



Deutsches Zentrum für Kinder- & Jugendrheumatologie  
Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen  
Sozialpädiatrisches Zentrum  
Lehrkrankenhaus der LMU München

## Diagnostik kindlicher Kollagenosen

### Johannes-Peter Haas

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

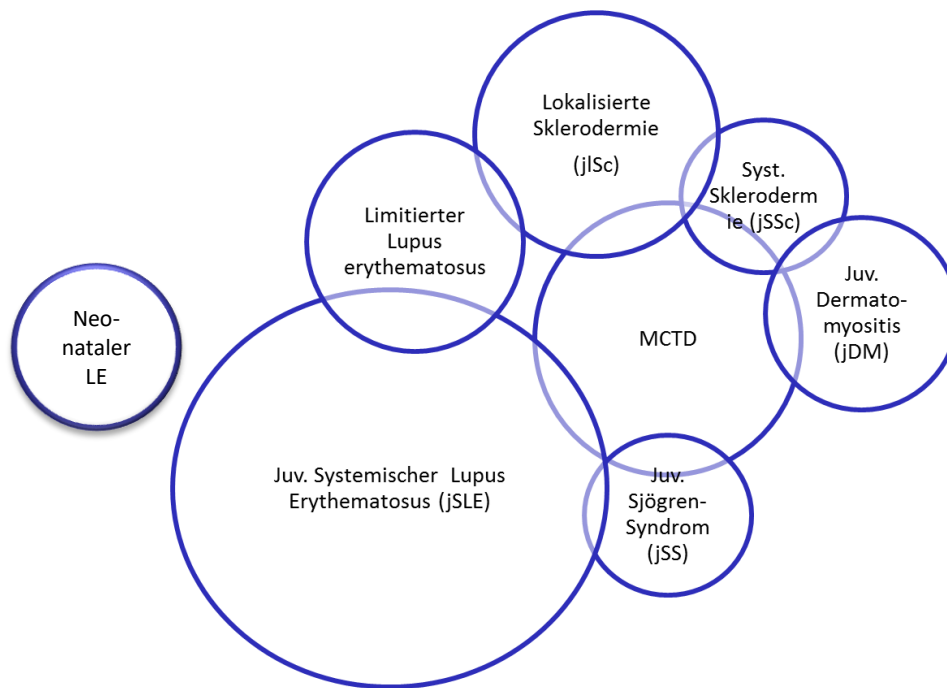
Als Kollagenosen wird eine Gruppe heterogener Erkrankungen bezeichnet, weil sie historisch als autoimmune Erkrankungen des kollagenhaltigen Bindegewebes aufgefasst wurden. Einige der Erkrankungen können jedoch auch einen vaskulitischen Verlauf nehmen (z.B. jSLE, jDM, jSSc, MCTD). Bei einigen Erkrankungen geht man inzwischen von einem Symptomkomplex aus, der jedoch durch ganz unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen bedingt sein kann (z.B. jSLE, siehe dort). Die meisten Kollagenosen sind extrem selten. Der Beginn der Erkrankung kann akut oder schleichend sein. Das macht die Diagnostik manchmal schwer. Mit Ausnahme der lokalisierten Verlaufsformen (limitierter LE, jLSc) sind alle anderen Kollagenosen als Systemerkrankungen aufzufassen, die potentiell Organschäden verursachen und sogar lebensbedrohliche Verläufe haben können. Komplizierte Infektionen, genetische Erkrankungen und Malignome sind zumeist wichtige Differentialdiagnosen und müssen ausgeschlossen werden [7, 9, 26, 56]. Daher sollte jeder Verdacht auf das Vorliegen einer Kollagenose einem erfahrenen Kinderrheumatologen vorgestellt werden.

#### **Beachte:**

Kommunizieren sie bei einem Verdachtsfall auf juvenile Kollagenose frühzeitig mit einem Zentrum, damit schon bei der Diagnostik entscheidende Weichen gestellt und so ggf. Komplikationen vermieden werden können. Therapieentscheidungen sollten immer auf Basis möglichst aller verfügbaren Befunde erfolgen. Hier können die Beobachtungen des Haus-/Kinderarztes von großer Bedeutung sein.

Dokumentieren Sie auffällige Befunde – insbesondere an der Haut - photographisch.

## Abbildung 1: Das Spektrum kindlicher Kollagenosen



**Legende Abb. 1:** Kindliche Kollagenosen stellen häufig keine klar abgrenzbare Entität dar sondern können in ihrer Symptomatik (Manifestation, Verlauf) überlappen. Der neonatale LE bildet eine Ausnahme und wird durch diaplazentar durch anti-Ro-, -La-AK (v.a. bei SLE und Sjögren) übertragen wird.

Die folgende Zusammenstellung befasst sich aus Platz- und Übersichtsgründen ausschließlich mit der Diagnostik von Kollagenosen. Die Planung und Durchführung einer Therapie erfordert Erfahrung und zumeist multidisziplinäre Teams.

