



# Rheuma bei Kindern und Jugendlichen: nicht nur die Gelenke können betroffen sein

**Dr. Aleš Janda, MSc, PhD**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Online-Infotag

für Familien mit rheumakranken Kindern und Jugendlichen

13. November 2021

# Fahrplan

- Rolle des **Immunsystems**?
- Was eigentlich **Kinderrheuma** bedeutet?
- **Gelenkrheuma** (juvenile idiopathische Arthritis)
- Rheuma des **Auges** (Uveitis)
- Rheuma im **Bindegewebe** (Kollagenose; SLE)
- **Knochenrheuma** (CNBO)
- **Gefäßentzündung** (Vaskulitis)

# Immunsystem

Der Wächter der inneren körperlichen **Harmonie**  
und des Zusammenlebens mit externen Mikroorganismen

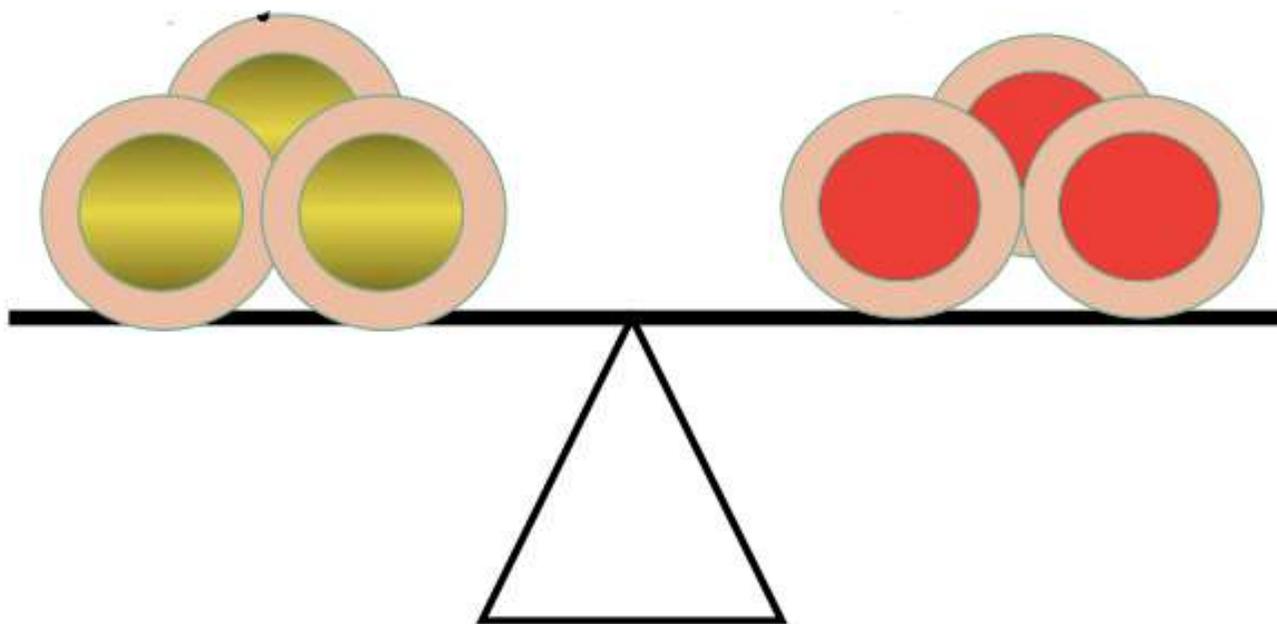
Sicherstellung der adäquaten Antwort  
auf externe und interne Anreize  
(nicht zu schwach, nicht zu stark)

# Normales Immunsystem

Balance zwischen Immunzellen, die

Erkennen von krankmachenden  
Fremd-Antigenen (z.B. Bakterien,  
Viren)

Vermeiden von Angriff  
gegen Selbst-Antigene  
(z.B. DNA)

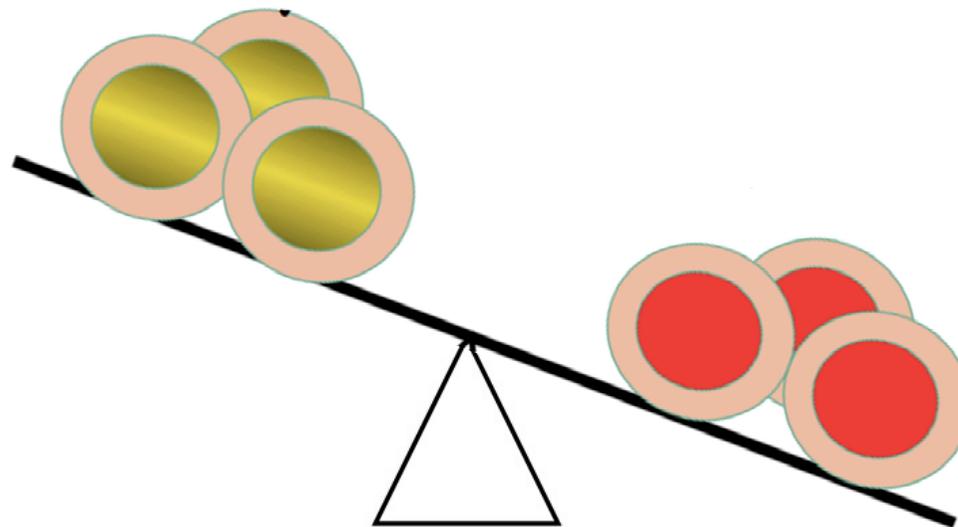


# Autoimmunerkrankung

Defekte Balance zwischen Immunzellen, die

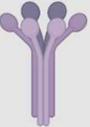
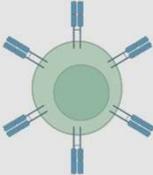
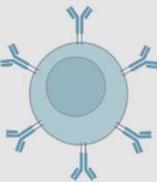
Erkennen von krankmachenden  
Fremd-Antigenen (z.B. Bakterien,  
Viren)

Vermeiden von Angriff  
gegen Selbst-Antigen  
(z.B. DNA)



➔ Bildung von Auto-Antikörpern und Schäden durch schwere  
Entzündungsreaktionen und Zellzerstörung

# Immunsystem

	<b>Humoral</b> („flüssig“)	<b>Zellulär</b> („Abwehrzellen“)	
<b>Unspezifisch</b> („angeboren“)	 Komplement Akut-Phase-Proteine Fieber	  Phagozyten („Fresszellen“)	<b>SCHNELL</b>
<b>Spezifisch</b> („erworben“)	 Antikörper	  T- Zellen      B-Zellen	<b>VERZÖGERT</b> + <b>GEDÄCHTNIS</b>

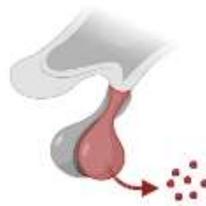
# Rheuma = chronische (sterile) Entzündung

