

Teil 1

Systemische autoimmune rheumatische Erkrankungen

Systemischer Lupus erythematoses

Jaime Solís, Torsten Witte, Falk Hiepe, Gerald Messer, Georges Chyderiotis, Lucile Musset, Bach-Nga Pham, Nicole Fabien, Nils-Olivier Olsson, Ricard Cervera

Übersetzung überprüft und geringfügig geändert von Karsten Conrad

1 Einleitung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronische multisystemische Autoimmunerkrankung mit noch unbekannter Ätiologie. Der SLE ist durch die Produktion von nicht-organspezifischen Autoantikörpern und die Ablagerung von Immunkomplexen in Geweben charakterisiert, die potentiell jedes Organ betreffen und damit eine große Breite an klinischen Manifestationen induzieren können (Tabelle 1). Eine Nierenbeteiligung tritt häufig auf (30–50 %) und wird als der wichtigste Prädiktor für das Outcome der Erkrankung angesehen [1–3].

Der SLE betrifft vorwiegend junge Frauen (Frauen sind 9 × häufiger betroffen als Männer) mit einem Erstmanifestationsalter zwischen 5 und 55 Jahren. Der SLE ist am häufigsten bei afrokaribischen und asiatischen Frauen. In Deutschland liegt die Prävalenz bei ca. 1 : 2500.

Tabelle 1. Die häufigsten Zeichen und Symptome in der „Euro-Lupus“ Kohorte ($n = 1000$) während einer 10jährigen prospektiven Studie (1990–2000) [4].

Arthritis	84 %	Sicca-Symptomatik	16 %
Schmetterlingserythem	58 %	Livedo	14 %
Fieber	52 %	Thrombose	14 %
Photosensibilität	45 %	Lymphadenopathie	12 %
Nephropathie	39 %	Diskoide Läsionen	10 %
Serositis	36 %	Myositis	9 %
Raynaud-Syndrom	34 %	Hämolytische Anämie	8 %
Neurologische Beteiligung	27 %	Lungenbeteiligung	7 %
Orale Ulzerationen	24 %	Subakut kutane Läsionen	6 %
Thrombozytopenie	22 %	Chorea	2 %

Um bei einem Patienten eine Erkrankung als SLE zu klassifizieren, sollten 4 der 11 Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) vorliegen oder anamnestisch vorgelegen haben (Tabelle 2). Die SLE-spezifischen Autoantikörper können richtungsweisend für die Diagnose sein, wenn weniger als 4 dieser ACR-Kriterien vorliegen.

2 Fachärztliche Diagnostik

Zu den wichtigsten Markern des SLE zählen nicht-organspezifische Autoantikörper, die bei der Verdachtsdiagnose durch Laboruntersuchungen nachgewiesen werden sollten. Antinukleäre Antikörper (ANA) können bei mehr als 95 % der SLE-Patienten gefunden werden, sind jedoch nicht spezifisch für diese Krankheit. ANA können sowohl bei anderen Autoimmunerkrankungen als auch in der ge-

Tabelle 2. Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology für den systemischen Lupus erythematoses [5].

1 Schmetterlingserythem	fixiertes Erythem, flach oder erhaben im Bereich der Wangen, meist unter Aussparung der Nasolabial-Falte
2 Diskoides Erythem	erythematös, erhabene Hautflecken mit adhärenenten keratotischen Anteilen und follikulärem Verschluss; atrophische Narben können in älteren Läsionen auftreten
3 Photosensibilität	Hautrötungen, die infolge einer ungewöhnlichen Reaktion auf Sonnenlicht auftreten
4 Orale Ulzerationen	Orale oder nasopharyngeale Ulzerationen, gewöhnlich schmerzlos
5 Arthritis	nichterosive Arthritis an 2 oder mehr Gelenken
6 Serositis	Pleuritis oder Perikarditis
7 Renale Manifestationen	persistierende Proteinurie > 0,5 g/d oder Zylindrurie oder Erythrozyturie
8 Neurologische Manifestationen	Anfallsleiden oder Psychosen (nicht durch Medikamente oder metabolisch bedingt)
9 Hämatologische Manifestationen	a) hämolytische Anämie oder b) Leukozytopenie ($< 4 \cdot 10^9/l$, zwei- oder mehrmalig) oder c) Lymphozytopenie ($< 1,5 \cdot 10^9/l$, zwei- oder mehrmalig) oder d) Thrombozytopenie ($< 100 \cdot 10^9/l$),
10 Immunologische Manifestationen	a) Nachweis von dsDNA- oder b) Sm- oder c) Phospholipid-Antikörpern
11 Antinukleäre Antikörper	hochtrig ($> 1:320$)