Literatur zur Therapie (Auswahl):

- Juveniler systemischer Lupus erythematosus (jSLE) [18, 19, 28, 59]
- Juvenile Dermatomyositis (jDM) [15, 21, 47]
- Juvenile lokalisierte Sklerodermie (jLSc) [13, 24, 35, 62]
- Juvenile systemische Sklerodermie (jSSc) [14, 63]
- Juveniles Sjögrensyndrom (jSS) [20, 55, 60]
- Juvenile mixed connective tissue disease (MCTD) [6, 23, 45]
- Funktionelle Therapien: [1, 8, 11, 12, 25, 37, 41-43, 53, 54]
- Psychologische Betreuung: [22, 29-32, 40, 52]

**Tabelle 1: Übersicht zur Diagnostik von Kollagenosen (auf Basis [11, 14, 15, 18-21, 28, 58, 59])**

|                          | Diagnostik     | Methodik  | jSLE   | jDM  | jSSc   | jLSc             | jSS                       | MCTD  |        |
|--------------------------|----------------|---|--|--|--|------------------|---------------------------|---|--------|
| Klassifikationskriterien |                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Welche ?</li> <li>• Validiert für Kinder ?</li> <li>• Validiert für Erwachsene</li> </ul>  | SLICC criteria [49]<br>+<br>+                                      | Bohan & Peter [4, 5]<br>+<br>-   | Zulian [61]<br>+<br>-                                      |                  | Bartunkova [2]<br>-<br>-  | Ausschlussdiagnose [38]                     |        |
| Blutanalytik             | Hämatologie    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutbild</li> <li>• Differentialblutbild</li> <li>• Howell-Jolly Körperchen</li> <li>• Reticulozyten</li> <li>• Dir. Coombs-Test</li> <li>• Auto-AK (Ery-, Thrombo-, Granulozyten)</li> <li>• Blutsenkung</li> </ul>   | +<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ (Zp)<br>+                               | +<br>+<br>+<br>+   | +<br>+<br>+<br>+   | +<br>+<br>+      | +<br>+<br>+               | +<br>+<br>+                                 |        |
|                          | Serumchemie    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRP</li> <li>• ASAT, ALAT, γGT</li> <li>• Harnstoff Kreatinin</li> <li>• Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat</li> <li>• AP</li> <li>• LDH</li> <li>• CK</li> <li>• Aldolase</li> <li>• Neopterin</li> <li>• vWF AG</li> <li>• Gerinnung</li> <li>• Troponin</li> <li>• Pro-BNP</li> </ul> | +<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ | +<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ (V)<br>+ (V)<br>+<br>+ (H)<br>+ (H) | +<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ (V)<br>+<br>+ (H)<br>+ (H) | +<br>+<br>+<br>+ | +<br>+<br>+<br>+ (V)<br>+ | +<br>+<br>+<br>+ (V)<br>+<br>+ (H)<br>+ (H) |        |
|                          | Endokrinologie | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH, ft4</li> <li>• Vitamin D3</li> </ul>  | +<br>+   | +<br>+   | +<br>+   | +<br>+           | +<br>+                    | +<br>+                                      | +<br>+ |
|                          | Immunologie    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM, IgG, IgA</li> <li>• anti-nukleäre Antikörper (ANA)</li> <li>• IgM-Rheumafaktor</li> <li>• anti-ds DNA</li> </ul>  | +<br>+<br>+<br>+   | +<br>+<br>+  | +<br>+<br>+  | +<br>+<br>+      | +<br>+<br>+               | +<br>+<br>+                                 |        |

**Tabelle 1: Übersicht zur Diagnostik von Kollagenosen (auf Basis [11, 14, 15, 18-21, 28, 58, 59])**

|                | Diagnostik  | Methodik   | jSLE   | jDM  | jSSc  | jLSc  | jSS  | MCTD                                   |
|----------------|-------------|--|--|--|---|---|--|--|
|                |             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-Histon</li> <li>• anti-Phospholipid</li> <li>• anti-Pm-Scl</li> <li>• anti-U1-RNP</li> <li>• anti-Ro (SSA)</li> <li>• anti-La (SSB)</li> <li>• anti-Sm</li> <li>• ANCA (p- und c-)</li> <li>• Zirk. Immunkomplexe</li> <li>• Komplement C3, -C4</li> <li>• Komplement C1Q</li> </ul> | + (DIL)<br>+ (APS)<br><br>+<br>+<br>+<br>+<br>(+)<br>+<br>+<br>+ | +<br><br>+<br>+<br>+<br><br>(+)<br><br>+ (V)   | +<br><br>+<br>+<br><br>+ (V)  | +<br>+<br>+<br>+<br><br>+ (V)   | +<br>+<br>+<br><br>+                                       | +<br>++<br>+<br>+<br>+<br>(+)<br>+ (V) |
|                |             |  |  | <b>Myositis spez. Antikörper (MSA):</b><br>anti-TIF1 $\gamma$ (p155)<br>anti-NXP2<br>anti-MDA5<br>anti-SRP<br>Mi2<br>anti-Synthetase<br>anti-HMG-CoA-Reduktase | <b>Sklerodermie spezifische AK:</b><br>anti-Topoisomerase (Scl-70)<br>anti-Zentromere<br>anti-Fibrillarin<br>anti-Fibrillin<br>anti-RNA-Polymerase 1, 3 | <b>Sklerodermie spezifische AK: (nur Diff.Diag.)</b><br>anti-Topoisomerase (Scl-70)<br>anti-Zentromere<br>anti-ss-DNA | <b>Sjögren spezifische AK:</b><br>anti-Muscarin Rezeptor 3 |  |
|                | Genetik     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-DR2, 4</li> <li>• Komplementdefekt</li> <li>• TPMT</li> </ul>   | +<br>+ (AZA)   | + (AZA)  | +   |   |  | +<br>+ (AZA)                           |
| Urindiagnostik | Qualitativ  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urin-Stix (Ery, Leuko, Protein)</li> <li>• Sediment</li> </ul>  | +<br>+   | +<br>(Myoglobin)   | +   | +   | +  | +<br>+                                 |
|                | Quantitativ | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sammelnurin</li> <li>• GFR</li> <li>• Protein, Albumin</li> <li>• Ca, Phos, Na</li> <li>• Crea</li> </ul>   | + (GN)<br>+<br>+ (GN)<br>+ (GN)<br>+                             | +<br>+   | +<br>+<br>+<br>+  | +   | + (GN)<br>+<br>+ (GN)<br>+ (GN)<br>+                       | + (GN)<br>+<br>+ (GN)<br>+ (GN)<br>+   |

