

Ein Mädchen mit juveniler idiopathischer Arthritis verliert an Gewicht – steckt da mehr dahinter?

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters und kann – insbesondere bei nicht ausreichend kontrollierter Aktivität – mit einer Beeinträchtigung von Wachstum und Gewicht einhergehen. Dennoch sollte auch an andere Ursachen gedacht werden, falls Längen- und/oder Gewichtsentwicklung Auffälligkeiten zeigen und zum sonstigen klinischen Befund, wie der Krankheitsaktivität der JIA, nicht passen.

Kasuistik

Anamnese und klinische Untersuchung

Im Folgenden wird der Fall eines Mädchens vorgestellt, welches im Alter von 2 ½ Jahren mit einer Bewegungseinschränkung des linken Kniegelenks auffiel. Das Kind wurde zunächst kinderorthopädisch vorgestellt: Klinisch fanden sich eine Schwellung des linken Kniegelenkes, eine schmerzhafte Bewegungseinschränkung mit einem Streckdefizit von 5 Grad sowie eine diskrete Quadrizepsatrophie. Das angefertigte Röntgenbild zeigte keinerlei Auffälligkeiten. Eine MRT in Sedierung gelang nicht, da es zu Bewegungsartefakten kam. In der diagnostischen Arthroskopie zeigte sich eine hypertrophe Synovialitis, im histologischen Befund wurde eine unspezifische Entzündung beschrieben. Daraufhin wurde das Mädchen in unsere kinderreumatologische Sprechstunde überwiesen. In der Anamnese gab der Vater ein humpelndes Gangbild sowie eine Morgensteifigkeit von ca. 30 Minuten an. Bei der klinischen Untersuchung war das linke Kniegelenk geschwollen und überwärmt, es bestand ein Streckdefizit von 20°, die Beugung betrug maximal 90°; der übrige pädiatrisch-interne Status waren unauffällig; das Körpergewicht lag bei 12,0 kg, die Körperlänge bei 89,5 cm.

Laborchemische Untersuchung

Laborchemisch zeigten sich keine systemischen Entzündungszeichen; Serumionogramm, Leber- und Nierenwerte sowie Differenzial-Blutbild waren unauffällig. Bei normalen Erythrozytenzahlen von

5,5/pl war der Hämoglobin-Wert etwas erniedrigt (10,3 g/dl, Norm 10,8–14,3 g/dl) bei auffällig hypochrom-mikrozytären Indizes (MCV 58 fl [Referenz-Bereich 68–84 fl], MCH 18,9 pg [Referenz-Bereich 23–29 pg]), das Ferritin lag mit 80 µg/l im Normbereich (20–200 µg/l) ebenso wie IgG, IgM und IgA. In der Autoimmunodiagnostik fand sich ein ANA-Titer von 1:160 mit dicht feingranulärem nukleolärem Fluoreszenzmuster, der Rheumafaktor war negativ, das HLA-B27-Antigen positiv.

Mittels Ultraschall wurde nicht nur im linken, sondern auch im rechten Kniegelenk eine Aufweitung des Recessus suprapatellaris durch echoarme Flüssigkeit nachgewiesen; links auch mit Synovialisproliferationen.