sunden Bevölkerung vorkommen. Antikörper gegen doppelsträngige DNA (anti-dsDNA) sind für die Diagnosestellung wichtig, aber auch zur Einschätzung von Verlauf und Prognose der SLE-Patienten und korrelieren mit der Krankheitsaktivität, insbesondere der renalen Beteiligung. Auch Antikörper gegen C1q sind für die Prädiktion einer renalen Beteiligung wichtig. Antikörper gegen Sm sind am spezifischsten für die Krankheit, kommen aber nur bei bis zu 10 % der Patienten kaukasischen Ursprungs vor und sind nicht mit dem Verlauf der Erkrankung assoziiert. Der Nachweis von Antikörpern gegen Ro (SS-A) und La (SS-B) ist mit einigen klinischen Manifestationen wie neonataler Lupus, kongenitaler Herzblock, subakut kutaner Lupus und Leukopenie assoziiert. Anti-Phospholipid-Antikörper, wie z. B. Lupus-Antikoagulanz (LA), IgG und IgM-Antikörper gegen Cardiolipin (aCL) und IgG und IgM-Antikörper gegen β 2-Glycoprotein 1, treten bei ca. jedem dritten SLE-Patienten auf und sind mit einem erhöhten Risiko an arteriellen und venösen Thrombosen und mit Schwangerschaftsmorbidität assoziiert. Die Konzentrationen der Komplementkomponenten C3 und C4 sowie die CH50 sollten im Verlauf kontrolliert werden, da ein Komplementverbrauch stark mit der SLE-Aktivität korreliert.

Falls eine signifikante Proteinurie oder Hämaturie besteht, müssen weitere Untersuchungen einschließlich einer Nierenbiopsie erfolgen. Die Klassifikation der Lupusnephritis nach der International Society of Nephrology and Renal Pathology Society (Tabelle 3) bietet prognostische und therapeutische Informationen. Die diffuse proliferative Glomerulonephritis (Klasse IV) ist sowohl die häufigste als auch die schwerste Form, bei der fast 10 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln.

Tabelle 3. Klassifikation der Lupusnephritis nach der International Society of Nephrology and Renal Pathology Society 2003.

Klasse I	Minimal mesangiale Lupusnephritis
Klasse II	Mesangiale proliferative Lupusnephritis
Klasse III	Fokale Lupusnephritis
Klasse IV	Diffuse Lupusnephritis
Klasse V	Membranöse Lupusnephritis
Klasse VI	Fortgeschrittene sklerosierende Lupusnephritis

3 Anforderungen an den Hausarzt

Wegen des breiten Spektrums an klinischen Manifestationen können diverse Symptome die Erstmanifestation des SLE sein. An die Diagnose sollte vor allem bei jungen Patienten (insbesondere bei Frauen) mit Polyarthrit/Polyarthralgie, kutanen Manifestationen (besonders an lichtexponierten Stellen) (Abb. 1), rezidivierenden oralen Ulzerationen, ungeklärter Anämie, Lymphopenie oder Thrombozytopenie



Abbildung 1. Schmetterlingserythem bei einer SLE-Patientin.

gedacht werden. Eine persistierende Proteinurie oder Hämaturie kann die Erstmanifestation einer Lupusnephritis sein.

Wenn ein SLE vermutet wird, sollte der Patient zur weiteren Diagnostik an einen Spezialisten überwiesen werden, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen, Organmanifestationen zu klären und die Therapie einzuleiten.

Der Hausarzt hat bei der Versorgung der SLE-Patienten eine große Bedeutung, da eine engmaschige Betreuung der Patienten es ermöglicht, die Diagnose früh zu stellen und Schübe und Nebenwirkungen der Therapie wie z. B. Infektionen, Zytopenien, renale und hepatische Toxizität rechtzeitig zu erkennen.

