

UPDATE SYSTEMISCHE JUVENILE IDIOPATHISCHE ARTHRITIS

Tatjana Welzel, Andreas Woerner, Daniela Kaiser



Tatjana Welzel

Andreas Woerner
Daniela Kaiser

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.d.2024.1.4>

Einleitung

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) manifestiert sich charakteristischerweise systemisch (z. B. Fieber, Rash, Exanthem, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, laborchemische Entzündung) und artikulär. Da die artikuläre Komponente in der Frühphase fehlen kann, ist die Diagnose oft herausfordernd, da ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden muss. Eine frühe Diagnose und effektive Therapie sind wichtig, um Komplikationen wie das potentiell lebensbedrohliche Makrophagenaktivierungs-Syndrom (MAS) zu verhindern und eine Remission zu erreichen.

1. Systemische juvenile idiopathische Arthritis: Autoimmunität oder Autoinflammation?

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) wird gemäss Klassifikationskriterien in sieben Subtypen unterteilt⁽¹⁾. Eine dieser Subtypen ist die systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA), die auch als Morbus Still bekannt ist. Während bei den klassischen Autoimmunerkrankungen eine «Überreaktion» des erworbenen (adaptiven) Immunsystems mit Bildung von autoreaktiven antigenspezifischen T-Zellen oder Auto-Antikörpern im Vordergrund steht, findet sich bei der sJIA anfänglich eine Hochregulation verschiedener Aktivierungswege des angeborenen Immunsystems mit steriler Entzündungsreaktion⁽²⁾. Durch das erweiterte pathogenetische Verständnis der sJIA sieht man heute die sJIA als ein autoinflammatorisch-autoimmunes Mischbild. Wie bei der sJIA hat sich in der Rheumatologie bei vielen Erkrankungen in den letzten Jahren gezeigt, dass eine strikte Unterteilung in Autoinflammation oder Autoimmunität nicht möglich ist, sondern dass teilweise eine Überlappung vorliegt⁽³⁾.

1.1 Pathogenese und biphasisches Modell

Bei der sJIA geht man aktuell von einem biphasischen Krankheitsmodell aus⁽⁴⁾. Zu Beginn finden sich Krankheitsmerkmale, die sich auch bei autoinflammatorischen Erkrankungen zeigen. In dieser Phase findet sich eine Überaktivierung des angeborenen Immunsystems mit Ausschüttung von Zytokinen, die zu einer starken systemischen Inflamationsreaktion führen. Besondere Schlüsselfunktion haben dabei Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-18 und die S-100 Proteine⁽⁵⁻⁷⁾. Durch die

Aktivierung von kalziumbindenden S100-Proteinen ist eine Aktivierung von Toll-like Rezeptor 4 (TLR-4) möglich, der die sterile Inflammation unterhalten kann. Im weiteren Krankheitsverlauf kann die sJIA in eine chronisch-artikuläre Form übergehen, in der dann auch IL-17 bedeutsam ist^(4,8). Basierend auf der Hypothese eines «Window-of-Opportunity» wird angenommen, dass man den Übergang der Hyperinflammation/Autoinflammation in die Autoimmunität bei der sJIA durch frühzeitigen gezielten Einsatz von Zytokin-Inhibitoren verhindern kann⁽⁹⁾.

2. Der Weg zur Diagnose

2.1 Klinik

Die klinischen Charakteristika der sJIA lassen sich in «systemisch» und «artikulär» unterteilen. Diese Unterteilung scheint sinnvoll, da die systemischen Krankheitszeichen der Arthritis über Wochen oder Monate vorausgehen können, beziehungsweise bei früher Therapie die Arthritis nicht mehr auftritt, wodurch die frühere typische Trias aus «Fieber, Ausschlag und Arthritis» bei der sJIA nicht mehr vorliegen muss^(10,11).