# Auslöser von Rheuma

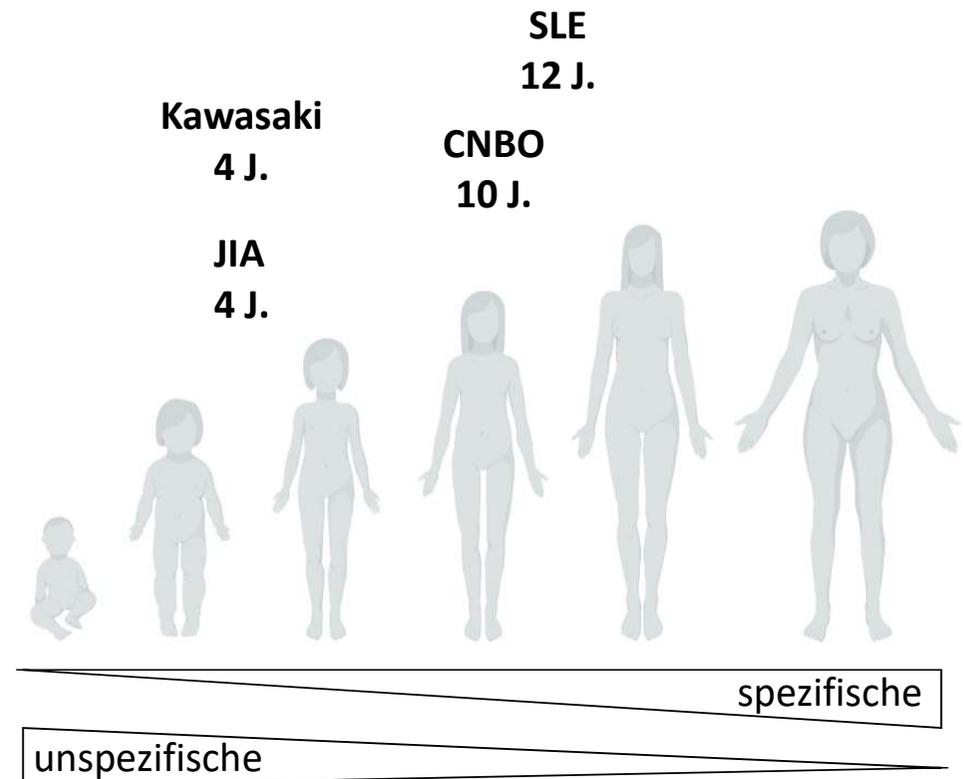
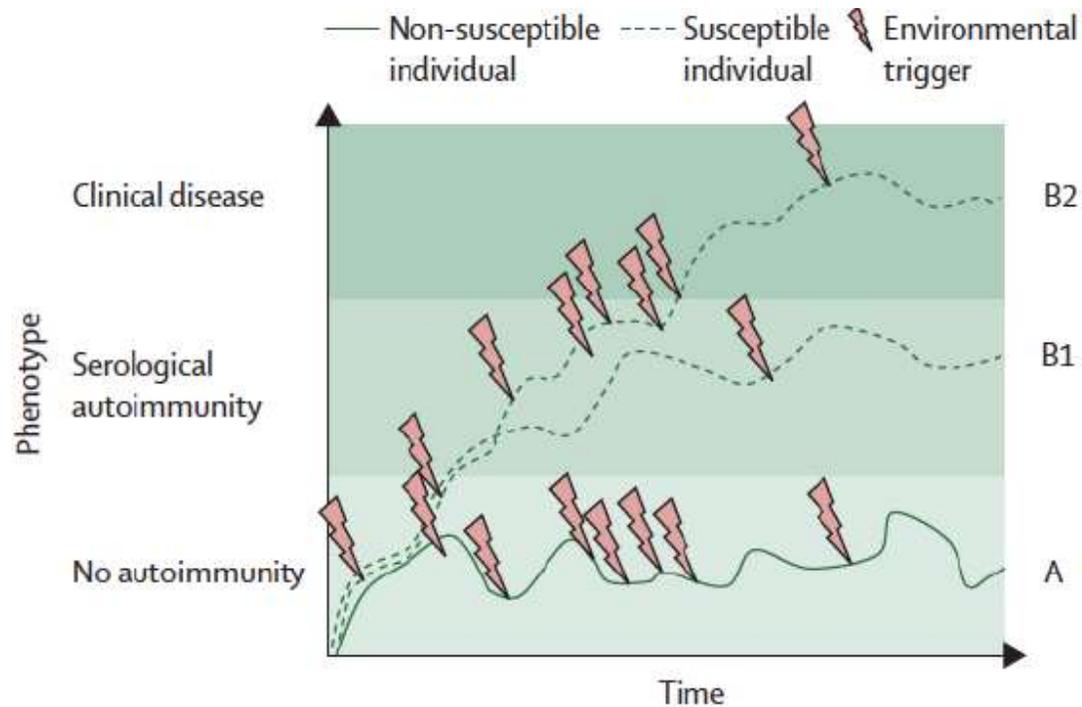
## UMWELT



## GENETIK & HORMONE



# Zeitraumen der Autoimmunerkrankungen



# Rheuma bei Kindern

**N = 13.339\***

\*nur Patienten mit Arztbogen

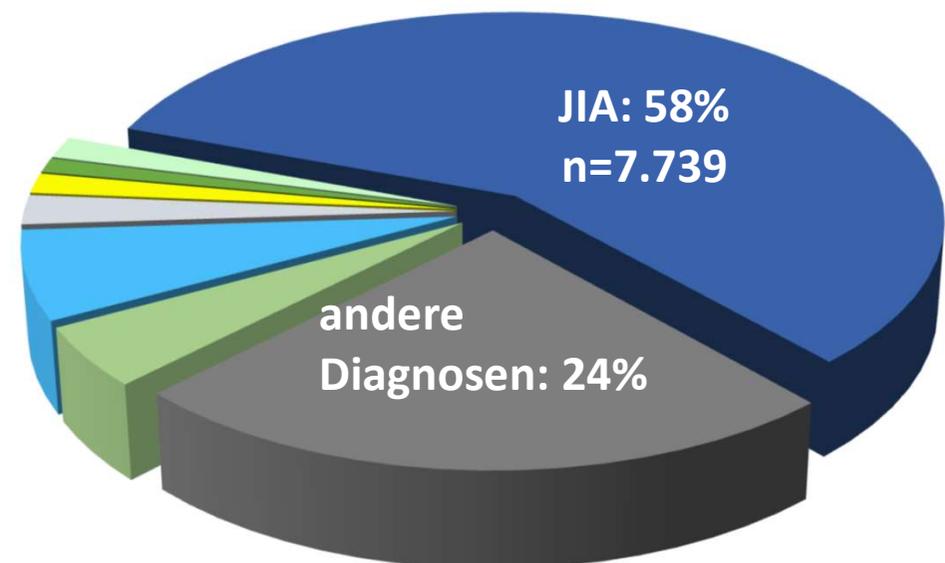
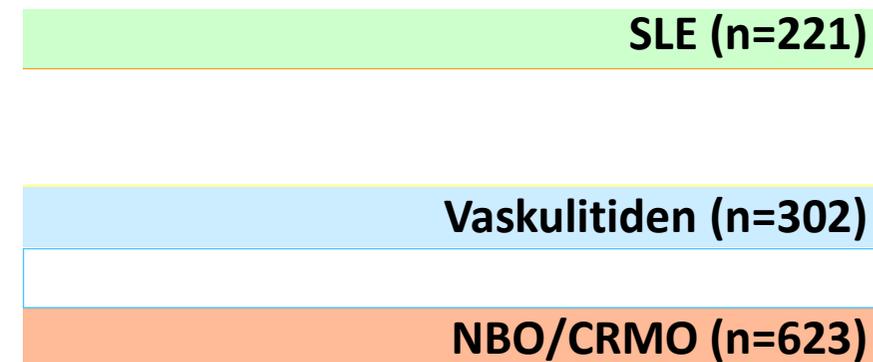
Prävalenz: **100/100.000**

(ca. **15.000** Kinder in Deutschland)

Inzidenz: **10/100.000**

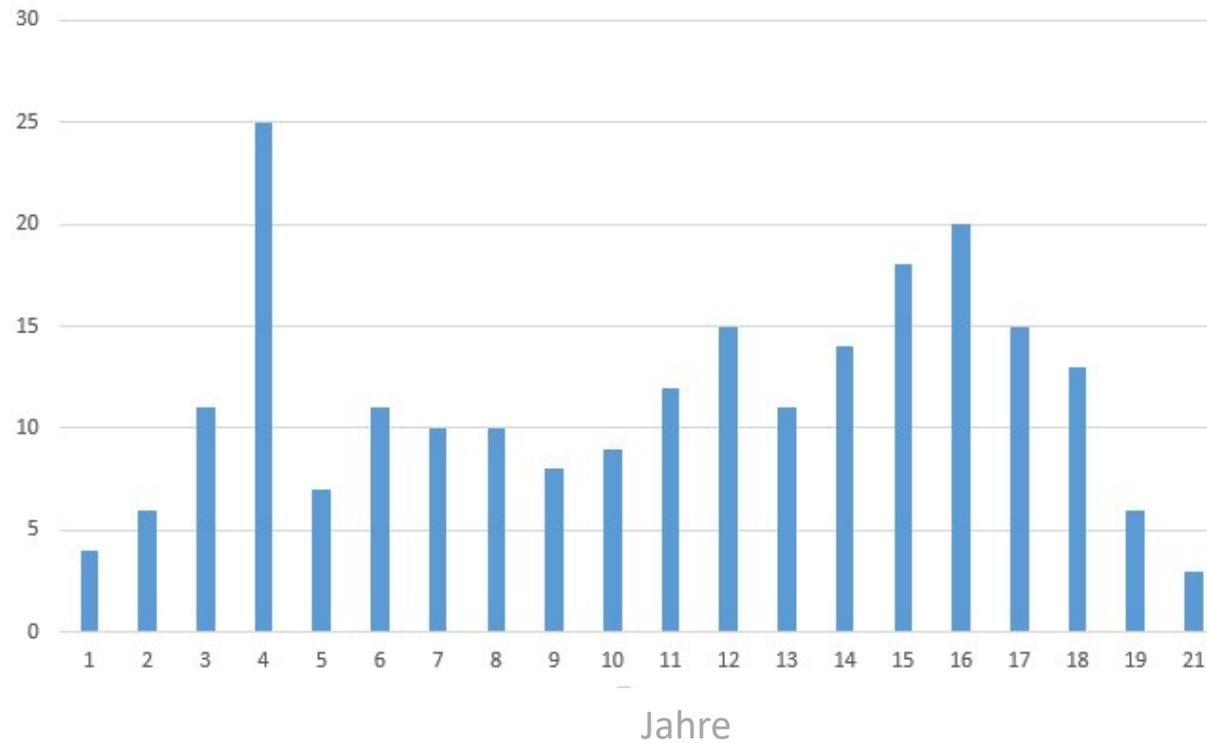
(ca. **1.500** neue Patienten/Jahr)