Um die Prognose der Erkrankung zu verbessern, ist die Überwachung kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Hypertonus, Diabetes, Hyperlipidämie, Rauchen oder Adipositas essentiell, da die frühzeitige Atherosklerose derzeit eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität beim SLE ist.

4 Verlauf

Klinische Beobachtungen

Der SLE ist eine chronische Erkrankung, deren Verlauf durch Schübe und Remissionen charakterisiert ist. Einige Patienten haben chronische Manifestationen und andere bleiben über lange Zeiträume asymptomatisch.

Prognose

Die Langzeit-Prognose der SLE-Patienten hat sich mit einer 10-Jahresüberlebensrate von nahezu 90 % nach Erstdiagnose erheblich verbessert, vor allem bedingt durch Fortschritte in der Diagnostik und Therapie.

Blutuntersuchungen

Routinemäßige Blut- und Urin-Untersuchungen sollten alle 3–6 Monate erfolgen, zusammen mit der Bestimmung von dsDNA-Antikörpern, C3, C4 und CH50, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren.

5 Therapie

Wegen der Vielfalt an klinischen Manifestationen der Erkrankung muss die Behandlung des SLE nach den jeweiligen Symptomen eines Patienten individualisiert durchgeführt werden. Besondere Aufmerksamkeit muss dem Vorliegen und der Schwere einer Nierenbeteiligung gelten.

Milde Manifestationen wie Fatigue, Hautläsionen oder akrale Ulzerationen sollten im Allgemeinen mit Antimalaria-Mitteln behandelt werden. Hydroxychloroquin wird wegen der niedrigeren retinalen Toxizität dem Chloroquin vorgezogen, auch wenn trotzdem regelmäßige ophthalmologische Kontrollen zur Minimierung solcher unerwünschter Wirkungen empfohlen werden.

Nichtsteroidale anti-inflammatorische Medikamente (engl. non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) sind zur Behandlung von Arthralgien und Arthritis

indiziert. Dabei sollten aber die Nierenfunktionsparameter zur Vermeidung einer Nephrotoxizität kontrolliert werden.

Kortikosteroide sind vermutlich die sinnvollsten Medikamente zur Entzündungshemmung bei der Erkrankung, sollten aber mit einer möglichst geringen Dosierung und so kurz wie möglich verordnet werden, um Nebenwirkungen zu minimieren. Dennoch benötigen viele Patienten über lange Zeit niedrig dosierte Kortikosteroide als Erhaltungstherapie, um das Auftreten von Schüben zu verhindern.

Wenn hohe Dosen notwendig werden, oder eine Beteiligung innerer Organe (insbesondere der Nieren) besteht, sollten andere Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Cyclophosphamid oder Mykophenolat Mofetil zusätzlich verabreicht werden.

Mittlerweile wurde Belimumab als erstes Biologikum für den SLE zugelassen und wird bei refraktären Verläufen eingesetzt.

Bei Patienten mit aCL oder LA sollte auf die Thromboseprophylaxe geachtet werden, z. B. durch die Verordnung von Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure. Falls Thrombosen bereits aufgetreten sind, sollte eine antikoagulatorische Therapie dauerhaft fortgesetzt werden, um neuen Thrombosen vorzubeugen.

6 Diagnostische Tests

Die indirekte Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen erfolgt zum Screening auf nicht-organspezifische Autoantikörper (ANA, antiribosomale Antikörper). Bei positivem HEp2-Zell-Test folgen spezifische Immunoassays zur Bestimmung SLE-spezifischer (dsDNA-, Sm-, PCNA-, RibP-) und SLE-assoziiierter (Ro/SS-A, La/SS-B, U1-RNP-) Antikörper.

Da ANA bei über 95 % der SLE-Patienten vorliegen, schließt ein negativer ANA-Test die Diagnose SLE fast aus. Dagegen sind Antikörper gegen dsDNA, PCNA und ribosomale Phosphoproteine (RibP) und gegen Sm bei anderen Erkrankungen sehr selten und daher sehr spezifisch für den SLE.

