Patienten ist Zeichen einer schweren bakteriellen Infektion. Im weiteren Verlauf erfolgt die Labordiagnostik organbezogen und als Screening (Tab. 7).

Autoantikörper

Wichtiger Teil der Diagnose ist der Nachweis von *antinukleären Antikörpern (ANA)* mit homogenem Fluoreszenzmuster im indirekten Immunfluoreszenztest (Hep-2-Zellen). Sie können bei >90% der pädiatrischen SLE-Patienten nachgewiesen werden, aber in niedrigem Titer auch bei bis zu 30% der gesunden Bevölkerung [22]. Daher erfolgt dann der Nachweis von *Anti-dsDNA-Antikörpern*. Bei positivem Anti-dsDNA-Nachweis mittels ELISA-Test (hohe Sensitivität, geringe Spezifität) sollte der Befund mit einer anderen Methode bestätigt werden [23]. Für die Diagnosestellung wichtig ist, dass die Antikörper bei Manifestation auch negativ sein können. Über 90% der SLE Patienten weisen Antikörper gegen Histone auf. *Anti-Sm-Antikörper* sind spezifisch für den SLE und treten bei 5–30% der Patienten auf. Der Nachweis von *Anti-RNP-Antikörpern* in niedrigem Titer findet sich bei SLE-Patienten, in hohen Titern ist er mit dem Krankheitsbild der Mischkollagenose assoziiert. *Anti-SS-A-* und *Anti-SS-B-Antikörper* sind mit einem eher milden klinischen Verlauf des SLE verbunden. Allerdings ist der neonatale Lupus mit *Anti-SS-A-Antikörpern* assoziiert.

Die Höhe des ANA-Titers korreliert nicht mit der Krankheitsaktivität, bei einem Teil der Patienten kann vor Beginn eines neuen Krankheitsschubs ein Anstieg der *Anti-dsDNA-Antikörper* verzeichnet werden.

Antiphospholipid Antikörper

Diese zählen zu den diagnostischen Kriterien des SLE und treten bei zu 50% der Patienten auf. Am häufigsten nachgewiesen werden *Lupus-Antikoagulans-Antikörper*, *Anti-Kardiolipin-Antikörper* und *Anti-β2-Glykoprotein-Antikörper*.

Komplementsystem

Der klassische Weg des Komplementsystems und der alternative Weg sollten bei Verdacht auf einen SLE beide untersucht werden, eine nicht nachweisbare Aktivität sollte an einen genetischen Lupus denken lassen. C3 und C4 sind bei den meisten SLE-Patienten erniedrigt und im klinischen Verlauf meist gute Parameter der Krankheitsaktivität.

■ Organdiagnostik

Die Organdiagnostik erfolgt bei Manifestation und dann im Verlauf symptombezogen und als jährliches Screening (Tab. 7).

Therapie

Die Therapie des SLE erfordert die Betreuung durch ein kinderrheumatologisches Team, das in der Lage ist, das klinische Spektrum des SLE zu erkennen und fachgerecht zu behandeln. Die interdisziplinäre Betreuung durch die verschiedenen Professionen soll den Patienten und ihren Familien langfristig eine gute Lebensqualität ermöglichen.

Eine frühzeitige Behandlung von SLE-Schüben reduziert Endorganschäden und somit die Morbidität und die Mortalität der Patienten, gefolgt vom Erhalt der Remission. Ziel der immunsuppressiven Behandlung ist es, die Steroidbehandlung und ihre Nebeneffekte zu reduzieren. Gleichzeitig ist es erforderlich, frühzeitig Komorbiditäten in die Behandlung mit einzubeziehen.

Für die Therapie ist es wichtig, akut auftretende Organmanifestationen, die behandelbar sind, von Endorganschäden zu unterscheiden. Es empfiehlt sich, standardisierte Instrumente einzubeziehen, um Veränderungen im klinischen Alltag zu erfassen. Für die Aktivität des SLE wurden verschiedene Instrumente (SLEDAI, SLAM, BILAG, ECLAM) entwickelt [24]. Der ECLAM steht in deutscher Sprache zur Verfügung und wurde für Kinder und Jugendliche mit SLE überprüft.