**1-2%** der Bevölkerung hat  
Autoimmunerkrankung



# Altersverteilung

(Kinderreumaambulanz, Uni Ulm)



2019

N=228 Patienten

# Fahrplan

- Rolle des **Immunsystems**?
- Was eigentlich **Kinderrheuma** bedeutet?
- **Gelenkrheuma** (juvenile idiopathische Arthritis)
- Rheuma des **Auges** (Uveitis)
- Rheuma im **Bindegewebe** (Kollagenose; SLE)
- **Knochenrheuma** (CNBO)
- **Gefäßentzündung** (Vaskulitis; Kawasaki)

# Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

= Gelenkrheuma

## Chronische Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovia)



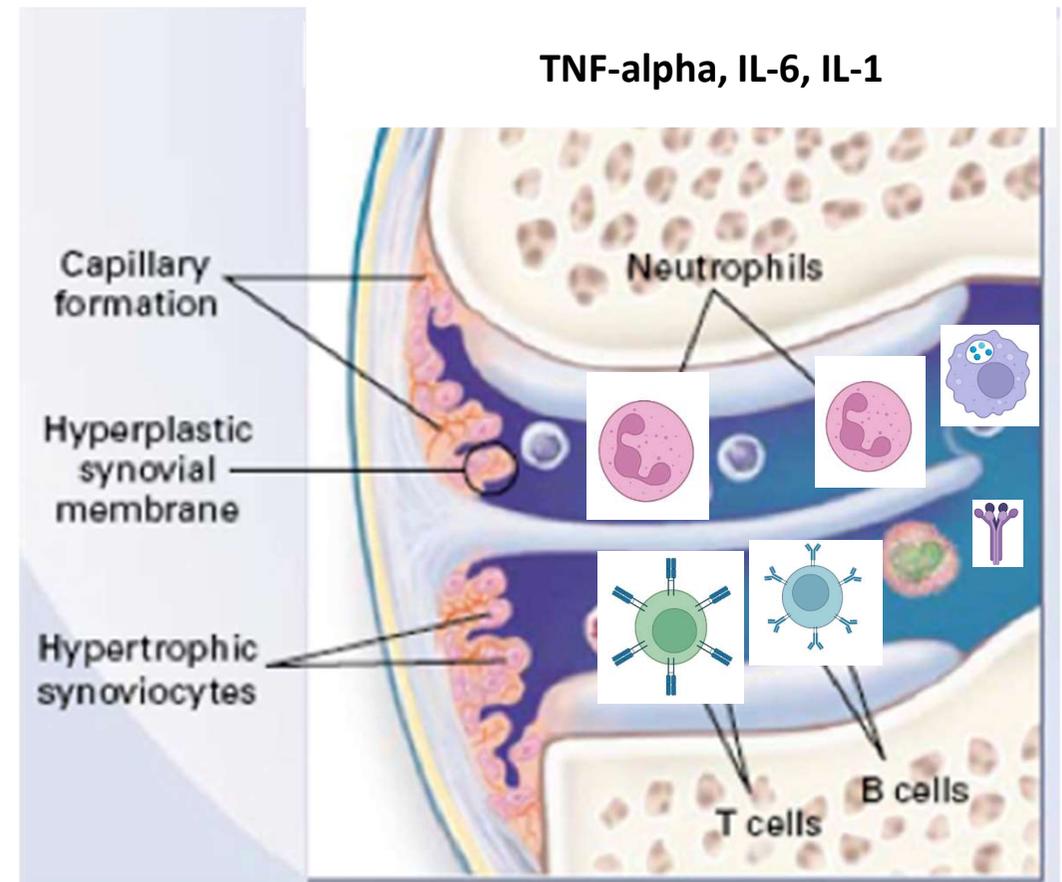
Verdickung

Vermehrte Durchblutung

Erhöhte Entzündungszellenzahl

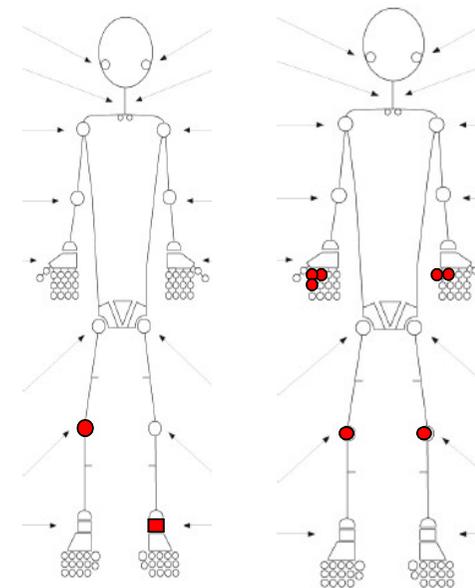


Knorpel- & Knochenschäden



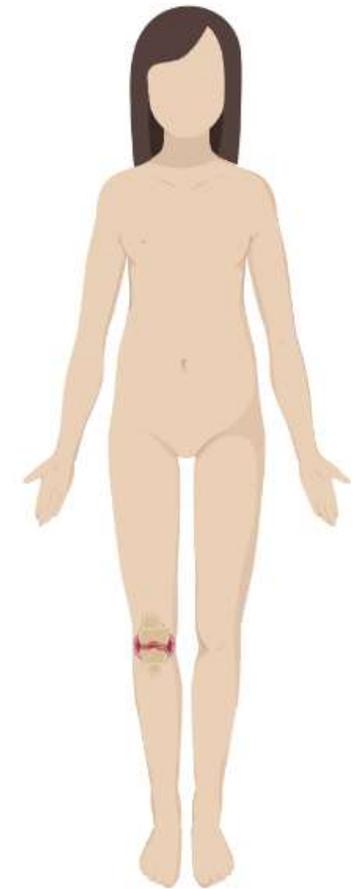
# Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

- Arthritis (Gelenkentzündung) > 6 Wochen
- < 16. Lebensjahr
  
- 7 Formen
  - Oligo- x Polyarthritis (RF+, RF-)
  - Enthesitis-assoziierte Arthritis/Spondylarthritis
  - Psoriasis-Arthritis
  - Systemische Arthritis



Oligo

Poly



# Therapiemöglichkeiten und Prinzipien

Medikamentengruppe	Beispiele	Wirkmechanismus
Nicht-steroidale Antirheumatika	Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac	Hemmung der Cyclo- und Lipoxygenase (Rolle in Entzündungskaskaden)
Glucocortikoide	Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon	Komplexe Wirkung Hemmung der Freisetzung von Entzündungsfaktoren
Antimalariamittel (sDMARD)	Hydroxychloroquin	Hemmung von unspezifischen Immunität („danger“ Signale)
Antimetabolit (sDMARD)	Methotrexat (MTX)	Hemmung der Vermehrung der Lymphozyten
Biologika (bDMARDs) 	Etanercept, Adalimumab, Golimumab	TNF-alpha-Blocker
	Tocilizumab	IL-6-Blocker
	Anakinra, Canakinumab	IL-1-Blocker
	Belimumab	BAFF-Blocker (B-Zellen-Wachstumsfaktor)
	Abatacept	CTLA-4-Blocker (Kommunikation zwischen B und T-Zellen)
	Rituximab	B-Zell-Depletion
Biologika (tsDMARDs)	Tofacitinib	JAK-Blockade