Literatur

- [1] Bertolaccini ML, Hughes GRV, Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, eds. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa (NJ), USA: Humana Press, 2008: 3–7.
- [2] D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007; 369: 587–96.
- [3] Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. Lancet 2004; 363: 1544–6.
- [4] Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, Bacarelli MR, Bellisai F, Bernardino I, Biernat-Kaluza E, Blockmans D, Boki K, Bracci L, Campanella V, Camps MT, Carcassi C, Cattaneo R, Cauli A, Cervera R, Chwalinska-Sadowska H, Contu L, Cosyns JP, Danieli MG, DCruz D, Depresseux G, Direskeneli H,

Domènech I, Espinosa G, Fernández-Nebro A, Ferrara GB, Font J, Frutos MA, Galeazzi M, García-Carrasco M, García Iglesias MF, García-Tobaruela A, George J, Gil A, González-Santos P, Grana M, Gül A, Haga HJ, de Haro-Liger M, Houssiau F, Hughes GR, Ingelmo M, Jedryka-Góral A, Khamashta MA, Lavilla P, Levi Y, López-Dulpa M, López-Soto A, Malydykova H, Marcolongo R, Mathieu A, Morozzi G, Nicolopoulou N, Papasteriades C, Passiu G, Perelló I, Petera P, Petrovic R, Piette JC, Pintado V, de Pita O, Popovic R, Pucci G, Puddu P, de Ramón E, Ramos-Casals M, Rodríguez-Andreu J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Lora J, Sanna G, Scorza R, Sebastiani GD, Sherer Y, Shoenfeld Y, Simpatico A, Sinico RA, Smolen J, Tincani A, Tokgöz G, Urbano-Márquez A, Vasconcelos C, Vázquez JJ, Veronesi J, Vianna J, Vivancos J; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the “Euro-Lupus Project”. *Autoimmun Rev.* 2006; 5:180–6.

- [5] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.

Neonataler Lupus erythematoses

Thomas Werfel

Übersetzung überprüft und geringfügig geändert von Manfred Herold und Karsten Conrad

1 Einleitung

Der neonatale Lupus erythematoses (NLE) ist eine passiv erworbene, seltene Autoimmunerkrankung, die durch diaplazentare Übertragung von mütterlichen IgG Autoantikörpern (vorwiegend Ro52-, aber auch Ro60-, La/SSB- und U1-RNP-Antikörper) verursacht wird [1, 2]. Diese Antikörper werden sehr häufig im Serum von Frauen mit systemischen autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses, aber auch bei Sklerodermie und idiopathischen Myositiden) gefunden, können aber auch bei klinisch gesunden Frauen nachweisbar sein.

Die Pathogenese des NLE umfasst mehr als nur die einfache diaplazentare Übertragung dieser Antikörper, da die Erkrankung bei weniger als 10 % der Feten Ro-Antikörper positiver Mütter auftritt. Die Inzidenz von NLE beträgt bei Kindern von Müttern mit SLE etwa 1–2 % und bei Kindern von Müttern mit diagnostiziertem systemischen Lupus erythematoses (SLE) und Ro-Antikörpern 15–20 %, kommt aber auch bei Kindern von symptomfreien Frauen vor [3, 4]. Der NLE wird etwas häufiger bei weiblichen als bei männlichen Säuglingen festgestellt und manifestiert sich in der Zeit zwischen Geburt und den ersten Lebensmonaten [2].

Der NLE manifestiert sich meistens als vorübergehende Lupusdermatitis oder permanenter kongenitaler Herzblock. Ungefähr 50 % der Neugeborenen mit NLE entwickeln einen kongenitalen Herzblock, der ein hohes Mortalitätsrisiko im ersten Lebensjahr birgt. Die kardiale Schädigung entsteht im Gestationsalter von 18 bis 24 Wochen [1]. Während dieser Zeit führt die Autoimmunreaktion im Fötus zu einer irreversiblen fibrotischen Zerstörung des atrioventrikulären (AV) Knotens. Die Folge ist eine niedrige Kammerfrequenz und führt im schlimmsten Fall zu einem totalen AV-Block, der die Implantation eines permanenten Schrittmachers erforderlich macht [1].

Durch NLE verursachte Hautläsionen sind schon unmittelbar nach der Geburt zu sehen oder entwickeln sich kurz danach. Es handelt sich dabei um anuläre oder diskoide erythematöse Hautveränderungen (Abb. 1), die meistens im Gesicht oder am Rumpf auftreten [5]. Weniger häufig ist der NLE mit hämatologischen und hepatischen Anomalien wie Thrombozytopenie oder einem Anstieg der Leberwerte assoziiert. Die nicht-kardialen Symptome des NLE sind transient und bilden sich meist parallel zu den in der neonatalen Zirkulation vorliegenden Konzentrationen der von der Mutter passiv übertragenen Autoantikörper innerhalb von 2 bis 6 Monaten nach der Geburt zurück.