Für die Schäden durch den SLE steht der *SLICC-/ACR-Schädigungsindex für Erwachsene* zur Verfügung [25]. Ein Fragebogen zur Lebensqualität, z. B. der PedsQoL, sollte ebenfalls regelmäßig eingesetzt werden.

Es liegen nur wenige Studien zur Behandlung des SLE bei Kindern und Jugendlichen vor, so dass die in Tab. 8 dargestellten Empfehlungen auf diejenigen der deutschen, kanadischen und englischen Kinderrheumato-

logen beruhen. Die Empfehlungen stützen sich wesentlich auf Literatur von Erwachsenen.

■ Medikamentöse Therapie

Alle Kinder und Jugendlichen mit SLE sollten *Hydroxychloroquin* oder bei Unverträglichkeit *Chloroquin* erhalten, obwohl Studien mit Kindern und Jugendlichen fehlen. Hydroxychloroquin wird in der Behandlung des kutanen Lupus und muskuloskelettaler Symptome eingesetzt, es wirkt remissionserhaltend bei schwereren Verläufen und somit steroidsparend. Vor allem aber beeinflusst es die Dyslipidämie und auf diesem Weg die frühzeitige Arteriosklerose. Erforderlich sind halbjährliche augenärztliche Kontrollen.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind günstig für die muskuloskelettalen Beschwerden bei SLE, wie Arthralgie und Myalgien. Patienten mit Nephritis sollten keine NSAR erhalten.

Kortikosteroide sind entscheidender Bestandteil der Behandlung des pädiatrischen SLE. Als Stoßtherapie werden sie in Schüben eingesetzt, und ihre langsame Reduktion erfordert Erfahrung und engmaschige Kontrollen der Patienten. Niedrig dosiert dienen sie dem Remissionserhalt. Gleichzeitig begünstigt der Einsatz von Kortikosteroiden langfristige Komplikationen wie die frühzeitige Arteriosklerose, Wachstumsverzögerungen und Osteoporose. Somit ist ein Ziel der SLE-Therapie, den Einsatz von Kortikosteroiden auf das notwendige Minimum zu reduzieren. Bei schweren Verläufen wird die Kortison-Pulstherapie mit Methylprednisolon als Induktionstherapie eingesetzt.

Als *Immunsuppressiva* werden *Azathioprin* und *Mykophenolatmofetil* bei mittelschwerem Organbefall eingesetzt, ebenso zum Remissionserhalt (Tab. 8). *Methotrexat* wird im Wesentlichen bei Haut und Gelenkbefall verwendet.

Schwere Verläufe mit einer Nieren- oder ZNS-Beteiligung werden zunächst mit einer Induktionstherapie z. B. mit *Cyclophosphamid*- und Methylprednisolon-Pulsen behandelt. Im Anschluss ist der Erhalt der Remission das therapeutische Ziel (Tab. 8).

Bei therapierefraktären Verläufen kann *Rituximab* als monoklonaler Antikörper gegen CD 20 die Therapie intensivieren. Alternativ können *Ciclosporin* oder *Tacrolimus* erwogen werden. Für *andere Biologika* (wie Belimumab, Ocrelizumab, Rigerimod oder Epratuzumab), die in der Erwachsenenbehandlung des SLE zur-

Tabelle 8

Praktische Empfehlungen zur Behandlung des SLE bei Kindern und Jugendlichen (adaptiert nach [19, 26, 27, 29]).