Charakteristische **systemische Manifestationen** der sJIA sind remittierendes Fieber und ein typisches Exanthem (sogenannter Rash). Das remittierende Fieber beginnt oft abrupt und kann bis auf über 39° Celsius ansteigen, oft ein- bis zweimal täglich, mit anschliessend spontaner Normalisierung der Körpertemperatur⁽¹¹⁾. Im Fieber sind die Kinder reduziert. Der Rash ist typischerweise «lachsfarben» mit unscharf begrenzten, teilweise konfluierenden Makulae, betrifft den Stamm und die proximalen Extremitäten und tritt oft zusammen mit dem Fieber auf⁽¹²⁾. Darüber hinaus können als Ausdruck der systemischen Entzündung multilokuläre Lymphknotenschwellungen, eine Hepatomegalie und eine Splenomegalie vorliegen^(11,12). Auch ist eine sterile Serositis in Form von Pleuritis, Perikarditis und/oder Peritonitis bei der sJIA möglich^(11,12). Eine dilatative Kardiomyopathie ist eine seltene Organmanifestation, die bei präkordialen Schmerz, Tachydyspnoe oder unklarer Tachykardie kardiologisch ausgeschlossen werden sollte⁽¹³⁾. Während bei Erwachsenen, die am Adult Onset Still Disease (AOSD) erkranken, oft auch Halsschmerzen und Pharyngitis zu den klassischen Symptomen gehören, werden diese Beschwerden bei Kindern sehr selten beschrieben⁽¹⁴⁾.

Korrespondenz:
Tatjana.welzel@ukbb.ch

Hepatische, gastrointestinale oder neurologische (zentrale) Manifestationen sollten bei Kindern mit sJIA immer an die Komplikation eines Makrophagenaktivierungs-Syndrom (MAS; *siehe unten*) denken lassen. Neuere Daten zeigen, dass Kinder mit frühem Beginn einer sJIA und MAS potentiell lebensbedrohliche parenchymatöse Lungenerkrankungen (z. B. pulmonale Alveolarproteinose und/oder endogene Lipidpneumonie) entwickeln können^(15, 16).

Zu den **artikulären Symptomen** gehören die Arthritis und andere muskulo-skelettale Manifestationen.

Die Arthritis ist in der Frühphase oft nicht nachweisbar. Falls im Initialstadium vorhanden, dann präsentiert sie sich oft oligoartikulär und asymmetrisch vor allem im Bereich der Halswirbelsäule, Hüft-, Schulter-, Hand-, Knie- und Sprunggelenke. Auch kann sich eine Tenosynovitis besonders im Bereich der Handgelenke, der Finger und Sprunggelenke manifestieren⁽¹²⁾. Bei persistierendem und chronisch rezidivierendem Verlauf der sJIA lässt sich meist eine schwere polyartikuläre Arthritis finden. Mögliche Komplikationen sind: Gelenkdestruktionen mit schmerzhaften Bewegungseinschränkungen, Kontrakturen und Muskelhypotrophie. Die destruktiven Gelenksveränderungen bestimmen den Langzeitverlauf und die Lebensqualität bei chronisch persistierender oder remittierender Erkrankungsaktivität der sJIA.

2.2 Diagnostik

Typischerweise findet sich in der Initialphase eine Leukozytose, Neutrophilie, stark erhöhtes C-reaktives Protein (CRP), eine deutlich erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), sowie eine hyporegeneratorische Anämie und Thrombozytose. Eine leichte Erhöhung der Transaminasen und D-Dimere ist möglich⁽¹¹⁾. Charakteristisch für die sJIA sind deutlich erhöhte Ferritin-Werte⁽¹¹⁾. Der Bestimmung von S100-Proteinen (z. B. S100A8/A9; Synonym: Calprotectin im Serum) kommt in der akuten Krankheitsphase vor allem differentialdiagnostischer Stellenwert zu⁽¹⁷⁾. Die S100 Proteine sind bei sJIA im Gegensatz zu infektiösen Fieberursachen typischerweise stark erhöht^(7, 17). Im Krankheitsverlauf können die S100 Proteine zum Krankheitsaktivitäts-Monitoring herangezogen werden und helfen, eine subklinische Entzündung zu detektieren und die Therapie zu steuern⁽¹⁸⁾. Krankheitstypische Autoantikörper finden sich bei der sJIA nicht. Der Einsatz eines Zytokin-Panels ist möglich. Bildgebende Untersuchungen können die Arthritis, Serositis und Hepatosplenomegalie oder Lymphadenopathie objektivieren.