Abbildung 1. Erythematöse Hautveränderungen und Plaques im Gesicht eines Neugeborenen mit diagnostiziertem NLE.

2 Fachärztliche Diagnostik

Wegen der Gefahr für schwerwiegende Komplikationen bei nicht diagnostiziertem NLE ist eine umfassende Untersuchung sowohl des Kindes als auch der Mutter erforderlich. Abzuschätzen, ob eine Risikoschwangerschaft vorliegt und eine entsprechende Sorgfalt des Patienten notwendig ist, stellt eine besondere Herausforderung für Rheumatologen, Dermatologen, Geburtshelfer, Perinatologen und Kinderkardiologen dar. In diesem Zusammenhang sollte das Serum des Neugeborenen und das der Mutter auf antinukleäre Antikörper (ANA), insbesondere auf Ro/SSA- (bzw. Ro52- und Ro60-), La/SSB- und U1-RNP-Antikörper getestet werden. Trotz positiver Testergebnisse für Anti-Ro/SSA und/oder Anti-La/SSB Antikörper können bis zu 60 % der Mütter von Neugeborenen mit NLE zu dem Zeitpunkt, an dem ihr Kind den NLE entwickelt, klinisch asymptomatisch sein [5]. Mütter, bei denen anhand klinischer Symptome und Laborergebnisse ein SLE diagnostiziert wurde, sollten engmaschig überwacht werden [2].

Zusätzlich zu Serumtests sollte eine körperliche Untersuchung einschließlich kardiologischer Untersuchung, Echokardiogramm und Elektrokardiogramm, Überprüfung der Leberwerte und Thrombozytenzählung erfolgen [5]. Bei Frauen mit Autoimmunerkrankungen wird während der Schwangerschaft eine regelmäßige Überprüfung der fetalen Herzfrequenz durch Ultraschall empfohlen [2]. Die

sehr frühe Diagnose eines Herzblocks beim Fötus durch Echokardiographie ist entscheidend für eine geeignete Therapie und die Verbesserung der kardialen Symptome beim Fötus [1].

Für die genaue Diagnose eines neonatalen Lupus erythematodes werden außerdem Hautbiopsien für die Routinehistologie und direkte Immunfluoreszenzmikroskopie empfohlen [2].

3 Anforderungen an den Hausarzt

Viele Frauen, die ein Kind mit NLE gebären, haben zwar Ro/SSA- oder La/SSB-Autoantikörper, aber zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft keinen Hinweis auf einen Lupus oder eine andere Autoimmunerkrankung. Allerdings besteht ein gewisses Risiko einer späteren Entwicklung einer autoimmun bedingten Bindegeweberkrankung [5].

Frauen mit SLE sollten an einen Rheumatologen und eine Geburtshilfeeinrichtung, die auch Risikoschwangerschaften betreut, überwiesen werden, um ihren Kinderwunsch zu besprechen und über das erhöhte Risiko bezüglich Entwicklung einer Autoimmunerkrankung bei ihrem Kind informiert zu werden, bevor sie sich für eine Schwangerschaft entscheiden. Die besten Verläufe für Mutter und Kind sind zu erwarten, wenn der SLE zum Zeitpunkt der Empfängnis seit mindestens sechs Monaten gut unter Kontrolle war. Die Patientin sollte regelmäßig untersucht werden, um frühzeitig eine Prophylaxe einzuleiten. Auch die Entwicklung des Fötus muss während der Schwangerschaft kontinuierlich überwacht werden. Nach der Geburt sollte ein Neonatologe verschiedene Untersuchungen durchführen, um die Diagnose eines NLE zu bestätigen oder auszuschließen. Die Diagnose basiert im Allgemeinen auf klinischen Befunden, wenn bei der Mutter und/oder beim Neugeborenen Autoantikörper vom Typ Anti-Ro/SSA (v. a. Ro52), Anti-La/SSB, und/oder Anti-U1-RNP nachgewiesen werden.