**s/b/tsDMARDs** = Disease-modifying anti-rheumatic drugs

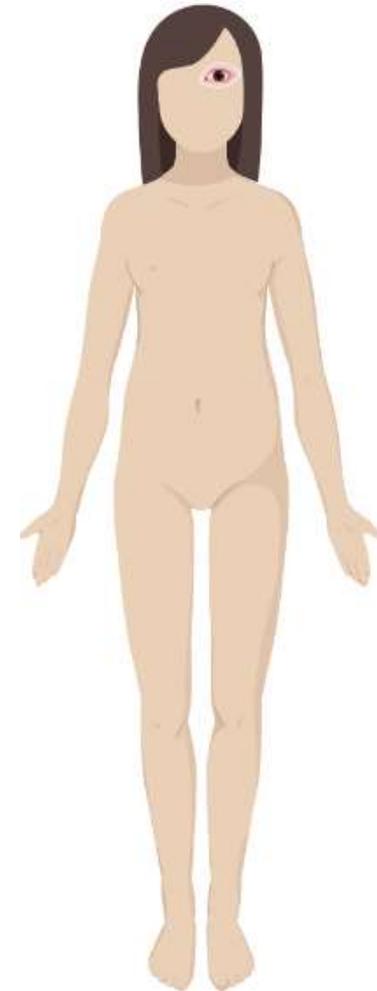
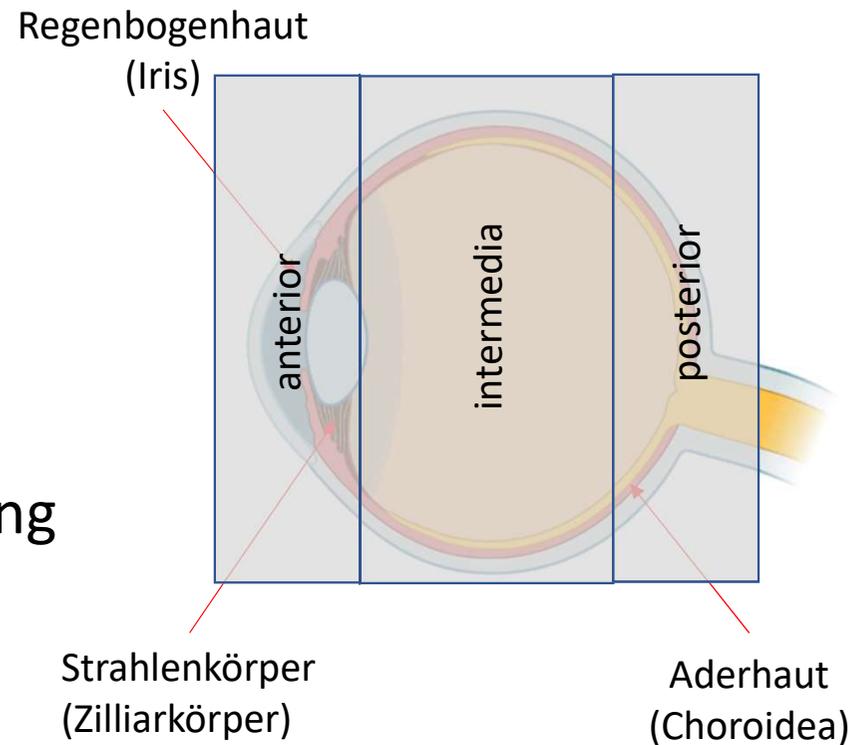
# Fahrplan

- Rolle des **Immunsystems**?
- Was eigentlich **Kinderrheuma** bedeutet?
- **Gelenkrheuma** (juvenile idiopathische Arthritis)
- Rheuma des **Auges** (Uveitis)
- Rheuma im **Bindegewebe** (Kollagenose; SLE)
- **Knochenrheuma** (CNBO)
- **Gefäßentzündung** (Vaskulitis; Kawasaki)

# Uveitis

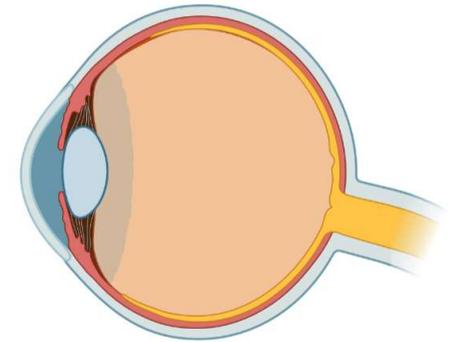
= Entzündung von Uvea

- Infektion
- Isolierte Autoimmunerkrankung
- im Rahmen von Rheuma

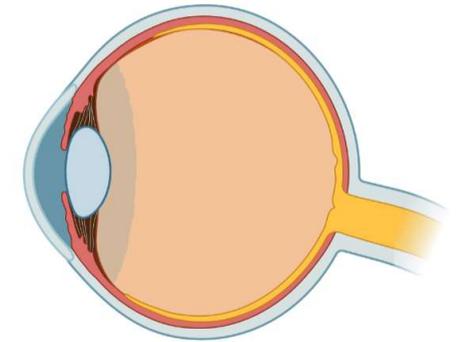


# Uveitis

- Inzidenz: **4.3-4.9/100.000** Einwohnern
- Prävalenz: **27.9/100.000** Einwohnern
- **5%** aller Uveitiden im Kindesalter
- **8-12%** JIA-Patienten, v.a. Oligoarthritis  
(häufig **ASYMPTOMATISCH!**)
  
- Häufiger: ANA-Positivität  
Mädchen
- Selten: systemische Arthritis  
seropositive Polyarthritis

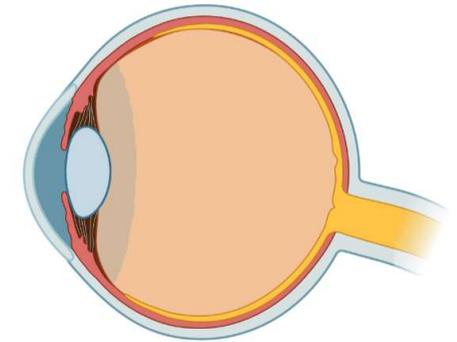


# Uveitis



- Bei JIA-Kindern meistens **zwischen 5.-7. Lebensjahr**
- Bei **3-10%** Manifestation der Uveitis vor Arthritis
- **50%** gleichzeitig oder in den ersten 6 Monaten nach Diagnose
- **90%** innerhalb der ersten 4 Jahren der Arthritis

# Uveitis



- **Äußerlich ist Auge meistens unauffällig!**
- Spaltlampe (Zellzahl in der Vorderkammer und im Glaskörper bestimmt)
- Ophthalmoskopie
- Tonometrie
- optische Kohärenztomographie (OCT)
- Fluoreszeinangiographie

# Uveitis

## **Lokale** antientzündliche Therapie:

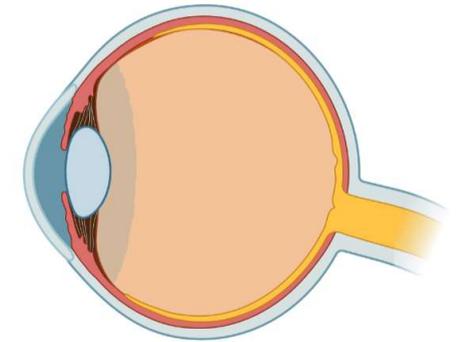
- Prednisolonacetat, Dexamethason + Mydriatika  
(Prävention von Synechien)

## Immunmodulatorische **systemische** Therapie:

- Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin A, TNF-alpha-Blockade

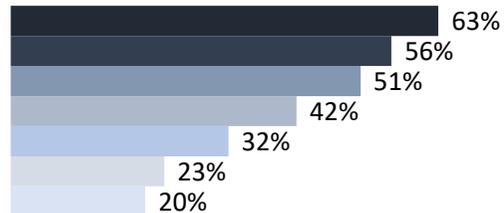
## Komplikationen:

- Katarakt (Linsentrübung)
- Glaskörpertrübung
- Makulaödem und Makulaatrophie  
(ein Drittel der Patienten hat bereits bei Diagnosestellung visusmindernde Komplikationen)

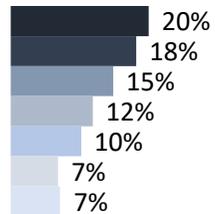


# Uveitis - Behandlungstrends

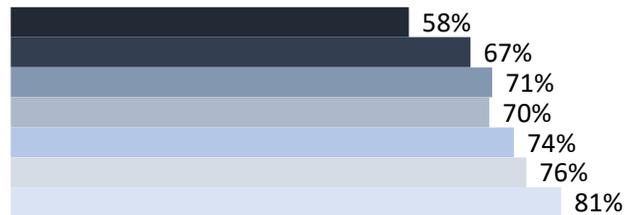
## Nichtsteroidale Antirheumatika



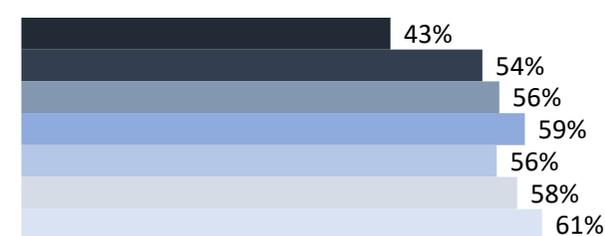
## Glukokortikoide, systemisch



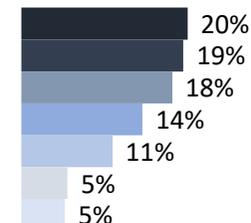
## s/bDMARDs



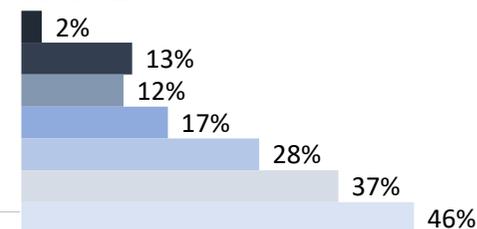
## Methotrexat



## andere sDMARDs



## bDMARDs



2000  
2003  
2006  
2009  
2012  
2015  
2018

N=961

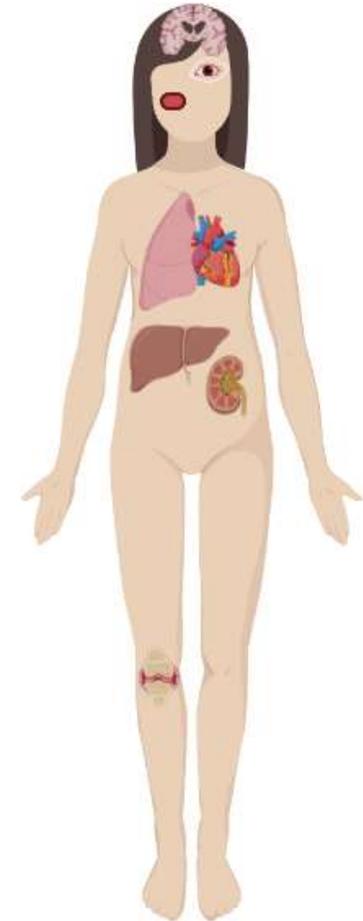
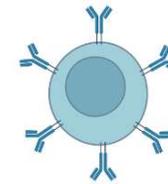
(entspricht ca. 60%  
der bundesweit  
geschätzten Fälle)