Klinischer Befund	Therapieoptionen
Subakuter SLE	
kutaner SLE	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sonnenschutz ■ Hydroxychloroquin/Chloroquin ■ topische Therapie mit Kortikosteroiden ■ im Gesicht mit topischen Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus ■ Methotrexat
Nephritis Typ I und II	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hydroxychloroquin/Chloroquin ■ ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten ■ engmaschige Verlaufskontrollen
Lupusarthritis	<ul style="list-style-type: none"> ■ NSAR ■ Methotrexat
Schwerer ZNS-Lupus (Psychosen, ZNS-Vaskulitis)	
Basis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sonnenschutz ■ Hydroxychloroquin/Chloroquin
Induktionstherapie	<ul style="list-style-type: none"> ■ intravenöse Kortison-Pulstherapie plus Cyclophosphamid-Pulstherapie
Remissionserhalt	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mykophenolatmofetil oder Azathioprin
therapierefraktärer Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rituximab ■ Plasmapherese ■ Immunglobuline
Akute Lupusnephritis	
SLE-Nephritis III – IV	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sonnenschutz ■ Hydroxychloroquin/Chloroquin ■ ACE Hemmer
Induktionstherapie	<ul style="list-style-type: none"> ■ intravenöse Kortison-Pulstherapie plus Cyclophosphamid-Pulstherapie oder Mycophenolatmofetil
Remissionserhalt	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mycophenolatmofetil oder Azathioprin ■ niedrigdosierte Kortikosteroide so kurz wie möglich
refraktäre Lupusnephritis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Wechsel auf alternatives Medikament (Cyclophosphamid bzw. Mykophenolatmofetil) ■ intravenöse Kortison-Pulstherapie ■ Rituximab
SLE-Nephritis V	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mykophenolatmofetil ■ Kortikosteroide ■ bei Persistenz der Proteinurie: Kortikosteroide plus zweites immunsuppressives Medikament
Zytopenie	
Neutropenie, hämolytische Anämie, Thrombopenie	<ul style="list-style-type: none"> ■ orale Kortikosteroidtherapie oder, bei schweren Verläufen, intravenöse Kortison-Pulstherapie

zeit untersucht werden, liegen bei Kindern und Jugendlichen keine Daten vor.

In Tabelle 8 sind die unterschiedlichen medikamentösen Ansätze nach Schweregrad, Organbeteiligung und Komplikationen des SLE als Übersicht mit praktischen Empfehlungen zur Therapie zusammengestellt.

Immunglobuline und *Plasmapherese* werden neben Kortikosteroiden bei schweren hämatologischen Verläufen wie einer hämolytischen Anämie oder immunologisch bedingter Thrombopenie eingesetzt.

■ Supportive Therapie

Die frühzeitige *antihypertensive Einstellung* ist entscheidend für die Prognose der Patienten. Patienten und ihre Familien müssen rechtzeitig über *das Risiko der frühzeitigen Arteriosklerose* und damit verbundene Präventionsmaßnahmen aufgeklärt werden.

Merke: Jugendliche mit SLE dürfen nicht rauchen, sollen sich bewegen und ihr Gewicht kontrollieren.

Gewichtskontrolle und Sport stehen nicht selten im Widerspruch zum Lebensalltag der SLE-Patienten, vor allem im Schub. Da UV-Licht ein Trigger für den SLE darstellt, müssen SLE-Patienten immer für sehr guten *Lichtschutz* sorgen. Die Kontrolle von Wachstum und Knochenstoffwechsel sowie die entsprechende Behandlung sind ebenso Teil der Therapie.

Merke: Jugendliche mit SLE müssen immer Lichtschutz einhalten.

Impfungen sind für pädiatrische SLE-Patienten essenziell, auch gegen Pneumokokken und Influenza. Aktive Impfungen sind unter immunmodulierender Behandlung nicht möglich und müssen dann im Therapieintervall unbedingt aufgefrischt werden.

Zusammenfassung

■ Kann es ein Lupus sein?

An einen SLE – selten bei einem Kind, häufiger bei einem jugendlichen Mädchen – sollte gedacht werden, wenn sich systemische Zeichen wie Fieber und Abgeschlagenheit mit unerklärten Organsymptomen zeigen. Kennzeichnend für den SLE sind eine hohe BSG bei niedrigem CRP sowie Zytopenien. In solchen Situationen empfehlen sich eine Basisdiagnostik (Tab. 7) und die Rücksprache mit einem kinderrheumatologischen Zentrum.

■ Was gefährdet SLE-Patienten im klinischen Alltag?