**Tabelle 1: Übersicht zur Diagnostik von Kollagenosen (auf Basis [11, 14, 15, 18-21, 28, 58, 59])**

|                                      | Diagnostik            | Methodik   | jSLE  | jDM   | jSSc                              | jLSc  | jSS                               | MCTD                                      |
|--------------------------------------|-----------------------|--|---|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| Organ-<br>diagnostik                 | Herz/Kreislauf        | <ul style="list-style-type: none"> <li>EKG</li> <li>24-RR</li> <li>Belastungs-EKG</li> </ul>   | +<br>+<br>+ (H)   | +<br><br>+ (H)  | +<br>+<br>+ (H)                   |   | +                                 | +<br>+<br>+ (H)                           |
|                                      | Gastrointestinal      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ösophagusmanometrie</li> <li>pH-Metrie</li> <li>Endoskopie</li> </ul>   |   | +<br>+<br>+ (GI)  | +<br>+<br>+ (GI)                  |   |                                   | +<br>+<br>+ (GI)                          |
|                                      | Lunge                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>LuFu</li> <li>CO-Diffusion</li> </ul>   |   | +   | +<br>+                            |   | +<br>+                            | +<br>+                                    |
|                                      | Bewegungs-<br>apparat | <ul style="list-style-type: none"> <li>ROM (Neural-Null)</li> <li>Übungsbelastbar-<br/>keitstests</li> <li>Manuelle<br/>Dynamometrie</li> </ul>            | + (A)   | +<br>+<br>+   | +<br>+                            | +   | + (A)                             | +<br>+                                    |
|                                      | Neuro-<br>physiologie | <ul style="list-style-type: none"> <li>EMG</li> <li>EEG</li> <li>NLG</li> </ul>  | +   | (+)   | + (nP)                            |   |                                   | + (nP)                                    |
| Erkrankungs-<br>spezifische<br>Tests | Aktivitätstests*      |  | Phy-GLOVAS<br>Pat-GLOVAS<br>C-HAQ<br>SLEDAI<br>BILAG<br>SLAM<br>HRQOL | Phy-GLOVAS<br>Pat-GLOVAS<br>CMAS<br>C-HAQ<br>MMT-8<br>DAS<br>CHQ<br>CAT | Phy-GLOVAS<br>Pat-GLOVAS<br>C-HAQ | Phy-GLOVAS<br>Pat-GLOVAS<br>mLoSSI<br>CDLQI | Phy-GLOVAS<br>Pat-GLOVAS<br>C-HAQ | Phy-GLOVAS<br>Pat-GLOVAS<br>CMAS<br>C-HAQ |
|                                      | „Damage-<br>scores“   |  | SLICC   | MDI   |                                   | PGA-D<br>LoSDI                              |                                   |   |
| Bildgebung                           | Röntgen/CT            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gelenke</li> <li>Lunge</li> <li>Kalzinosen</li> <li>High-resolution CT<br/>Thorax</li> <li>Cranielles CT</li> </ul> | (+ A)   | (+ A)   | +                                 |   | +                                 | (+ A)<br>+                                |
|                                      |                       |  | + (APS)   | +   | + (P)                             |   | + (P)                             | + (P)                                     |
|                                      |                       |  |   | + (GI)  | + (GI)                            |   | + (GI)                            | + (GI)                                    |