2.3 Differentialdiagnosen und Diagnosestellung

Bei Krankheitsbeginn besteht in der Regel Fieber unklarer Ätiologie. Mögliche Differenzialdiagnosen sind Infektionen, maligne Erkrankungen sowie andere rheumatisch-inflammatorische oder auto-immune Organ- beziehungsweise Systemerkrankungen (*siehe Tabelle 1*).

Da die Diagnose der sJIA bis heute klinisch gestellt wird, kommt der Diagnosesicherung mit Aus-

schluss möglicher Differenzialdiagnosen eine besondere Bedeutung zu. Für die wissenschaftlich einheitliche Kommunikation wurden Klassifikationskriterien für die sJIA entwickelt, die zum Teil auch im klinischen Alltag für die Diagnosestellung zur Hilfe genommen werden. Nach der Klassifikation der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) wird die sJIA definiert als Arthritis ≥ 6 Wochen bei Kindern und Jugendlichen ≤ 16 Jahren mit remittierendem Fieber über mindestens zwei Wochen und mindestens Vorliegen eines der folgenden Symptome: flüchtiger erythematöser Hautausschlag, generalisierte Lymphadenopathie, Hepato- und/oder Splenomegalie, Serositis⁽¹⁾. Für die frühe Erkennung der sJIA sind die ILAR-Kriterien jedoch nicht sensitiv genug. Da insbesondere die Arthritis bei Erkrankungsbeginn fehlen kann, wurden neue Klassifikationskriterien der Pädiatrischen Rheumatologischen Internationalen Trials Organisation (PRINTO) für die sJIA vorgeschlagen⁽¹⁹⁾ (*siehe Tabelle 2*).

3. Gefürchtete Komplikation: Makrophagenaktivierungs-Syndrom

Das Makrophagenaktivierungs-Syndrom (MAS) ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation bei rheumatischen Erkrankungen wie der sJIA oder anderen autoinflammatorischen Erkrankungen mit unkontrollierter Phagozytenaktivierung und Organdysfunktion. Das MAS wie auch die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) sind hyperferritinämische Inflammationssyndrome. Dabei handelt es sich um Zytokinsturmerkrankungen mit unkontrollierter T-Zell-Proliferation und überschüssiger Makrophagenaktivierung. Die Hämophagozytose in Knochenmark, Lymphknoten oder Milz ist namensgebend, aber deren Nachweis für die Diagnosestellung weder nötig, noch hinreichend sensitiv oder spezifisch⁽²⁰⁾. Das MAS kann bei sJIA Erstmanifestation, abrupt oder infektionsgetriggert (v. a. durch Epstein-Barr Virus, Cytomegalievirus, Humane Herpesviren) auftreten⁽²¹⁾. Klinische Kardinalsymptome sind hohes persistierendes Fieber, kardiorespiratorische Symptome (z. B. Hypotension, Schock, Herzinsuffizienz, Herzversagen, Atemnotsyndrom), Leberdysfunktion und Hepatosplenomegalie sowie zentralnervöse Symptome (z. B. Vigilanzminderung, Krämpfe, Koma)⁽²¹⁾. Laborchemisch lassen sich isolierte oder kombinierte Zytopenien, Hyperferritinämie (Werte $>10\,000$ ng/ml), plötzlicher Anstieg der Transaminasen, Abfall der BSG (Fibrinogen-Verbrauch) und erhöhte Werte für den löslichen IL-2 Rezeptor finden. Eine Knochenmarkpunktion kann eine Hämophagozytose zeigen, allerdings schließt ein Fehlen das MAS nicht aus⁽²²⁾. Die Diagnose eines MAS bei Kindern und Jugendlichen mit sJIA ist herausfordernd und die HLH-2004 Diagnosekriterien sind leider nur unzureichend geeignet, ein MAS bei sJIA-Patienten zu detektieren⁽²³⁾. Daher wurden Klassifikationskriterien für sJIA assoziiertes MAS erarbeitet (*siehe Tabelle 3*), die primär für klinische Studien entwickelt wurden aber auch im klinischen Alltag sensibilisieren können⁽²⁴⁾. Am Patientenbett sollte insbesondere auf die Beurteilung der Verlaufs labors und die Klinik geachtet werden, um frühzeitig ein mildes MAS zu erkennen bevor dieses manifest wird.