# Fahrplan

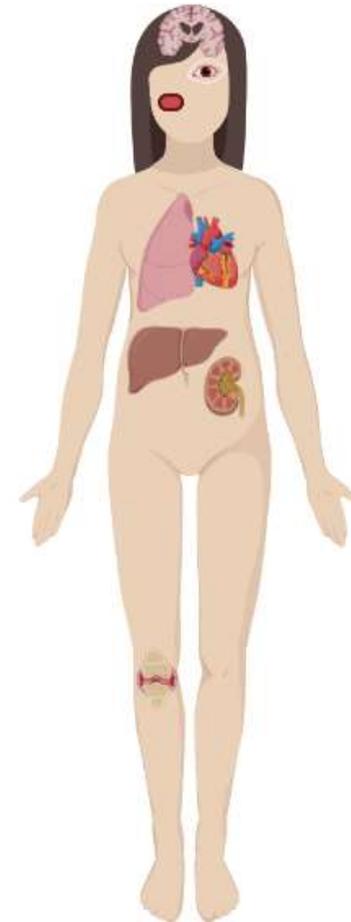
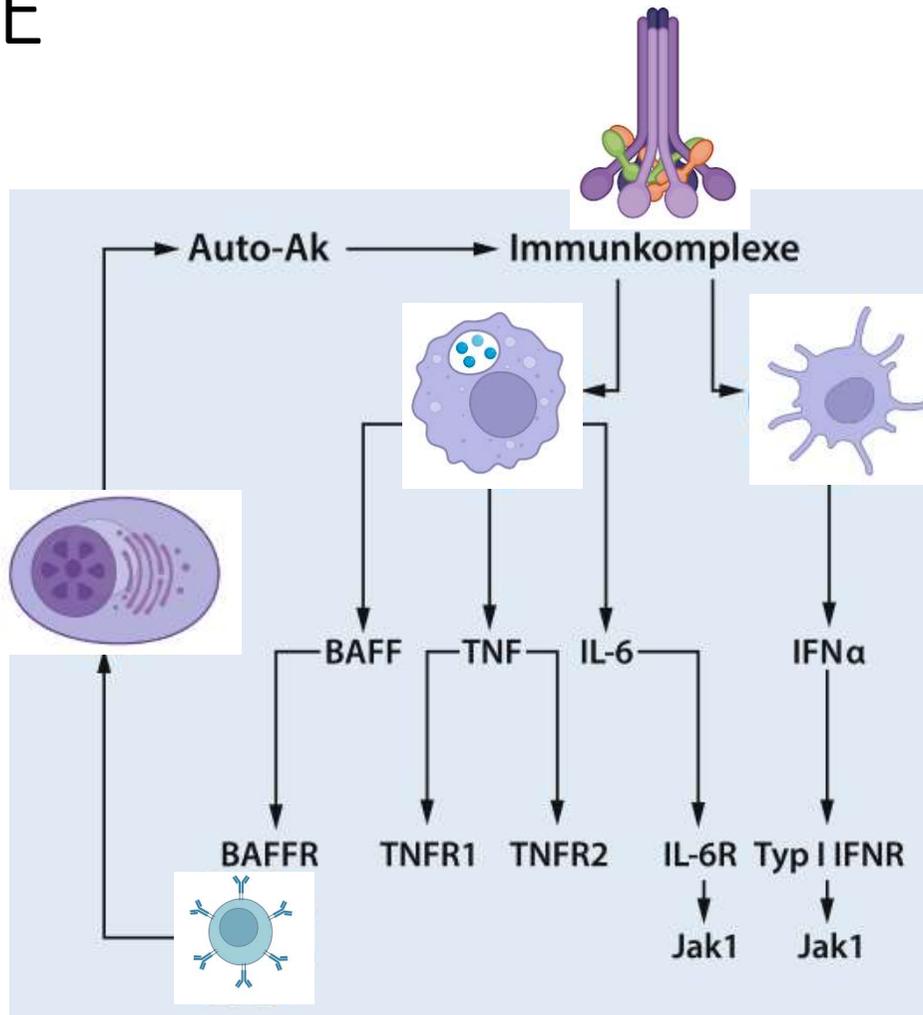
- Rolle des **Immunsystems**?
- Was eigentlich **Kinderrheuma** bedeutet?
- **Gelenkrheuma** (juvenile idiopathische Arthritis)
- Rheuma des **Auges** (Uveitis)
- Rheuma im **Bindegewebe** (Kollagenose; SLE)
- **Knochenrheuma** (CNBO)
- **Gefäßentzündung** (Vaskulitis; Kawasaki)

# Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

- B-Zell-vermittelte Erkrankung  
(Autoantikörper gegen Zellkernbestandteil ->  
Immunkomplexbildung -> Vaskulitis -> Organenschäden)
- Schubweiser Verlauf
- zahlreiche Organe betroffen



# cSLE

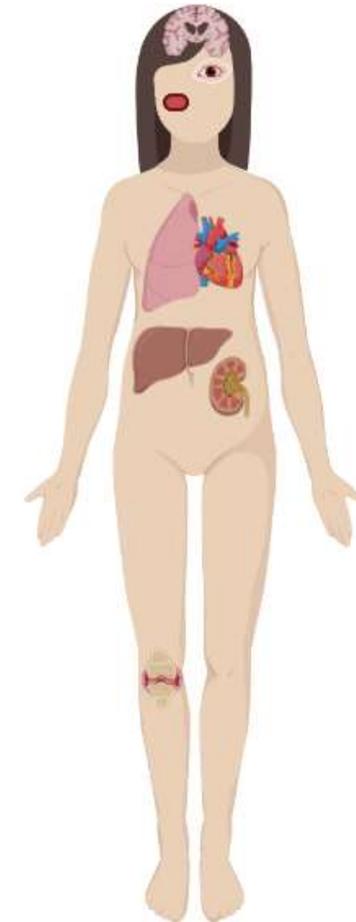


BioRender.com

Aringer et al., Z Rheumatol, 2020

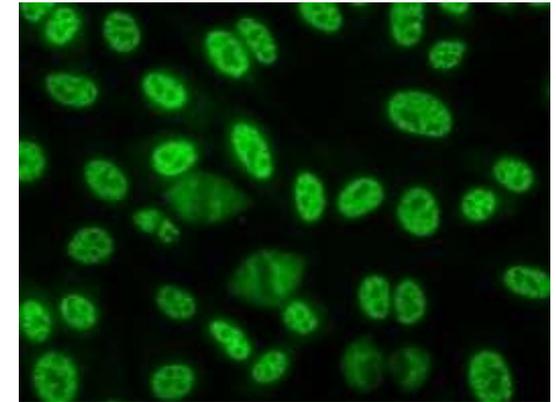
# cSLE

Organsystem bzw. Labor	Symptome / Klinische Zeichen / Laborauffälligkeiten
<i>Haut</i>	1. Schmetterlingserythem (30-50%)
	2. diskoide Hautveränderungen (5-10%)
	3. Photosensibilität (30-40%)
<i>Schleimhaut</i>	4. orale / genitale <b>Ulzerationen</b> (10-30%)
<i>Gelenke</i>	5. <b>Arthritis</b> (60-80%)
<i>Serositis</i>	6. <b>Pleuritis / Perikarditis</b> (10-40%)
<i>ZNS</i>	7. <b>zerebrale Anfälle / Psychose</b> (20-40%)
<i>Niere</i>	8. <b>Proteinurie</b> > 0,5 g/d / <b>Erythrozytenzylinder</b> im Urin (50-80%)
<i>Blut</i>	9. <b>hämolytische Anämie / Thrombozytopenie</b> (< 150 G/l) / <b>Leukozytopenie</b> (< 4 G/l) (50-70%)
<i>Immunologie</i>	10. <b>anti-dsDNA</b> / anti-Sm / Antiphospholipid-Ak / Lupus-Antikoagulans (50-75%)
	11. <b>Antinukleäre Antikörper (ANA)</b> (> 1:160) (97%)