**Tabelle 1: Übersicht zur Diagnostik von Kollagenosen (auf Basis [11, 14, 15, 18-21, 28, 58, 59])**

|                           | Diagnostik   | Methodik  | jSLE   | jDM                                     | jSSc                  | jLSc                           | jSS  | MCTD                           |
|---------------------------|--|---|--|---|-----------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|
|                           |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• KM-Breischluck</li> <li>• KM-Sialigraphie</li> </ul>   |  |   |                       |                                | (+)  | (+)                            |
|                           | Sonographie  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdomen</li> <li>• Herz</li> <li>• Gelenke</li> <li>• Schilddrüse</li> <li>• Speicheldrüsen</li> <li>• Muskulatur</li> <li>• Weichteil/Haut</li> <li>• Gefäße</li> </ul> | +<br>+<br>+ (A)<br>+<br>(+)<br>+ (M)<br>+ (V, APS) | +<br>+<br>+ (A)<br>+<br>+<br>+<br>+ (V) | +<br>+<br>+<br>+<br>+ | +<br>+<br>+ (A)<br>+<br>+<br>+ | +<br>+<br>+ (A)<br>+<br>+<br>+ (M)<br>+<br>+ (V) |                                |
|                           | MRT  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskulatur</li> <li>• Herz, Thorax</li> <li>• Abdomen (Sellink)</li> <li>• ZNS</li> <li>• Angio-MRT</li> <li>• Speicheldrüsen</li> </ul>                                 | + (V, APS)<br>+ (V, APS)                           | + (STIR)<br>+ (H)<br>+ (GI)             | + (H, P)<br>+ (GI)    |                                | + (H, P)<br>(+)                                  | +<br>+ (H, P)<br>+ (GI)<br>(+) |
| Pathologie/<br>Histologie | Generell nur wenn<br>Diagnose nicht anders<br>zu sichern | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmark</li> <li>• Haut</li> <li>• Muskulatur</li> <li>• Niere</li> <li>• Lunge</li> <li>• Speicheldrüsen</li> </ul>   | + (MAS)<br>+ (GN)                                  | (+)                                     | (+)                   | (+)                            | (+ P)<br>+                                       | +<br>(+ P)<br>(+)              |
| Kosiliararzt              | Ophthalmologe  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augenhintergrund</li> <li>• Skleren</li> <li>• Schirmer Test</li> </ul>  | + (V, HCQ, APS)                                    | + (V)                                   | + (V, HCQ)            | + (HCQ)                        | +<br>+   | + (V)<br>+<br>+                |
|                           | Dermatologe  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapillarmikroskopie</li> </ul>   | +  | +                                       | +                     | +                              |  | +                              |
|                           | andere   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kindernephrologe</li> <li>• Kinder- und<br/>Jugendpsychiatrie</li> <li>• Kinderneurologie</li> </ul>   | + (GN)<br>+ (ZNS)<br>+ (ZNS)                       | +                                       |                       |                                | + (ZNS)  | + (pN)                         |

**Legende Tabelle 1:** juveniler Systemischer Lupus erythematosus (jSLE), juvenile Dermatomyositis (jDM), juvenile systemische Sklerodermie (jSSc), juvenile lokalisierte Sklerodermie (jLSc), juveniles Sjögrensyndrom (jSS), Mixed connective tissue disease (MCTD), Ärztliche Globale Einschätzung (Phy-GLOVAS; visuelle analog Skala [VAS] von 0-10), Elterliche oder Patienten-Einschätzung (Pat-GLOVAS; VAS von 0-10), Childhood myositis assessment scale (CMAS), Manuelle Muskeltestung von 8 Muskelgruppen (Manual muscle testing = MMT-8), Disease activity score (DAS), Cutaneous assessment tool (CAT), Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Health Questionnaire (CHQ), modified localized skin severity index (mLoSSI), localized scleroderma damage index (LoSDI), childrens dermatology life quality index (CDLQI), Physician global assessment of damage (PGA-D), Systemic lupus international collaborating clinics (SLICC), Systemic lupus disease activity index (SLEDAI), British isles lupus assessment group (BILAG), Systemic lupus activity measure (SLAM), health related quality of life (HRQOL), Arthritis (A), Herzbeteiligung (H), Gastrointestinale Beteiligung (GI), Glomerulonephritis (GN), Myositis (M), Pulmonale Beteiligung (P), drug induced lupus (DIL), Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS), Antiphospholipid-Syndrom (APS), ZNS-Befall (ZNS), periphere Neuropathie (pN), Vaskulitis (V), Zytopenie (Zp), Azathioprin (AZA), Hydroxychloroquin (HCQ), \* bei den Aktivitätsindices ist eine Auswahl sinnvoll

**CAVE:**

- Diese Tabelle ist kein diagnostisches Kochrezept und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.
- ***Eine sinnvolle Diagnostik basiert immer auf einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung des betroffenen Patienten.***
- Es muss nicht jedes Mal und in allen Fällen alles gemacht werden. Entscheidend ist gerade bei Systemerkrankungen eine an der Erkrankungsaktivität und dem Organbefall orientierte Diagnostik.
- In einigen Fällen sind spezielle klinische Bilder oder Medikamente bestimmten Untersuchungen zugeordnet. Dies ist nicht als ausschließlich zu verstehen
- Die weiterführende Diagnostik muss neben der vermuteten Erkrankung immer auch die differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen berücksichtigen.

## Juveniler systemischer Lupus Erythematosus (jSLE)

### Neonataler Lupus erythematosus

### Antiphospholipidsyndrom

Siehe Kapitel juveniler systemischer Lupus erythematosus (jSLE) [H. Michels & J.P. Haas].

## Juvenile Dermatomyositis (jDM)

Die juvenile Dermatomyositis (JDM) ist eine rheumatische Systemerkrankung und wird zu den Kollagenosen bzw. inflammatorischen Myopathien gezählt [3]. Im Vordergrund steht eine entzündliche Vaskulopathie von Haut und Muskulatur [4, 5, 27]. Als Verlauf ist eine monophasische Erkrankung möglich, häufig verläuft die JDM jedoch chronisch [57] mit einer hohen Rate von Komplikationen, die lebensbedrohlich sein können [17]. Langzeitschäden wie erhebliche Bewegungseinschränkungen und multiple Gewebskalzinosen sind häufig [48]. Die Pathogenese der JDM unterscheidet sich von der DM bei Erwachsenen [44]; so besteht im Gegensatz zum Erwachsenenalter bei Kindern und Jugendlichen keine Assoziation zu malignen Erkrankungen. Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen. Die jährliche Inzidenz variiert bei den unter 18-jährigen zwischen 2–4 Fällen/Million [10], die Prävalenz wird mit 2,5/100.000 (<16J.) angegeben [36]. Die Erstmanifestation liegt zumeist zwischen dem 5. und 14. Lebensjahr.