4 Verlauf

Klinischer Verlauf

Kinder mit NLE müssen regelmäßig nachuntersucht werden, insbesondere vor der Adoleszenz und wenn die Mutter selbst an einer Autoimmunerkrankung leidet. Bei diesen Kindern besteht zwar nicht zwangsläufig ein höheres Risiko für die Entwicklung eines SLE, die Entwicklung irgendeiner Art von Autoimmunerkrankung in der frühen Kindheit sollte aber in Betracht gezogen werden.

Patienten mit NLE und kardialer Beteiligung müssen überwacht werden, um die Herzfunktion zu kontrollieren und zu beurteilen, ob ein Schrittmacher notwendig ist. Bei Müttern, die Kinder mit NLE und insbesondere denjenigen, die Kinder

mit kongenitalem Herzblock zur Welt gebracht haben, besteht ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, weitere betroffene Kinder zu gebären. Geschätzte 25 % der nachfolgenden Schwangerschaften sind betroffen und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden, insbesondere zwischen der 18. und 24. Schwangerschaftswoche [6].

Prognose

Die Mortalitätsrate von Neugeborenen mit NLE und kongestiver Herzinsuffizienz liegt bei 20–30 %. Hautmanifestationen sowie hämatologische und hepatische Manifestationen bessern sich in der Regel mit dem Verschwinden der mütterlichen Autoantikörper. In einigen Fällen kann eine schwere Leberinsuffizienz mit schlechter Prognose auftreten.

5 Therapie

Behandlung der Mutter

Im Allgemeinen beinhaltet die Behandlung des NLE die medikamentöse Therapie von Krankheitsschüben bei Schwangeren mit SLE, bei denen ein hohes Risiko besteht, dass ihr ungeborenes Kind betroffen ist. Hierfür werden Medikamente eingesetzt, die gegen die Erkrankung wirken, für den Fötus aber ungefährlich sind. Ein solcher Ansatz kann die Prävalenz der Kinder, die im Zusammenhang mit dem NLE einen kompletten AV-Block entwickeln, herabsetzen. In diesem Zusammenhang werden manchmal Kortikosteroide und einige Immunsuppressiva eingesetzt. Es gibt jedoch keine Langzeitdaten von Kindern, die intrauterin Immunsuppressiva ausgesetzt waren [2].

Behandlung des Neugeborenen

Die Behandlung des Neugeborenen muss individuell angepasst werden an die jeweilige Manifestation des NLE, die sich in der Folge auch auf die langfristige Prognose des Kindes auswirkt.

Bei Patienten mit kongenitalem Herzblock kann das Einsetzen eines Schrittmachers oder die operative Korrektur struktureller Anomalien am Herzen notwendig sein.

Ein NLE, der Haut, Blut, Milz oder Leber betrifft, ist üblicherweise selbstlimitierend und bildet sich ohne Intervention innerhalb von 2 bis 6 Monaten zurück. In schwereren Fällen ist eine unterstützende Behandlung von NLE bedingten Hautläsionen möglich. Eingesetzt werden milde topische Kortikosteroide zur Kontrolle von Hautläsionen und Antimalariamittel (z. B. Hydroxychloroquin) zur Hemmung der Chemotaxis eosinophiler Leukozyten und der Mobilität neutrophiler Leukozyten. Bei zurückbleibender Teleangiektasie kann eine Laserbehandlung

überlegt werden. Die direkte Sonnenexposition sollte vermieden und Sonnenschutzmittel angewendet werden, da Sonnenlicht die Entstehung von Hautläsionen beschleunigen kann.

6 Diagnostische Tests

Bei jedem Kind, das mit einem kongenitalen Herzblock zur Welt kommt oder das erythematöse Hautläsionen und Teleangiektasien entwickelt, sollte ein NLE in Betracht gezogen werden. Für die Diagnose eines NLE sind verschiedene Untersuchungen notwendig. Für gewöhnlich werden Antikörper gegen Ro/SSA (vorwiegend gegen Ro52) und/oder La/SSB nachgewiesen.

Zur Sicherung der Diagnose eines neonatalen Lupus erythematodes, insbesondere wenn sich Hautveränderungen zeigen, werden Biopsien histologisch untersucht. Die mikroskopische Untersuchung zeigt in den betroffenen Bereichen eine Hyperkeratose, eine verdickte Basalmembran und eine große Anzahl von CD4 T-Lymphozyten. Zusätzlich kann das Durchführen des Lupusbandtests mit direkter Immunfluoreszenz hilfreich sein, um Immunglobulin- und Komplementablagerungen in Hautbiopsien von betroffenem Gewebe im Vergleich zu Biopsien aus nichtbefallener Haut nachzuweisen und deren Ausmaß zu bestimmen.