Infektiologische Erkrankungen, z. B.	Bartonella henselae
	Mykoplasmen
	Tuberkulose
	Bakterielle Erreger
	Virusinfektionen (Cytomegalie-Virus, Epstein-Barr Virus, Human Immunodeficiency Virus)
	Endokarditis
	Osteomyelitis / Abszess
Onkologisch-hämatologische Erkrankungen, z. B.	Leukämie
	Lymphom
	Solide Tumoren
	Langerhans-Zell-Histiozytose
	Primäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
Autoinflammatorische Erkrankungen, z. B.	NLRC4 Makrophagenaktivierungs-Syndrom
	Monogene oder polygenetische autoinflammatorische Syndrome (AID)
Angeborene Immundefekte, z. B.	Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom (ALPS)
Weitere, z. B.	Akutes rheumatisches Fieber
	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
	Kawasaki-Syndrom
	Pädiatrisches Inflammatorisches Multisystem Syndrom (PIMS-TS)
	Kikuchi-Fujimoto Syndrom
	Sarkoidose
	Sweet-Syndrom
	Systemischer Lupus erythematodes

Tabelle 1. Differentialdiagnosen der sJIA

4. Therapie und Management

Das Management der sJIA beinhaltet neben der medikamentösen Therapie oft eine Physiotherapie und Besonderheiten in der allgemeinen pädiatrischen Versorgung. So können sich unter medikamentöser Immunsuppression typische bakterielle Infektionen anders präsentieren, auch muss bei einer Infektion beachtet werden, dass die sJIA erneut aufflammen kann und bei Influenza-Nachweis sollte der Einsatz von Oseltamivir diskutiert werden. Darüber hinaus gelten unter medikamentöser Immunsuppression im Kindes- und Jugendalter spezifische Impfempfehlungen, so wird zum Beispiel die jährliche intramuskuläre Influenza-Impfung empfohlen und Lebendimpfungen sollten allgemein nicht erfolgen⁽²⁵⁾. Der Masern-Mumps-Röteln Booster und die Varizella Zoster Virus (VZV) Impfung kann nach Rücksprache mit dem behandelnden Rheumatologen in spezifischen Situatio-

Febriler Patient mit (Verdachts-) Diagnose einer systemischen Juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA)

Ferritin > 684 ng/mL
UND 2 der folgenden Merkmale
• Thrombozyten $\leq 181 \times 10^9 /L$
• Aspartat-Aminotransferase (ASAT) > 48 U/L
• Triglyzeride > 156 mg/dL (> 1,76 mmol/L)
• Fibrinogen $\leq 3,60 \text{ g/L}$

Tabelle 3. Klassifikationskriterien für ein sJIA assoziiertes Makrophagenaktivierungs-Syndrom⁽²⁴⁾