Die JDM zeigt sowohl bezüglich der Symptome bei Erstmanifestation, als auch im Verlauf der Erkrankung eine große Variationsbreite. Die Erkrankung kann akut, mit erheblicher Muskelschwäche und Krankheitsgefühl innerhalb weniger Tage bis Wochen beginnen und foudroyant mit progredienter Muskelschwäche bis zur Ateminsuffizienz verlaufen. Leitsymptome bei Erstmanifestation sind im Bereich des muskuloskelettalen Systems [34, 50, 51]: (a) die symmetrische, proximal und axial betonte Muskelschwäche, (b) eventuell Myalgien/Arthralgien, sowie seltener (c) Schluckbeschwerden. An der Haut findet sich typischerweise [17, 46]: (a) Erytheme der Streckseiten von Interphalangeal und Metacarpalgelenken, manchmal auch die Ellenbogen-, Knie- und Sprunggelenke betreffend (Gottron-Zeichen) oder pathognomonische papulöse Veränderungen in dieser Lokalisation (Gottron-Papeln), (b) ein Schmetterlingserythem, das im Gegensatz zum SLE auch die Nasolabialfalten mit einbezieht, (c) eine periorbitale rötlich-violetter Hautfarbe (Heliotrop), teils verbunden mit Schwellung und Teleangiektasien der Oberlider und (d) periunguale Erytheme sowie Nagelfalzkapillarveränderungen. Initial ist ein amyopathischer Beginn möglich, d.h. die



Hautmanifestationen können der klinischen Myositis vorausgehen oder nachfolgen [16]. Die Erkrankung geht meist mit einem deutlichen Erkrankungsgefühl einher.

## Juvenile systemische Sklerodermie (jSSc)

Die vorläufigen Klassifikationskriterien für die jSSc bilden das Spektrum möglicher klinischer Symptome recht gut ab. Neben sklerosierenden Hautveränderungen (siehe auch jLSc) finden sich Zeichen einer vaskulären Beteiligung, sowie ein Organbefall.

Unterschieden werden:

- Die diffuse Verlaufsform der jSSc – auch progressiv-systemische Sklerose genannt. Die Prognose ist ernst; lebensbedrohliche Verläufe häufig
- Limitierte Verlaufsformen der jSSc. In dieser Gruppe findet sich als Sonderform das sog. CREST-Syndrom (Kalzinose, Raynaud Phänomen, Ösophagusbefall, Sklerodaktylie, Teleangieektasien).

**Tabelle 2: Vorläufige Klassifikationskriterien der jSSc [61]**

| <b>Hauptkriterium (Pflicht): proximale Hautsklerose/-induration</b> |  |
|---|--|
| <b>Nebenkriterium (2 erforderlich)</b>                              |  |
| Haut  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerodaktylie</li> </ul>   |
| Periphere Gefäße  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raynaud Phänomen</li> <li>• Nagelfalzkapillaranomalien</li> <li>• Akrale Ulzerationen</li> </ul>                      |
| Gastrointestinaltrakt   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysphagie</li> <li>• Gastro-ösophageler Reflux</li> </ul>   |
| Herz  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arythmien</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> </ul>  |
| Niere   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renale Krise</li> <li>• Arterielle Hypertonie (neu aufgetreten)</li> </ul>  |
| Respirationstrakt   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmonale Fibrose (high-resolution CT)</li> <li>• Verminderte CO-Diffusion</li> <li>• Pulmonale Hypertonie</li> </ul> |
| Neurologie  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathien</li> <li>• Karpaltunnelsyndrom</li> </ul>  |
| Muskuloskelettaler Apparat  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthritis</li> <li>• Myositis</li> <li>• Tendinitis</li> </ul>  |
| Serologie   | Siehe Tabelle 2  |

## Juvenile lokalisierte Sklerodermie (jLSc)

Unter dem Begriff juvenile lokalisierte Sklerodermie (jLSc) wird eine heterogene Gruppe chronisch-entzündlicher Erkrankungen des Bindegewebes subsumiert, die durch eine Verdickung und Verhärtung der Haut gekennzeichnet sind. Je nach Subtyp und Lokalisation sind Dermis, hautnahe Strukturen wie Fettgewebe, Fascien, Muskulatur, Sehnenscheiden und Gelenke mitbeteiligt. Ein Befall innerer Organe wie bei der systemischen Sklerodermie tritt definitionsgemäß nicht auf. Ein Übergang in eine systemische Verlaufsform ist jedoch nicht ausgeschlossen. Bei 12% der Kinder mit Morphea findet sich eine positive Familienanamnese für rheumatische und Autoimmunerkrankungen. Die linearen Formen der jLSc verlaufen entlang der Blaschkolinien. Die Inzidenz der zirkumskripten Sklerodermie liegt bei etwa 2,7 pro 100.000 Einwohner. Frauen sind 2,6 - 6 mal häufiger betroffen als Männer.