Kinder und Jugendliche mit SLE sind sowohl aufgrund ihrer Grunderkrankung als auch aufgrund der immunsuppressiven Therapie infektionsgefährdet, so dass klinische Zeichen einer Infektion sorgfältiger Diagnostik bedürfen. SLE-Patienten entwickeln erst spät ein CrP, es Zeichen einer schweren bakteriellen Infektion.

Lupus-Krisen haben einen raschen Verlauf und können unbehandelt bei Nieren oder ZNS Befall foudroyant verlaufen. Ebenso kann eine hämolytische Krise für den Patienten vital bedrohlich sein.

Weitere Krankheitsbilder

Neonataler Lupus

Neugeborene von Müttern, die Anti-SS-A- oder Anti-SS-B-Antikörper haben, können einen kongenitalen Herzblock und einen kutanen Lupus entwickeln. Die Mütter selbst sind klinisch meist gesund, die Erkrankung des Kindes ist durch die mütterlichen Antikörper bedingt und somit nach Abbau der Antikörper selbstlimitierend. Die Prognose ist abhängig vom Verlauf des Herzblocks.

Medikamenteninduzierter SLE

Verschiedene Medikamente können die Symptome eines SLE auslösen, meist in milder Form. Über 80 Medikamente wurden beschrieben, bei Kindern am häufigsten sind Antiepileptika. Entscheidend sind die rechtzeitige Diagnose und das Absetzen des Medikaments.

Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Das APS ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Hyperkoagibilität (venöse und arterielle Thrombosen) und den wiederholten Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern. Eine Schwangerschaft kann durch ein APS bis hin zum Abort kompliziert werden. Die häufigste Manifestation im Kindesalter sind venöse Thrombosen ohne andere Erklärung.

Als sekundäres APS tritt es bei Kindern und Jugendlichen mit SLE auf, wobei Antiphospholipid-Antikörper an sich bei bis zu 80% der pädiatrischen SLE-Patienten nachgewiesen werden können. Klinisch entscheidend

ist es, bei SLE-Patienten frühzeitig an Thrombosen als Genese einer Symptomatik zu denken.

Das „katastrophale“ APS beschreibt die Gleichzeitigkeit multipler Gefäßverschlüsse und die Beteiligung von mindestens drei Organsystemen. Es ist vital bedrohlich, im Kindesalter aber sehr selten.

Fazit

Die in diesem Beitrag ausgewählten Krankheitsbilder zeigen, dass bei Autoimmunerkrankungen im Kindes- und Jugendalter immer eine individuelle und interdisziplinäre Behandlung erforderlich ist.

Über die Autoren

Kirsten Mönkemöller



Dr. med.; Jahrgang 1968. Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde mit Zusatzbezeichnung Kinderrheumatologie und Diabetologie. Promotion 2008. Facharztausbildung am Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße in Köln, siebenmonatige Fellowship in pädiatrischer Rheumatologie am BC Childrens' Hospital in Vancouver.

2004 Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde, 2006 Zusatzbezeichnung Kinderrheumatologie, 2008 Zusatzbezeichnung Diabetologie. Seit 2006 Oberärztin der Station für chronisch kranke Kinder und Jugendliche am Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Leitung der Kinderrheumatologie und Diabetologie. Beirat der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sprecherin der Arbeitsgruppe Patientenschulung.

Michael Weiß



Prof. Dr. med.; Jahrgang 1959. Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Kliniken der Stadt Köln, Ärztlicher Direktor des Kinderkrankenhauses. Medizinstudium an den Universitäten Frankfurt a.M. und München. 1986 Promotion. 1984–1986 Innere Medizin im Städtischen Krankenhaus München-Bogenhausen, 1986–2000 Dr. von Haunersches Kinderspital der Ludwig-

Maximilians-Universität München, 1990–1992 DFG-Stipendium an der Harvard Medical School, Boston/USA, 1993 Facharzt für Kinderheilkunde, 1995 Oberarzt, 1997 Habilitation, 2000 Wechsel nach Köln, 2003 apl. Professor. 1994 Diplom der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, 2012 Zusatzweiterbildung Infektiologie. Reviewer wissenschaftlicher Fachzeitschriften. Mitglied der Sachverständigenkommission „Pädiatrie“ beim IMPP. 2007–2016 Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Michael Weiß
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Amsterdamer Str. 59
50735 Köln
E-Mail: WeissM@kliniken-koeln.de