7 Testmethoden

Zum Nachweis von Autoantikörpern, die für den NLE spezifisch sind, stehen mehrere serologische Tests zur Verfügung. Unterschiede liegen in deren Spezifität, Sensitivität und Arbeitsintensität. Die doppelte radiale Immundiffusion nach Ouchterlony wird zunehmend durch sensitivere heterologe Enzym- oder Line-Immunoassays ersetzt. Allgemein ermöglichen alle diese Tests die sichere Diagnose eines neonatalen Lupus erythematodes, insbesondere in Verbindung mit der histologischen Auswertung von Gewebebiopsien.

Literatur

- [1] Müller-Ladner U, Benning K, Röther E, Lang B. Neonatal lupus erythematosus as an example of passively acquired autoimmunity. *Immun Infekt* 1992; 20: 117–21.
- [2] Callen JP. Neonatal and pediatric lupus erythematosus. 2011 Medscape. (Accessed October 7, 2011, at <http://emedicine.medscape.com/article/1066549-overview>).
- [3] Spence D, Hornberger L, Hamilton R, Silvermann ED. Increased risk of complete congenital heart block in infants born to women with hyperthyroidism and Anti-Ro and/or anti-La antibodies. *J Rheumatol* 2006; 33: 167–70.
- [4] Jaeggi ET, Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: new and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 504–14.
- [5] Kecelj N, Vizjak A, Dragoš V, Lunder T. Neonatal erythematous lupus. *Acta Dermatoven APA* 2003; 12: 137–42.

- [6] Burch JM, Lee LA, Weston WL. Neonatal lupus erythematosus. 2002. Medscape, (Accessed October 7, 2011, at <http://www.medscape.com/viewarticle/442027>)

Systemische Sklerodermie

Cecilia Chighizola, Karsten Conrad, Pier Luigi Meroni

übersetzt und geringfügig überarbeitet von Silke Zwjatkow und Karsten Conrad

1 Einleitung

Die erste Beschreibung der systemischen Sklerodermie (SSc) erfolgte durch Carlo Curzio und geht zurück auf das Jahr 1753, aber der Name *scleroderma* wurde erst 1847 durch Gintrac eingeführt. Die systemische Sklerodermie ist eine klinisch heterogene, multisystemische, autoimmune Bindegewebserkrankung, die typischerweise die Haut (Raynaud-Phänomen (RP), digitale Ulzerationen, Hautverdickungen, Teleangiektasien, Kalzinose, Abb. 1), die Lunge (Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie), das Herz (Arrhythmien, Myokardfibrose, kongestives Herzversagen), den Bewegungsapparat (Arthritis, Arthralgien, Gelenkkontrakturen, Myopathie), den Magen-Darm-Trakt (Ösophagus- und Dünndarm-Hypomotilität) und die Niere (Sklerodermie bedingte renale Krise) betrifft.

Verschiedene Varianten der systemischen Sklerodermie unterscheiden sich hinsichtlich der Ausdehnung des Hautbefalls, der Art und Intensität der Organmanifestationen, der Progredienz der Hautmanifestationen und der Prognose:

- **Limitierte systemische Sklerodermie:** die Sklerosierung der Haut beschränkt sich auf die Hände und Unterarme und in geringerem Maße auf das Gesicht und den Hals.
- **Diffuse systemische Sklerodermie:** Sklerosierung der Haut auch auf Brust, Bauch, Oberarmen und Schultern.
- **Sklerose sine scleroderma:** nur Beteiligung der inneren Organe.
- **Overlap-Syndrome:** Kriterien der systemischen Sklerodermie treten gleichzeitig auf mit Merkmalen des systemischen Lupus erythematosus (SLE), der rheumatoiden Arthritis (RA) oder der entzündlichen Myopathie.