Die Manifestationsformen der jLSc umfassen limitierte, generalisierte, lineare und tiefe Formen (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Klassifikation lokalisierter Formen der Sklerodermie [33]**

| Gruppe               | Subtyp                    | Häufigkeit nach [39] |
|----------------------|---------------------------|----------------------|
| Lineare Sklerodermie | • Linear                  | 64%                  |
|                      | • „en coup de sabre“      | 14%                  |
|                      | • Parry-Romberg-Syndrom   |                      |
|                      | • Gemischte Formen        |                      |
| Morphea              | • Plaquemorphea           | 27%                  |
|                      | • Generalisierte Morphea  | 7%                   |
| Tiefe Morpheaformen  |                           | Insg. 2%             |
|                      | • Pansklerotische Morphea |                      |
|                      | • Eosinophile Fasciitis   |                      |
|                      | • Subkutane Morphea       |                      |
|                      | • Morphea profunda        |                      |

## Juveniles Sjögren Syndrom (jSS)

Das Sjögren Syndrom ist bei jungen Erwachsenen eine seltene, jedoch oft zu spät erkannte Autoimmunopathie. Es manifestiert sich als primäres juveniles Sjögren Syndrom (jSS) oder im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen als sekundäres jSS. Differentialdiagnosen sind andere Formen der Parotitis, die bei Kindern und Jugendlichen häufiger vorkommen. Schwere systemische Verläufe eines jSS und selbst die Entwicklung von B-Zell-Lymphomen werden jedoch auch bei jungen Patienten beobachtet.

Das SS ist als chronische Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen definiert, kann neben den hauptsächlich betroffenen Speichel- und Tränendrüsen auch eine systemische Exokrinopathie (z.B. Lungen-, Urogenitalbefall) verursachen (siehe Tabelle 4). Die Erkrankung hat bei Erwachsenen eine Prävalenz zw. 0,1 – 3,6% und eine Inzidenz von ca. 4/100.000. Für das Kindesalter liegen keine gesicherten epidemiologischen Daten vor, die Erkrankung ist jedoch sehr viel seltener.

**Tabelle 4: Klinische Manifestationen des jSS**

|  |  |
|--|--|
| <b>Trockene Augen</b>  | Xerophthalmie, keratoconjunctivitis sicca                      |
| <b>Trockener Mund</b>  | Xerostomie   |
| <b>Schwellung der Parotis</b>  |  |
| <b>Extraglanduläre Manifestationen</b>   | Fatigue<br>Arthritis<br>Pupura<br>Raynaud Phänomen             |
| <b>Pulmonale Beteiligung</b>   | Interstitielle Lungenerkrankung<br>Erkrankung kleiner Atemwege |
| <b>Nierenbeteiligung</b>   | Nephritis<br>Renal tubuläre Azidose                            |
| <b>Neurologische Symptome</b>  | Periphere Neuropathie<br>ZNS-Beteiligung (sehr selten)         |
| <i>Patienten mit SS haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen, v.a. B -Lymphome</i> |  |

## Juvenile mixed connective tissue disease (MCTD), undifferenzierte

### Kollagenose

Es handelt sich um eine inhomogene Gruppe rheumatischer Systemerkrankungen mit Autoimmunpathogenese, die im Kindes- und Jugendalter selten auftreten und bei denen meist Autoantikörper nachgewiesen werden können. Gleichzeitiges oder sequentielles Auftreten von Hauptsymptomen mindestens zweier „klassischer Kollagenosen“, ohne dass die Klassifikationskriterien einer klassischen Kollagenose erfüllt sind, plus Nachweis eines spezifischen Autoantikörpers (außer Lupus-spezifische Antikörper wie Anti-dsDNS oder Anti-Sm). MCTD (Mixed Connective Tissue Disease): Klinisches Bild einer Mischkollagenose mit hohem U1-RNP-Antikörper Titer.

Hautveränderungen weisen oft als Erstes auf die Erkrankung hin. Dazu gehören Raynaud-Phänomen, Akrozyanose, Teleangiektasien, Erytheme und unterschiedliche Exantheme. Bei MCTD findet man häufig diffuse Hand- und Fingerschwellungen. Daneben können Arthralgien, Myalgien oder auch eine Arthritis bzw. Myositis auftreten. Eine Beteiligung innerer Organe ist möglich, engmaschiges Monitoring sollte bei Lunge, Niere und Gastrointestinaltrakt erfolgen, eine Herz- oder ZNS-Beteiligung ist selten möglich [45, 58].

### Zusammenfassung juvenile Kollagenosen

- erfordern sowohl bei der Diagnostik als auch der Therapieplanung besondere Erfahrung
- sind mit Ausnahme des jSLE sehr selten
- können:
  - vermeidbare exogene Ursachen haben (DIL)
  - einen vaskulitischen Verlauf (jSLE, jDM, jSSc, MCTD) nehmen
  - lebensbedrohliche Verläufe haben
  - dauerhafte Organschäden; insbesondere an Nieren, ZNS, Herz und Lunge verursachen
  - im Initialstadium durch atypische Verläufe die Diagnostik erschweren
  - durch Kontrakturen (jDM, jSSc, jLSc) und Verkalkungen (jDM) schwere dauerhafte Bewegungsstörungen verursachen
- stellen eine multidisziplinäre Herausforderung dar und erfordern die Miteinbeziehung entsprechender Spezialisten
- sollten immer in Zusammenarbeit mit einem kinderrheumatologischen Zentrum angegangen werden !