ILAR Kriterien ⁽¹⁾	PRINTO Kriterien ⁽¹⁹⁾
Voraussetzung	
Andere Erkrankungen ausgeschlossen	Andere Erkrankungen ausgeschlossen
Patient < 16 Jahre bei Erkrankungsbeginn	Patient < 18 Jahre bei Erkrankungsbeginn
Kriterien für sJIA erfüllt bei Vorliegen von	
2 Hauptkriterien UND	Wiederkehrendes intermittierendes Fieber ≥ 2 Wochen, welches an mind. 3 Tagen regelmässig dokumentiert ist (täglich $\geq 39^\circ$ Celsius und dazwischen $\leq 37^\circ$ Celsius) UND
≥ 1 Nebenkriterium	2 Hauptkriterien ODER 1 Hauptkriterium und ≥ 2 Nebenkriterien
Hauptkriterium	
Arthritis in mind. einem Gelenk für mindestens 6 Wochen	Flüchtiges erythematöses Exanthem
Wiederkehrendes intermittierendes Fieber ≥ 2 Wochen, welches an mind. 3 Tagen regelmässig dokumentiert ist (täglich $\geq 39^\circ$ Celsius und dazwischen $\leq 37^\circ$ Celsius)	Arthritis
Nebenkriterien	
Flüchtiges erythematöses Exanthem	Arthralgie ≥ 2 Wochen
Generalisierte Lymphadenopathie	Generalisierte Lymphadenopathie und/oder Hepato-Splenomegalie
Hepato-Splenomegalie	Serositis
Serositis	Leukozytose ($>15000/\mu\text{l}$) mit Neutrophilie

Tabelle 2. Übersicht Klassifikationskriterien sJIA

nen unter der immunsuppressiven Therapie erwogen werden⁽²⁵⁾. Die medikamentöse Therapie der sJIA soll die Entzündungsaktivität unterdrücken, damit eine inaktive Erkrankung/Remission erreicht wird und Krankheitskomplikationen vermieden werden können. In den letzten Jahren wurden sogenannte Treat-to-target (T2T) Strategien entwickelt. Durch regelmässige klinische und laborchemische Kontrollen wird die Krankheitsaktivität erfasst und es wird überprüft, ob das Therapieziel erreicht wurde. Sollte das Behandlungsziel nicht erreicht worden sein, so wird die Therapie zum Beispiel durch Medikamentenwechsel, eine Kombinationstherapie oder eine Dosis-/Frequenzerhöhung intensiviert. Die gebräuchlichsten Medikamente werden unten detailliert beschrieben.

4.1. Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID)

Einige Patienten mit sJIA können auf isolierten Einsatz von NSAID ansprechen, daher kann ein kurzer Therapieversuch erwogen werden^(26, 27). Bei fehlendem Ansprechen ist eine rasche Therapie-Eskalation empfohlen.

4.2. Kortikoidsteroid

Die Monotherapie mit Kortikosteroiden bei sJIA wird vom American College of Rheumatology nicht mehr empfohlen, kann aber zur Überbrückung, bis eine Therapie mit Zytokin-Inhibitoren verfügbar ist, eingesetzt werden⁽²⁶⁾. Bei symptomatischer Perikarditis und Myokarditis haben Kortikosteroiden (z. B. in Dosen von 0,5–2 mg/kg/Tag) einen hohen Stellenwert^(12, 13). Auch in der Therapie des sJIA assoziierten MAS wird der Einsatz von Kortikosteroid-Hochdosistherapie (z. B. Methylprednisolon 10–30 mg/kg/Tag intravenös über drei Tage (max. 1000 mg/Tag) empfohlen⁽²⁶⁾. Werden Kortikosteroiden bei der sJIA mit/ohne MAS eingesetzt, sollte die Dosis sobald als möglich sukzessive reduziert werden. Die lokale intraartikuläre Steroidinfiltration einzelner Gelenke ist bei der sJIA möglich, allerdings wird hiermit die systemische Inflammation nicht behandelt und es besteht ein Risiko für frühe Rezidive⁽²⁸⁾.

4.3 Konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (cDMARDs)

cDMARDs, wie zum Beispiel Methotrexat, haben eine unzureichende Wirkung in der systemischen Entzündungskontrolle und haben daher keinen Stellenwert

mehr in der Initialtherapie der sJIA oder dem MAS⁽²⁶⁾. Sie können aber für die Arthritis eine wirksame Therapieoption darstellen und bei unzureichendem Ansprechen auf Zytokin-Inhibitoren mit diesen kombiniert werden^(26,27).