Interessenkonflikte: Kirsten Mönkemöller: Reisekosten und Vortragshonorar Novartis; Michael Weiß: keine

Literatur

- Hospach A. Purpura Schönlein-Henoch. In: Wagner N, Dannecker G (Hrsg). Pädiatrische Rheumatologie. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 2014: 397–400
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798–806
- Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 94: 132–137
- Eleftheriou D, Brogan PA. Therapeutic advances in the treatment of vasculitis. *Pediatr Rheumatol* 2016; 14: 26
- Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8: CD005128
- Jakob A. Kawasaki-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016; 164: 241–253
- Duppenthaler A, Borte M, Jakob A, Kallinich T. Kawasaki-Syndrom. In: DGPI e.V (Hrsg). DGPI Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013: 755–757
- Cremer HL. Akutes febriles mukokutaner Lymphadenopathie-Syndrom auch in Deutschland? *Pädiatr Prax* 1979; 21: 75–82
- Neudorf U, Lilienthal E. AWMF-Leitlinie 027/063: Kawasaki-Syndrom/Vaskulitiden. AWMF online. aktueller Stand 01/2013

- 11 Dannecker G. Kawasaki-Erkrankung. In: Wagner N, Dannecker G (Hrsg). Pädiatrische Rheumatologie. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 2014: 386–397
- 12 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708–1733
- 13 Kobayashi T, Saji T, Otani T et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; 379: 1613–1620
- 14 Hospach A, Neudorf U, Kallinich T et al. Initiale Glukokortikoidtherapie beim Kawasaki-Syndrom. Empfehlung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie im Rahmen der Wörlitzer Konsensusgespräche. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013; 161: 1037–1041
- 15 Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014; 99: 74–83
- 16 Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y et al. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* 2003; 92: 694
- 17 Zink A, Minden K, List SM. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Robert Koch Institut. Berlin : Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2010: 49
- 18 Sag E, Tartaglione A, Batu ED et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 440–444
- 19 Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771–1782
- 20 Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 564–571
- 21 Arıcı ZS, Batu ED, Ozen S. Reviewing the recommendations for lupus in children. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 17
- 22 Peene I, Meheus L, Veys EM et al. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large and consecutive cohort of serum samples referred for ANA testing. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1131–1136
- 23 Almeida González D, Rocés Varela A, Marcelino Rodríguez I et al. Anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus: A combination of two quantitative methods and the ANA pattern is the most efficient strategy of detection. *J Immunol Methods* 2015; 427: 30–35
- 24 Brunner HI, Higgins GC, Wiers K et al. Prospective validation of the provisional criteria for the evaluation of response to therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 335–344
- 25 Lattanzi B, Consolaro A, Solari N et al. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res* 2011; 63: 11112–117
- 26 Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 285–317
- 27 Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5: 391–403
- 28 Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 443–467
- 29 Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ et al. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 423–432

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Bei der Purpura Schönlein-Henoch treten neben den Hauteinblutungen im Falle weiterer Organbeteiligungen an Darm oder Nieren charakteristische entzündliche Veränderungen auf. Bei diesen auch bioptisch nachweisbaren Veränderungen handelt es sich um ...

- A Komplementfaktoren.
- B plasmazelluläre Infiltrate.
- C kleine Abszesse.
- D Granulomformationen.
- E IgA-Ablagerungen.

2

Welche Körperregion gehört *nicht* zu den typischen Prädilektionsstellen der Hautblutungen bei der Purpura Schönlein-Henoch?

- A Gesicht/Wangen
- B Ellenbogen
- C Gesäßbacken
- D Unterschenkel
- E Fußsohlen

3

Die medikamentöse Therapie der Purpura Schönlein-Henoch mit Kortikosteroiden ...

- A sollte einschleichend über mindestens 5–7 Tage erfolgen.
- B muss wegen der Gefahr von PSH-Rezidiven über 2–3 Wochen erfolgen.
- C ist obligat bei allen Patienten angeraten.
- D sollte bei Auftreten gastrointestinaler Symptome erwogen werden.
- E verhindert sicher die Entstehung einer Nephritis.