## Literatur:

1. Alexanderson, H., *Physical exercise as a treatment for adult and juvenile myositis*. J Intern Med, 2016. **280**(1): p. 75-96.
2. Bartunkova, J., A. Sediva, J. Vencovsky, et al., *Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria*. Clin Exp Rheumatol, 1999. **17**(3): p. 381-6.
3. Benveniste, O., W. Stenzel, and Y. Allenbach, *Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies*. Curr Opin Neurol, 2016. **29**(5): p. 662-73.
4. Bohan, A. and J.B. Peter, *Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts)*. N Engl J Med, 1975. **292**(8): p. 403-7.
5. Bohan, A. and J.B. Peter, *Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts)*. N Engl J Med, 1975. **292**(7): p. 344-7.
6. Cabrera, N., A. Duquesne, M. Desjonqueres, et al., *Tocilizumab in the treatment of mixed connective tissue disease and overlap syndrome in children*. RMD Open, 2016. **2**(2): p. e000271.
7. Calixto, O.J., J.S. Franco, and J.M. Anaya, *Lupus mimickers*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(8): p. 865-72.
8. Cardoso, F., *Movement disorders in childhood*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20 Suppl 1**: p. S13-6.
9. D'Amico, A. and E. Bertini, *Metabolic neuropathies and myopathies*. Handb Clin Neurol, 2013. **113**: p. 1437-55.
10. Dressler, F., M. Frosch, K. Monkemoller, et al., *Results of the German ESPED-recording of new patients with juvenile dermatomyositis (JDM)*. Klin Padiatr, 2011. **223**(5): p. 280-2.
11. Enders, F.B., B. Bader-Meunier, E. Baildam, et al., *Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis*. Ann Rheum Dis, 2016.
12. Enders, F.B., B. Bader-Meunier, E. Baildam, et al., *Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(2): p. 329-340.
13. Foeldvari, I., *Methotrexate in juvenile localized scleroderma: adding to the evidence*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(7): p. 1779-81.
14. Foeldvari, I., *Update on juvenile systemic sclerosis*. Curr Rheumatol Rep, 2015. **17**(3): p. 18.
15. Frosch, M. and F. Dressler, *S1-Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin: Juvenile Dermatomyositis*, in AWMF-Register Nr. 027/058 2013, AWMF: Germany.
16. Gerami, P., J.M. Schope, L. McDonald, et al., *A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies*. J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(4): p. 597-613.
17. Gitiaux, C., M. De Antonio, J. Aouizerate, et al., *Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(3): p. 470-9.
18. Groot, N., N. de Graeff, T. Avcin, et al., *European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(11): p. 1788-1796.
19. Groot, N., N. de Graeff, S.D. Marks, et al., *European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(12): p. 1965-1973.
20. Haas, J.P., *Sjögren Syndrom bei Kindern und Jugendlichen*. Akt. Rheumatol., 2018. **in press**.
21. Haas, J.P., F. Dressler, U. Schara, et al., *S1- Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Juvenile Dermatomyositis*. 2018, AWMF: AWMF Online.
22. Hackett, K.L., K.H. Deane, V. Strassheim, et al., *A systematic review of non-pharmacological interventions for primary Sjogren's syndrome*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(11): p. 2025-32.
23. Hetlevik, S.O., B. Flato, M. Rygg, et al., *Long-term outcome in juvenile-onset mixed connective tissue disease: a nationwide Norwegian study*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(1): p. 159-165.
24. Horneff, G., *[Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma]*. Z Rheumatol, 2014. **73**(5): p. 399.
25. Hugle, B., J.P. Haas, and S.M. Benseler, *Treatment preferences in juvenile idiopathic arthritis - a comparative analysis in two health care systems*. Pediatr Rheumatol Online J, 2013. **11**(1): p. 3.
26. Jesus, A.A., C.M. Jacob, C.A. Silva, et al., *Common variable immunodeficiency associated with hepatosplenic T-cell lymphoma mimicking juvenile systemic lupus erythematosus*. Clin Dev Immunol, 2011. **2011**: p. 428703.
27. Khanna, S. and A.M. Reed, *Immunopathogenesis of juvenile dermatomyositis*. Muscle Nerve, 2010. **41**(5): p. 581-92.
28. Klein-Gitelman, M. and J.C. Lane, *Systemic lupus erythematosus*, in *Textbook of pediatric rheumatology*, R. Petty, et al., Editors. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 285-317.
29. Knight, A., P. Weiss, K. Morales, et al., *Depression and anxiety and their association with healthcare utilization in pediatric lupus and mixed connective tissue disease patients: a cross-sectional study*. Pediatr Rheumatol Online J, 2014. **12**: p. 42.
30. Knight, A., P. Weiss, K. Morales, et al., *Identifying Differences in Risk Factors for Depression and Anxiety in Pediatric Chronic Disease: A Matched Cross-Sectional Study of Youth with Lupus/Mixed Connective Tissue Disease and Their Peers with Diabetes*. J Pediatr, 2015. **167**(6): p. 1397-403 e1.
31. Knight, A.M., M.E. Vickery, A.G. Fiks, et al., *Barriers and facilitators for mental healthcare in pediatric lupus and mixed connective tissue disease: a qualitative study of youth and parent perspectives*. Pediatr Rheumatol Online J, 2015. **13**: p. 52.
32. Knight, A.M., M.E. Vickery, E. Muscal, et al., *Identifying Targets for Improving Mental Healthcare of Adolescents with Systemic Lupus Erythematosus: Perspectives from Pediatric Rheumatology Clinicians in the United States and Canada*. J Rheumatol, 2016. **43**(6): p. 1136-45.
33. Laxer, R.M. and F. Zulian, *Localized scleroderma*. Curr Opin Rheumatol, 2006. **18**(6): p. 606-13.