4.4 Zytokin-Inhibitoren

In den letzten Jahren hat sich durch den biphasischen Verlauf und der Hypothese des «window-of-opportunity» das medikamentöse Management der sJIA verändert und der frühe Einsatz von Zytokin-Inhibitoren wird empfohlen^(26,27). Dabei kommt insbesondere den IL-1 Inhibitoren (z. B. Anakinra und Canakinumab) und den IL-6 Inhibitoren (z. B. Tocilizumab) eine zentrale Bedeutung in der medikamentösen Therapie der sJIA und dem sJIA-assoziiertem MAS zu⁽²⁶⁾. Die Zytokin-Inhibitoren sind sehr wirksam und werden im Allgemeinen gut toleriert, auch wenn fatale Lungenerkrankungen vor allem bei jungen Kindern und Patienten mit Trisomie 21 unter Zytokin-Inhibitoren beobachtet wurden^(15,16). In der Schweiz sind Canakinumab, ein humaner Antikörper gegen IL-1beta, und Tocilizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, für die Behandlung der sJIA zugelassen. In Europa hat auch der kurzwirksame rekombinante Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra für die Behandlung der sJIA ab einem Alter von acht Monaten eine Zulassung. Die Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren (z. B. Etanercept, Adalimumab) sind bei der sJIA weniger wirksam als bei der polyartikulären JIA und finden vor allem bei therapierefraktärer Arthritis ohne Zeichen für eine systemische Inflammation oder aber bei Therapieversagen von IL-1 oder IL-6 Inhibitoren Anwendung⁽²⁷⁾.

4.5 Weitere medikamentöse (Reserve-) Therapieoptionen

Emapalumab ist ein monoklonaler Anti-IFN- γ -Antikörper, der beim sJIA-assoziiertem MAS mit Therapieversagen auf Hochdosis-Steroide effektiv in Studien eingesetzt wurde⁽²⁹⁾. Auch können Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) möglicherweise bei refraktärer sJIA eine wirksame Behandlungsoption darstellen und verschiedene Studien evaluieren ihre Wirksamkeit^(30,31).

5. Verlauf und Prognose

Basierend auf historischen Patientendaten kann die sJIA monophasisch, polyphasisch oder persistierend verlaufen. Kinder und Jugendliche mit monophasischem Verlauf zeigen ein gutes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie mit langfristiger Remission auch ohne Medikamente. Bei einem polyphasischen Verlauf kommt es zu intermittierendem Wiederaufkommen der Krankheitsaktivität nach Erreichen einer medikamentenfreien Remission. Bei persistierenden Verläufen zeigen die Patienten mit Ausschleichen der medikamentösen Therapie unmittelbare (sub)klinische Krankheitsaktivität. Das veränderte Krankheitsverständnis der sJIA und der frühe Einsatz von Zytokin-Inhibitoren hat in den letzten Jahren das Outcome der Kinder und Jugendlichen mit sJIA positiv beeinflusst und eine stabile Remission mit Therapie-Tapering beziehungsweise langfristiger Medikamentenfreiheit ermöglicht⁽³²⁾. Durch verminderten Einsatz von Steroiden und besserer Krankheitsaktivitätskontrolle konnten Langzeitkomplikationen wie zum Beispiel Kleinwuchs, verzögerte Pubertät, Osteoporose, Knochennekrosen und metabolisch-kardiovaskuläre Komplikationen reduziert werden. Auch werden seltener schwere artikulare Komplikationen mit Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit, Gelenksdestruktion und Notwendigkeit eines künstlichen Gelenkersatzes berichtet.

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

Autorinnen/Autor

Dr. med. Tatjana Welzel, Pädiatrische Rheumatologie, Pädiatisches Forschungszentrum, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Basel
 Dr. med. Andreas Woerner, Pädiatrische Rheumatologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Basel
 Dr. med. Daniela Kaiser, Unterlösslistrasse 45, 6006 Luzern

Interessenkonflikt:

In Bezug auf den Beitrag bestehen keine Interessenskonflikte. Dr. med. Tatjana Welzel hat Präsentationen für Novartis gehalten (kein persönliches Honorar).