Diagnose, Therapie und Verlauf

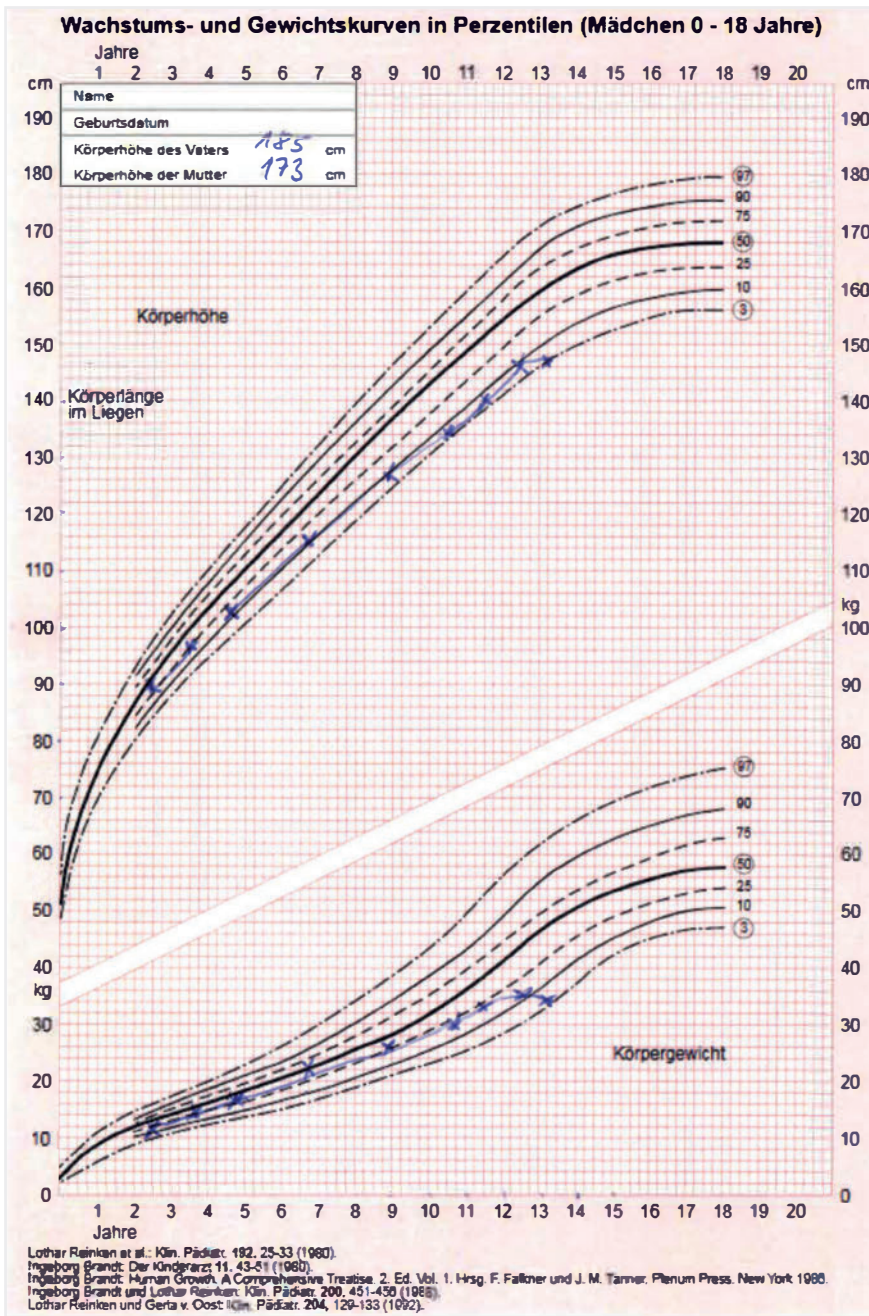
Es wurde die Diagnose einer juvenilen idiopathischen Arthritis mit oligoartikulärem Gelenkbefall gestellt und zunächst mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR; Ibuprofen, dann Indometacin) behandelt. Bei unzureichender klinischer Besserung wurden Punktionen beider Kniegelenke mit intraartikulärer Injektion von Triamcinolonhexacetonid durchgeführt. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine vollständige Befundnormalisierung rechts, links persistierten die Synovialisproliferationen sowie ein geringer Erguss. Auch nach einer niedrig-dosierten kurzzeitigen systemischen Glukokortikoid-Therapie und physiotherapeutischen Behandlungen persistierten Morgensteifigkeit sowie Streck- als auch Beugedefizit im linken Kniegelenk.

Eine zunehmende Muskelatrophie und Wachstumsstörung des linken Beins mit resultierender Beinlängendifferenz führten dann zu dem Entschluss im Alter von 3 7/12 Jahren eine Basistherapie mit Methotrexat (MTX) zu beginnen. Die Gabe von NSAR wurde ein halbes Jahr später beendet. Unter dieser Therapie zeigte sich eine gute Kontrolle der Entzündungsaktivität im linken Kniegelenk mit im Verlauf ca. eines Jahres vollständiger Rückbildung von Erguss, Synovialisproliferationen, Bewegungseinschränkung und Beinlängendifferenz. Die augenärztlichen Kontrolluntersuchungen

ergaben keinen Hinweis auf eine anteriore Uveitis.

Im Alter von 6 ½ Jahren flammte kurzzeitig die Entzündung im linken Kniegelenk wieder etwas auf, vorübergehend wurden erneut zusätzlich NSAR verordnet. Im weiteren Verlauf wurde bei inaktiver Erkrankung das MTX zunächst reduziert und schließlich im Alter von 8 10/12 Jahren abgesetzt. Vier Monate später kam es dann zu einem Rezidiv der Grunderkrankung mit Arthritiden im linken Hüft-, rechten Knie- sowie rechten Kiefergelenk, sodass erneut eine Basistherapie mit MTX eingeleitet wurde, zusätzlich erhielt die Patientin NSAR und Physiotherapie. In den Laborkontrollen fanden sich weiterhin deutlich hypochrom-mikrozytäre Erythrozyten bei grenzwertig niedrigen Hämoglobin-Werten bei unauffälligem weißen Blutbild, negativen Entzündungszeichen sowie normwertigen Eisenstoffwechsel-Parametern. Diese Konstellation führte zur Durchführung einer Hämoglobin-Elektrophorese, die die Diagnose einer heterozygoten Alpha-Thalassämie (Alpha-Thalassämia minima) ergab, welche auch mittels genetischer Untersuchung verifiziert werden konnte.