4

Das Kawasaki-Syndrom ...

- A tritt überwiegend bei Kindern ab dem 10. Lebensjahr auf.
- B soll nur bei Vorliegen charakteristischer Symptome inkl. der obligaten Lymphknotenvergrößerung diagnostiziert werden.
- C wird aufgrund der hohen Fiebersymptomatik mit Persistenz zu den erworbenen Immundefekten gezählt.
- D ist aufgrund der bestehenden Symptome und des Fieberlaufs klinisch zu diagnostizieren.
- E führt bei Kindern mit inkompletter Manifestation nicht zu den als Komplikation gefürchteten Koronaraneurysmen.

5

Welcher der folgenden Laborwerte geht in den Kobayashi-Score *nicht* ein?

- A Natrium
- B CRP
- C Thrombozytenzahl
- D Fibrinogen
- E GPT

CME-Fragen

Systemische Autoimmunerkrankungen

6

Bei der Therapie des Kawasaki-Syndrom mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) ...

- A** ist die einmalige Gabe von 2 g IVIG/kg KG/Tag der Gabe von 0,4 g/kg/Tag über 5 Tage vorzuziehen.
- B** kann alternativ auch eine Plasmapherese durchgeführt werden.
- C** darf eine parallele Gabe von Kortikosteroiden wegen der Immunsuppression nicht durchgeführt werden.
- D** muss wegen der Gefahr der Immunglobulin-Unverträglichkeit die Überwachung auf einer Intensivstation erfolgen.
- E** sollte spätestens nach 10 Tagen mit der Gabe begonnen werden, um Koronaraneuysmen zu vermeiden.

7

Der systemische Lupus erythematodes ...

- A** ist bei Kindern im Kleinkindalter nicht beschrieben.
- B** präsentiert sich im Kindesalter häufig wie eine bakterielle Infektion mit Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien, Lymphadenopathien und hohen Entzündungsparametern.
- C** erfordert zur Diagnosestellung den Nachweis von ANA und Anti-dsDNA.
- D** im Kindesalter ist eine klinische Diagnose.
- E** hat im Kindesalter meist einen benignen Verlauf.

8

Bei Kindern mit systemischem Lupus erythematodes ...

- A** ist das Schmetterlingserythem pathognomonisch.
- B** werden nicht selten schmerzhaft orale Aphthen beschrieben.
- C** ist das Raynaud-Syndrom ein häufiger klassischer Befund.
- D** wird häufig eine schmerzhaft, nichterosive Arthritis mit minimalem klinischem Befund gesehen.
- E** wird bei 50% der Patienten eine Alopecia areata gesehen.

9

Für die Organbeteiligung bei Kindern und Jugendlichen mit systemischem Lupus erythematodes gilt:

- A** Sie haben seltener eine Beteiligung der Niere und des ZNS als Erwachsene.
- B** Die klinischen Symptome bei einer Lupusnephritis korrelieren oft nicht mit der Schwere der Nephritis.
- C** Bei der Diagnostik des ZNS-Lupus ist die Kombination aus MRT und Angiografie in den meisten Fällen beweisend.
- D** Psychosen als Manifestation einer ZNS-Beteiligung sind im Kindesalter selten.
- E** Kopfschmerzen erfordern bei Kindern und Jugendlichen mit systemischem SLE unbedingt immer eine umfangreiche Abklärung.

10

Kinder und Jugendliche mit systemischem Lupus erythematodes ...

- A** sollten gegen Pneumokokken und Influenza geimpft sein.
- B** sollten nicht aktiv Sport im Verein betreiben und dürfen nur eingeschränkt am Sportunterricht teilnehmen.
- C** haben sowohl bei einem Lupus-Schub als auch bei einer bakteriellen Infektion erhöhte CRP-Werte, sodass das CRP zur differenzialdiagnostischen Abklärung wenig hilfreich ist.
- D** sollten eine antibiotische Prophylaxe einnehmen.
- E** sollten nur nach Rücksprache geimpft werden, da Impfungen Lupus-Schübe triggern können.