# cSLE

- Autoantikörper
  - ANA (95% Sensitivität, 36% Spezifität), bis zu 10% gesunder Kinder
  - Anti-dsDNA
  - Anti-Smith (Anti-Sm) - ↑↑ Spezifität, ↓ Sensitivität, ↑ Schwere der Erkrankung
  - Anti-SS-A/Ro, Anti-SS/La
- Komplement (erniedrigt, verbraucht)
- ↑ Blutsenkung, meistens normaler CrP



# cSLE

Inzidenz: **<1/100.000** Kinder

Prävalenz: **3-9/100.000** Kinder



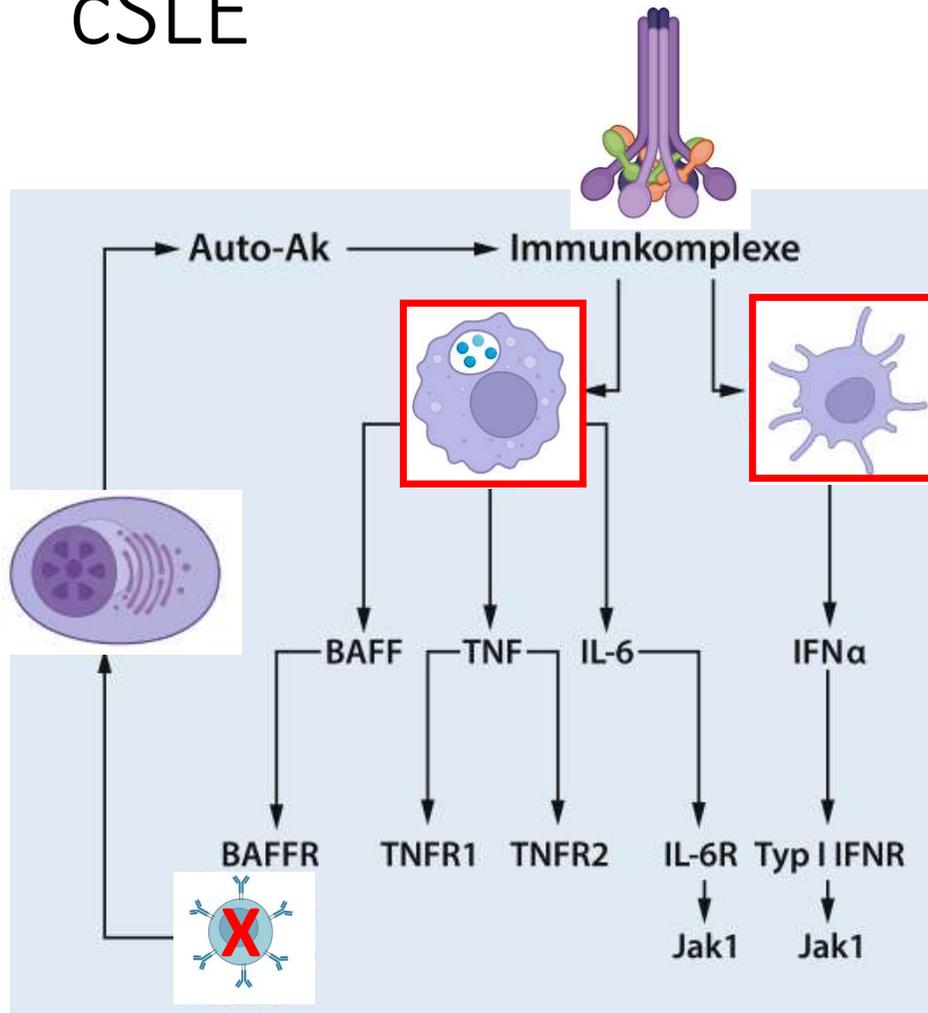
Lady Gaga



Michael Jackson

Patientenmerkmale	
Anteil Mädchen, n (%)	186 (84,2)
Alter in Jahren bei Dokumentation, MW (SD)	15,1 (3,5)
Alter in Jahren bei Erkrankungsbeginn, MW (SD)	11,4 (3,7)
Krankheitsdauer in Jahren, MW (SD)	3,6 (2,9)
Dauer bis zum Erstkontakt beim Kinderrheumatologen in Monaten, MW (SD)	6,8 (16,3)

# cSLE



Medikamentengruppe	Hauptindikation
Antimalariamittel	<b>ALLE Patienten!</b>
NSAR	Muskuloskeletale Symptome
Glucocortikoide	Schnelle Wirkung! (starke NW!)
Methotrexat (MTX)	Arthritis
Azathioprin	Zytopenien
Mycophenolat	Nephritis
Cyclophosphamid	Nephritis, ZNS-Beteiligung
Rituximab	Schwere Erkrankung
Belimumab	Milde Wirkung
Zytokin-Blockade? JAK-Blockade?	

Trindade et al. *Pediatric Drugs*, 2021

Aringer et al., *Z Rheumatol*, 2020

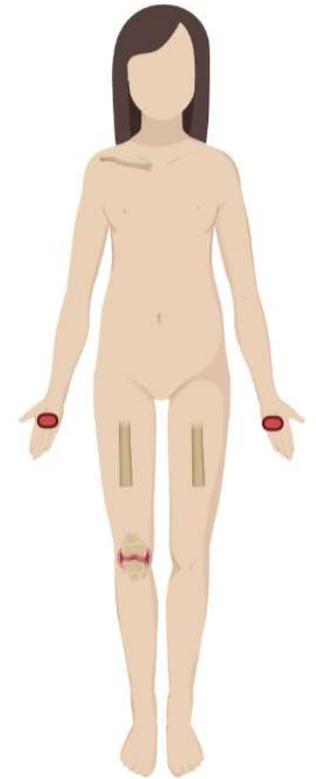
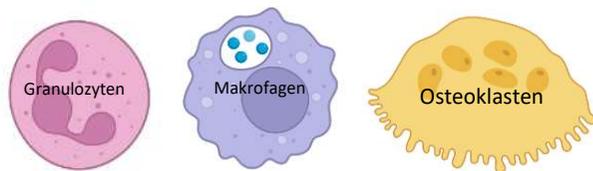
# Fahrplan

- Rolle des **Immunsystems**?
- Was eigentlich **Kinderrheuma** bedeutet?
- **Gelenkrheuma** (juvenile idiopathische Arthritis)
- Rheuma des **Auges** (Uveitis)
- Rheuma im **Bindegewebe** (Kollagenose; SLE)
- **Knochenrheuma** (CNBO)
- **Gefäßentzündung** (Vaskulitis; Kawasaki)

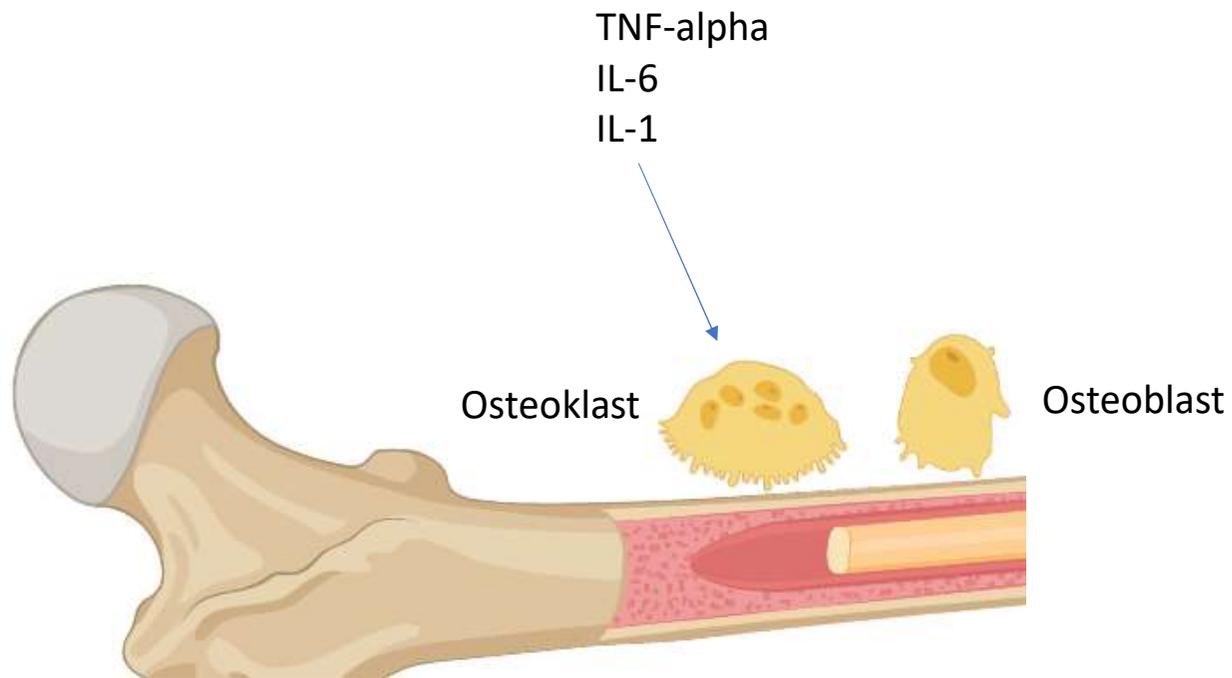
# Chronisch Nicht-Bakterielle Osteomyelitis