Unter der MTX-Therapie wurde rasch erneut eine inaktive Erkrankung erreicht. Bei zunehmender subjektiver MTX-Intoleranz und andauernder Beschwerdefreiheit wurde MTX im Alter von knapp 12 Jahren wiederum abgesetzt. Bei den folgenden Routinekontrolluntersuchungen in der kinderreumatologischen Sprechstunde fielen im Verlauf ein vermindertes Längenwachstum sowie eine Gewichtsabnahme auf (**► Abb. 1**), weiterhin zeigte das Mädchen noch keine Pubertätsentwicklung. Sowohl die rheumatologischen Untersuchungen als auch die allgemein-pädiatrische Anamnese waren zu dieser Zeit stets unauffällig. Es bestanden keine vermehrten Infekte, weder Bauchschmerzen noch Stuhlauffälligkeiten. In der Labordiagnostik im Alter von 13 Jahren fanden sich Transglutaminase (TG)-AK (TG-IgA 189 U/ml [Ref. < 10 U/l]), TG-IgG 101 U/ml [Ref. < 10 U/l]) sowie Endomysium-IgA-Antikörper. Die Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper zu diesem



► **Abb. 1** Vermindertes Längenwachstum und Gewichtsabnahme bei einem Mädchen mit juveniler idiopathischer Arthritis und einer zusätzlichen Zöliakie. (Quelle: Reinken und van Ost 1992)

Zeitpunkt war negativ; TSH, Trijodthyronin sowie Thyroxin waren im Normbereich.

Diskussion

Die Ursachen für ein verzögertes Wachstum, eine Gewichtsabnahme oder einen späten Eintritt in die Pubertät sind vielfältig. Eine chronisch-entzündliche Erkrankung, wie die JIA, kann bei über einen längeren Zeitraum persistierender Entzündungsaktivität zu einer Beeinträchtigung

von Wachstum und Entwicklung führen. Andererseits sind weitere Autoimmunerkrankungen, z. B. eine Zöliakie, in Betracht zu ziehen. Es ist bekannt, dass die Empfänglichkeit für Autoimmunerkrankungen einen genetischen Hintergrund hat – gemeinsame sogenannte Suszeptibilitätsloci konnten in genomweiten Untersuchungen bei unterschiedlichen autoimmunologischen Krankheitsbildern nachgewiesen werden [1–3]. Daher ist das Risiko, eine

weitere Autoimmunerkrankung zu entwickeln, bei Patienten mit JIA größer als bei Gesunden.

Bei der Zöliakie unterscheidet man das sogenannte „klassische“ Krankheitsbild mit Durchfällen, distendiertem Abdomen und Malabsorptionsfolgen von den nicht klassischen Manifestationen, wie neurologische Symptome, Leberveränderungen mit Transaminasenerhöhungen, Anämie, Wachstumsretardierung, verzögerte Pubertätsentwicklung, aber auch Gelenksbeschwerden (zusammengefasst in [4]). Nicht alle diese klinischen Ausprägungen lassen sich als Folge der autoimmun vermittelten Enteropathie mit resultierender Atrophie der Darmschleimhaut und konsekutiver Malabsorption von Nährstoffen erklären. Mögliche pathophysiologische Zusammenhänge sind z. B. erhöhte Interleukin-Spiegel und Aktivierung von Immunzellen als Folgen der chronischen Entzündungsreaktion im Darm. Offenbar finden aber auch selbstständige autoimmune Prozesse in anderen Organen bzw. Geweben als dem Darm statt; so hat man z. B. TG-Antikörper gefunden, die mit Strukturen des Kleinhirns interagieren, oder auch Ablagerungen von TG-Antikörpern in der Leber von Zöliakie-Patienten. Sogar eine Interaktion mit den Follikeln der Schilddrüse ist beschrieben worden, die möglicherweise unabhängig von der Ausbildung spezifischer anti-Thyreoglobulin-Ak oder anti-Thyreoperoxidase-AK zu einer Schilddrüsenfunktionsstörung führt [5].