Die limitierte systemische Sklerodermie wurde früher als identisch mit dem CREST-Syndrom (**C**alcinosis, **R**aynaud-Phänomen, **O**esophagusmotilitätsstörung, **S**klerodaktylie, **T**eleangiektasien) betrachtet, einer seit langem beschriebenen Erkrankung. Jedoch haben nicht alle Patienten mit limitierter systemischer Sklerodermie notwendigerweise alle Merkmale des CREST-Syndroms. Tabelle 1 fasst

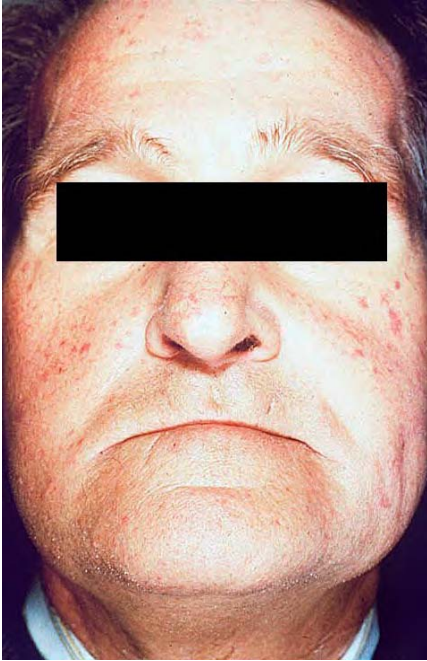


Abbildung 1. Ein Patient mit limitierter SSc mit einer typischen „Sklerodermie-Facies“: verdickte Haut (dadurch Falten geglättet), Verengung der Mundöffnung (Mikrostomie) mit perioraler Fältelung („Tabaksbeutelmund“), reduzierte Mimik, Teleangiektasien.

die klinischen Merkmale der limitierten und diffusen systemischen Sklerodermie zusammen.

Die Erkrankung tritt weltweit auf. Die Inzidenz- und Prävalenzraten variieren stark, mit der höheren Prävalenz von rund 230 Fällen pro 1 Million in den USA und Südaustralien. Es erkranken vor allem Frauen in einem Verhältnis von 3–5 : 1 im Vergleich zu Männern. Der Erkrankungsbeginn bei der systemischen Sklerodermie liegt gewöhnlich zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Pathophysiologisch handelt es sich bei den zwei Hauptmechanismen, die an der systemischen Sklerodermie beteiligt sind, um die zu einer Fibrose führende massive Akkumulation von extrazellulären Matrixkomponenten sowie um eine Gefäßerkrankung, die charakterisiert ist durch arterielle Gefäßspasmen, Überfunktion der glatten Muskulatur, Intima-Proliferation und eventuellen Gefäßverschluss mit nachfolgender Gewebeischämie [1].

Tabelle 1. Krankheitszeichen und Symptome der systemischen Sklerodermie.

	Limitierte systemische Sklerodermie	%	Diffuse systemische Sklerodermie	%
Konstitutionelle Symptome	selten		schwerwiegend	
Haut	RP jahrelang alleiniges Symptom	95	RP	85
	Digitale Ulzerationen an den Fingerspitzen oder Zehen	15	Digitale Ulzerationen an den Fingerspitzen oder Zehen	30
	Hautverdickung beschränkt auf Hände (Sklerodaktylie) und Gesicht	95	Hautverdickung schnell voranschreitend von den Fingern zum Rumpf	100
	Subkutane Kalzinose	50	Subkutane Kalzinose	10
	Teleangiektasien im Gesicht, oberen Brustbereich, Handflächen, Fingerspitzen und Schleimhaut in den frühen Stadien	80	Teleangiektasien im Gesicht, auf Armen und Rumpf in den späteren Stadien	30
Bewegungsapparat	Minimale Arthralgien	60	Arthritis, Karpaltunnelsyndrom	80
	Sehnenreiben	3	Sehnenreiben	65
	Myopathie	10	Myopathie	20
Lunge	Entzündliche Alveolitis, die zu einer interstitiellen Lungenfibrose führt	35	Entzündliche Alveolitis, die zu einer interstitiellen Lungenfibrose führt	45
	Pulmonale Hypertonie	10	Pulmonale Hypertonie	< 1
Herz	Perikarditis	15	Perikarditis	15
	Kongestive Herzinsuffizienz	5	Kongestive Herzinsuffizienz	15
	Arrhythmien	20	Arrhythmien	15
	Perikarditis	20	Ungleichmäßige Myokardfibrose (in der Autopsie)	50