34. Lazarevic, D., A. Pistorio, E. Palmisani, et al., *The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(5): p. 686-93.
35. Lythgoe, H., E. Baildam, M.W. Beresford, et al., *Tocilizumab as a potential therapeutic option for children with severe, refractory juvenile localized scleroderma*. Rheumatology (Oxford), 2017.
36. Meyer, A., N. Meyer, M. Schaeffer, et al., *Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(1): p. 50-63.
37. Mina, R., M.S. Klein-Gitelman, S. Nelson, et al., *Effects of obesity on health-related quality of life in juvenile-onset systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2015. **24**(2): p. 191-7.
38. Mosca, M., C. Tani, S. Vagnani, et al., *The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases*. J Autoimmun, 2014. **48-49**: p. 50-2.
39. Murray, K.J. and R.M. Laxer, *Scleroderma in children and adolescents*. Rheum Dis Clin North Am, 2002. **28**(3): p. 603-24.
40. Omori, C.H., C.A. Silva, A.M. Sallum, et al., *Exercise training in juvenile dermatomyositis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(8): p. 1186-94.
41. Pinto, A.J., H. Roschel, F.B. Benatti, et al., *Poor agreement of objectively measured and self-reported physical activity in juvenile dermatomyositis and juvenile systemic lupus erythematosus*. Clin Rheumatol, 2016. **35**(6): p. 1507-14.
42. Pinto, A.J., M. Yazigi Solis, A.L. de Sa Pinto, et al., *Physical (in)activity and its influence on disease-related features, physical capacity, and health-related quality of life in a cohort of chronic juvenile dermatomyositis patients*. Semin Arthritis Rheum, 2016. **46**(1): p. 64-70.
43. Prado, D.M., B. Gualano, A.L. Pinto, et al., *Exercise in a child with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome*. Med Sci Sports Exerc, 2011. **43**(12): p. 2221-3.
44. Preusse, C., Y. Allenbach, O. Hoffmann, et al., *Differential roles of hypoxia and innate immunity in juvenile and adult dermatomyositis*. Acta Neuropathol Commun, 2016. **4**(1): p. 45.
45. R., H., H. Michels, and J.P. Haas, *S1- Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin: Mischkollagenosen*. 2013, AWMF: AWMF online.
46. Ravelli, A., L. Trail, C. Ferrari, et al., *Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(1): p. 63-72.
47. Rider, L.G., N. Ruperto, A. Pistorio, et al., *2016 ACR-EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria-methodological aspects*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(11): p. 1884-1893.
48. Robinson, A.B., M.F. Hoeltzel, D.M. Wahezi, et al., *Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(3): p. 404-10.
49. Sag, E., A. Tartaglione, E.D. Batu, et al., *Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study*. Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(3): p. 440-4.
50. Sanner, H., E. Kirkhus, E. Merckoll, et al., *Long-term muscular outcome and predisposing and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: A case-control study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(8): p. 1103-11.
51. Sanner, H., I. Sjaastad, and B. Flato, *Disease activity and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a long-term follow-up study applying the Paediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for inactive disease and the myositis disease activity assessment tool*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(9): p. 1578-85.
52. Schmeding, A. and M. Schneider, *Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2013. **27**(3): p. 363-75.
53. Schmeling, H., S. Stephens, C. Goia, et al., *Nailfold capillary density is importantly associated over time with muscle and skin disease activity in juvenile dermatomyositis*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(5): p. 885-93.
54. Seror, R., E. Theander, J.G. Brun, et al., *Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI)*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(5): p. 859-66.
55. Shiboski, C.H., S.C. Shiboski, R. Seror, et al., *2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(1): p. 9-16.
56. Soliotis, F., C.P. Mavragani, S.C. Plastiras, et al., *IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective*. Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(5): p. 724-7.
57. Stringer, E., D. Singh-Grewal, and B.M. Feldman, *Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(11): p. 3585-92.
58. Swart, J.F. and N.M. Wulffraat, *Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood*. Isr Med Assoc J, 2008. **10**(8-9): p. 650-2.
59. Tenbrock, K. and G. Horneff, *Systemischer Lupus Erythematoses*, in *S1-Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin*. 2013, AWMF: AWMF-Online. p. 1-8.
60. Yokogawa, N., S.M. Lieberman, D.D. Sherry, et al., *Features of childhood Sjogren's syndrome in comparison to adult Sjogren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria*. Clin Exp Rheumatol, 2016. **34**(2): p. 343-51.
61. Zulian, F., P. Woo, B.H. Athreya, et al., *The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(2): p. 203-12.
62. Zulian, F., G. Cuffaro, and F. Sperotto, *Scleroderma in children: an update*. Curr Opin Rheumatol, 2013. **25**(5): p. 643-50.
63. Zulian, F., M. Balzarin, and C. Biolo, *Recent advances in the management of juvenile systemic sclerosis*. Expert Rev Clin Immunol, 2017. **13**(4): p. 361-369.