„Knochenrheuma“

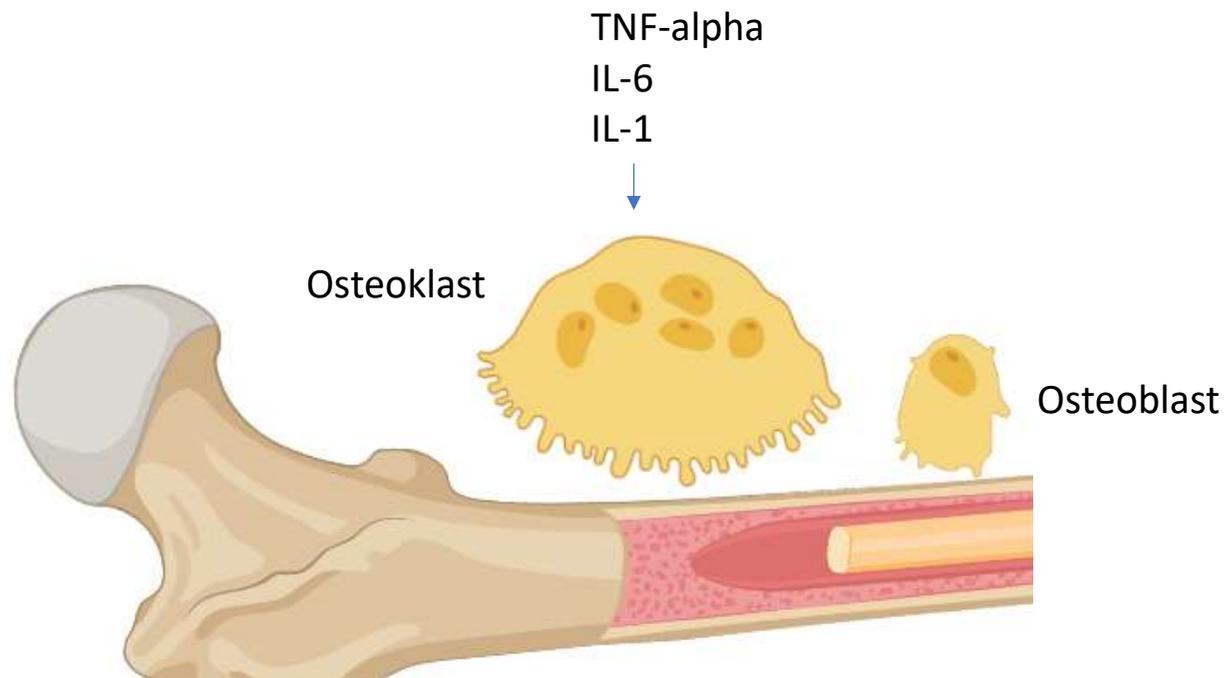
- Chronische Entzündung der **Knochen** (ohne Keimnachweis)
- **Gelenke** und **Haut** können betroffen sein
- Autoinflammatorische Erkrankung



# CNBO



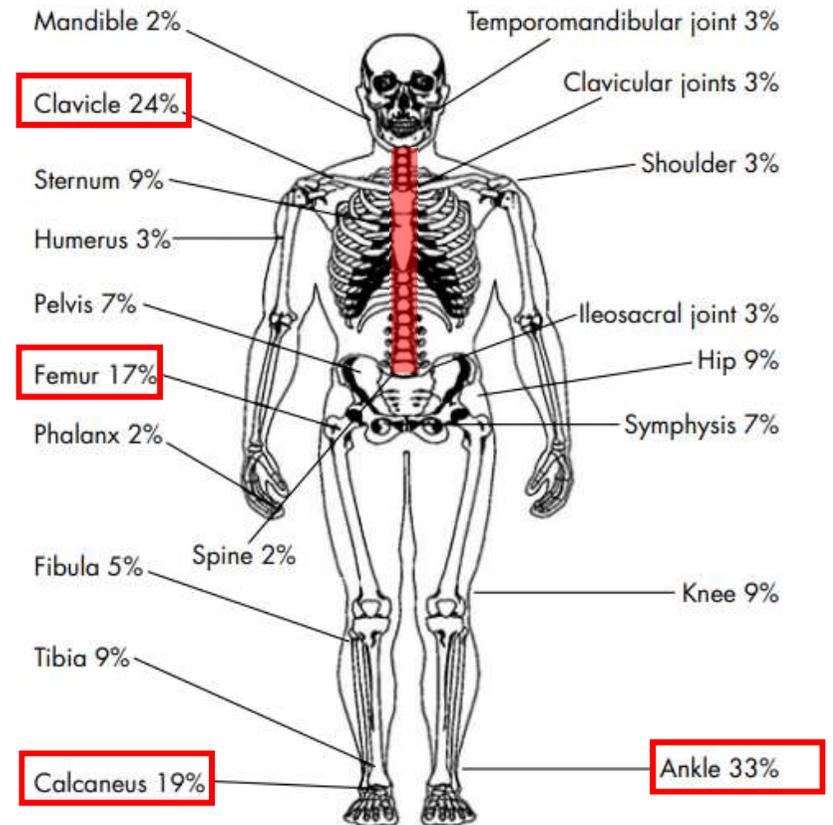
# CNBO



Dysbalance zwischen Osteoblasten und Osteoklasten

# CNBO

- Inzidenz: **0,4/100.000**
- W > M (6.-15. LJ., median 10 Jahre)
- Knochenschmerzen/Gelenkschmerzen  
(in Ruhe, schlechter nach Belastung)
- Lokalschwellung, - Druckschmerz
- Kein Fieber, guter Allgemeinzustand



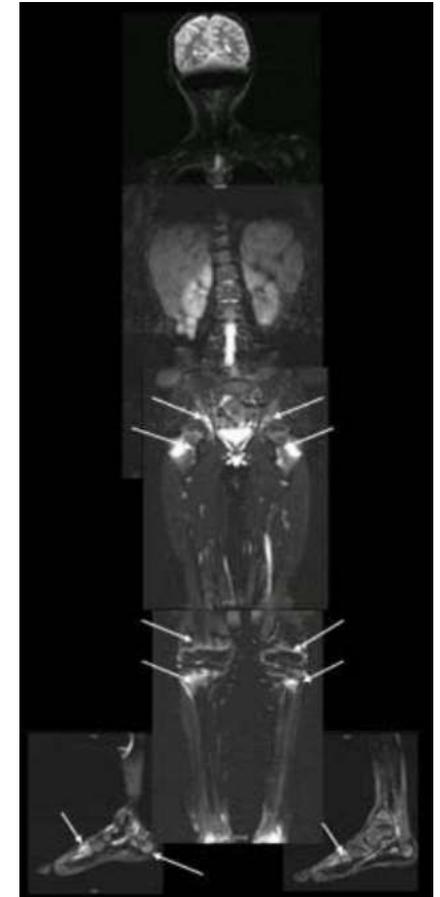
Metaphysen (gelenknah) typisch betroffen

# CNBO

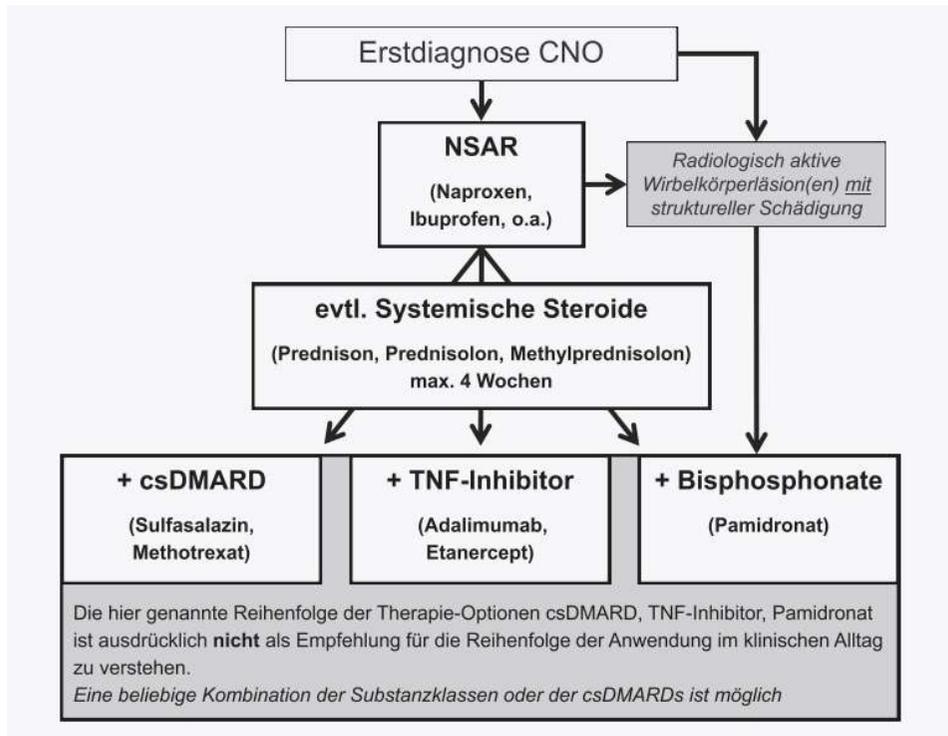
- Blutwerte oft **normal**
- evtl. **BSG-Beschleunigung**,  
leichte **CRP-Erhöhung**
- normales Blutbild (evtl.  
Thrombozytose)
- Keine Autoantikörper



- Osteomyelitis
- Knochenödem
- Hyperostose



# CNBO



- i.d.R. **selbstlimitierend**, meist Ausheilung bis zur Pubertät
- meist **rezidivierend** (gleiche vs. wechselnde Lokalisation)
- evtl. **uniphasisch** (ca. 2 Jahre)
- **Krankheitsbeginn im höheren Lebensalter** und Assoziation mit **Pustulosis** prognostisch ungünstig
- selten **Destruktion** und/oder **Frakturen** (bei Wirbelkörper-Befall)

# Fahrplan

- Rolle des **Immunsystems**?
- Was eigentlich **Kinderrheuma** bedeutet?
- **Gelenkrheuma** (juvenile idiopathische Arthritis)
- Rheuma des **Auges** (Uveitis)
- Rheuma im **Bindegewebe** (Kollagenose; SLE)
- **Knochenrheuma** (CNBO)
- **Gefäßentzündung** (Vaskulitis; Kawasaki)

# Kawasaki-Syndrom

- Akute, systemische Gefäßentzündung (Vaskulitis)
- **Häufigste Vaskulitis** (kleine Kinder,  $\leq 5$  Jahre)
- Inzidenz: **8-10/100.000** (M>F)
- Häufiger im **Winter/Frühjahr**
- Ursache unklar (Infektion?)
- Selbstlimitierend!

# Kawasaki-Syndrom

**Fieber  $\geq 5$  Tage** (Antibiotika-resistent)



**Erdbeerzunge** ( $\approx$  Scharlach), **Lacklippen**

**Konjunktivitis** (nicht eitrig, beidseitig)

**Hautauschlag**

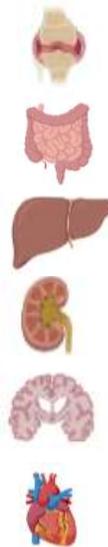
**Vergrößerte Halslymphknoten**

**Rötung** an der Handflächen oder Fußsohlen  
(Schuppung der Fingerspitzen)

# Kawasaki-Syndrom

Häufigkeit

- Gelenke: Arthralgie, Arthritis
- Darm: Durchfall, Erbrechen
- Leber: Hydrops der Gallenblase
- Niere: Nephritis
- Gehirn: aseptische Meningitis
- Herz: Perikarditis, Myokarditis



# Kawasaki-Syndrom

- Koronaraneurysmen (15-20%)!
- v.a. ab 2.-3. Krankheitswoche
- v.a. Jungs < 1 Jahr
- -> Myokardinfarkt

# Kawasaki-Syndrom

- Hochdosierte intravenöse Immunglobuline
- Glucocorticoide
- ASS (Acetylsalicylsäure)
- Zytokinblockade (TNF-alpha)

Für Prognose ist **frühzeitige Therapie** wichtig!

# Kawasaki-Syndrom & COVID-19

## Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrom (PIMS)

Multisystem Inflammatory Syndrom in Children (MIS-C)

in Anlehnung an die WHO Kriterien:

- Kinder und Jugendliche bis 19 Jahre bzw. 20 Jahre\* mit **Fieber** (>48h) und
- **mindestens 2 der folgenden Kriterien:**
  - beidseitige nicht purulente **Konjunktivitis** oder **Exanthem** oder andere Zeichen der Haut-/Schleimhaut-Entzündung
  - arterielle **Hypotension** oder Schock
  - **myokardiale Dysfunktion** oder Perikarditis oder Valvulitis oder Koronarpathologien (einschließlich echokardiographischer Zeichen oder erhöhtes Troponin/NT-proBNP)
  - Vorliegen einer **Koagulopathie** (pathologische Veränderungen von PT, PTT, d-Dimere)
  - akute **gastrointestinale Probleme** (Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen oder andere)
- und: **erhöhte Entzündungsparameter** (CrP, PCT, BSG)
- ohne das gleichzeitige Vorliegen einer anderen eindeutigen Ätiologie\*\* (z.B. Urosepsis)
- und **positivem Nachweis von SARS-CoV-2-PCR** oder Antigen oder Antikörpern oder Kontakt mit SARS-CoV-2

\* Laut CDC bis 20 Jahre

\*\* Das klinische Bild eines Toxic-Shock(-like) Syndroms soll ausdrücklich mit erfasst werden!

# Kawasaki-Syndrom & COVID-19

## Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrom (PIMS)

### Wöchentliche PIMS- und COVID-19 Fälle

Erfassung: 27.5.2020-07.11.2021

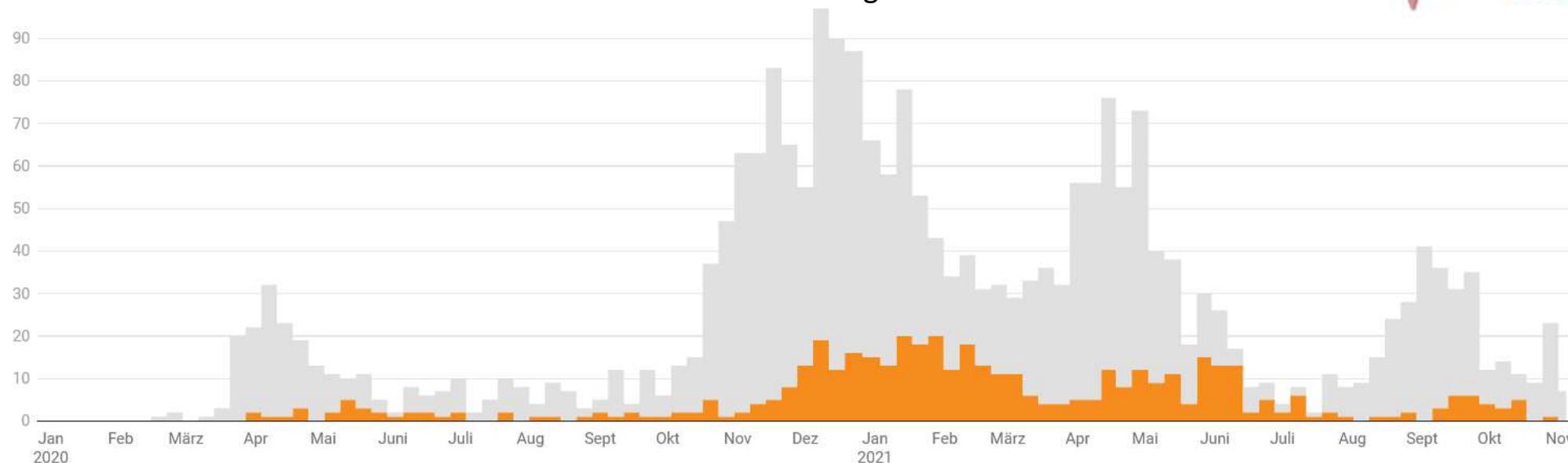
Gemeldete Fälle seit 01.01.2020. Daten aktualisiert am 07.11.2021.

■ Anzahl COVID-19 Fälle ■ Anzahl PIMS Fälle

452 Kinder und Jugendlichen



Alter



Grafik: Im DGPI COVID-Survey gemeldete stationär behandelte Kinder und Jugendliche mit SARS-CoV-2 Direktnachweis sowie im DGPI PIMS-Survey gemeldete Kinder und Jugendliche mit Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) in Deutschland und Österreich. • Quelle: [DGPI COVID-19 und PIMS Surveys](#) • [Einbetten](#) • Erstellt mit [Datawrapper](#)