Aus dem klinischen Verlauf, der Wachstums- und Gewichtsentwicklung lässt sich ableiten, dass unsere Patientin zuerst an einer JIA erkrankte und dann sekundär – als autoimmunologische Zweiterkrankung – eine Zöliakie entwickelte. Die Schilddrüsen (SD)-Parameter sowie die spezifischen SD-Autoantikörper wurden untersucht, da erstens das Risiko für eine Autoimmunthyreoiditis bei bereits bestehender Autoimmunerkrankung erhöht ist und zweitens die Schilddrüsenfunktion bei Vorliegen einer Wachstumsverzögerung untersucht werden sollte. Die Arthritis war über einen langen Zeitraum vor Diagnosestellung der Zöliakie inaktiv, die Medikation abgesetzt, sodass die JIA nicht als ursächlich für das verminderte Längenwachstum und den Gewichtsrückgang angesehen werden

konnte. Auch wenn sie keine „klassischen“ Beschwerden wie Meteorismus und Diarrhöen angab, ist die Patientin aufgrund ihrer verzögerten somatischen Entwicklung als symptomatisch hinsichtlich einer Zöliakie einzuordnen.

Die ESPGHAN gibt in ihrer klinischen Leitlinie Empfehlungen, bei welchen Patienten eine Diagnostik bezüglich Zöliakie durchgeführt werden sollte [6]. In der Gruppe 1 werden Kinder und Jugendliche mit folgenden Auffälligkeiten zusammengefasst: chronische oder intermittierende Diarrhöen, Gewichtsverlust, beeinträchtigt Wachstum oder eine verzögerte Pubertätsentwicklung, Amenorrhö, Eisenmangelanämie, Übelkeit oder Erbrechen, chronische Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe oder abdominelle Distension, chronische Verstopfung, chronische Müdigkeit, wiederkehrende orale Aphthen, Dermatitis-herpetiformis-artiger Ausschlag, Hinweise auf eine Osteoporose/Osteopenie, z. B. bei Fraktur nach inadäquatem Trauma sowie abnorme Leberwerte. Bei derartigen Symptomen/Befunden sollte entsprechend der Leitlinie ein Test auf anti-Transglutaminase-IgA-AK (Voraussetzung: kein IgA-Mangel, ansonsten sollen anti-TG-IgG bestimmt werden) erfolgen. Ist dieser positiv, sollte zunächst ein 2. Test auf Zöliakie-typische Antikörper folgen, in der Regel auf anti-Endomysium-Antikörper (EMA). Ist dieser ebenfalls positiv, sollte die Diagnose einer Zöliakie durch die histologische Untersuchung einer duodenalen Biopsie bestätigt werden. Auf diese kann nach der zitierten Leitlinie verzichtet werden, wenn der anti-TG-AK-Serumwert mehr als 10fach über dem Grenzwert liegt – so wie im Fall der vorgestellten Patientin mit anti-TG-AK von 189 U/ml bei einem Referenzbereich < 10 U/ml.

Zusätzlich kann eine HLA-Typisierung hilfreich sein: Vorliegen von HLA-DQ2 und -DQ8 stützt die Diagnose einer Zöliakie, während kein Nachweis dieser HLA-Allele die Diagnose unwahrscheinlich macht und daher andere Differenzialdiagnosen für die entsprechende Klinik in Betracht gezogen werden sollten. Hier, sowie in den Fällen, bei denen die Zöliakie-typischen Antikörper (anti-TG-AK, EMA, Antikörper gegen deamidierte Gliadin-Peptide [anti-GDP]) in geringerer Menge vorliegen, ist die Biopsie der Duodenalschleimhaut mit histolo-

► **Tab. 1** Studien zur Häufigkeit einer Zöliakie bei Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis; nach [7–12]

Studien mit Patienten mit JIA	Zusätzlich Diagnose Zöliakie (bestätigt durch Biopsie)
Lepore 1996, n = 119	2,5 %
George 1996, n = 62	1,5 %
Stagi 2005, n = 151	6,7 % (Kontrollgruppe 0,6 %)
Alpigiani 2008, n = 107	2,8 % (nach einem FU von 5,5 Jahren [Median])
Pohjankoski 2010, n = 417	0,7 %
Robazzi 2013, n = 53	2 %

gischer Aufarbeitung die zielführende Methode.

Es gibt ein paar Arbeiten, die das Auftreten einer Zöliakie bei Patienten mit JIA und umgekehrt beschrieben haben (► **Tab. 1**). Diese unterscheiden sich hinsichtlich mehrerer Parameter, wie z. B. Patientenzahl, Krankheitsdauer, Follow-up der Patienten, sodass es nicht erstaunt, dass recht unterschiedliche Prävalenzen der Zöliakie in den JIA-Kollektiven beschrieben werden. Einige Patienten mit JIA und Zöliakie wiesen zudem noch eine Autoimmunthyreoiditis auf. So wurde in der Studie von Stagi et al. [9] bei 11,9 % eine solche bei JIA-Patienten diagnostiziert (Vorliegen von SD-Autoantikörpern und erhöhten TSH-Werten und/oder typischer Hypoechogenität in der Sonografie der Schilddrüse), in der Kontrollgruppe dagegen nur bei 1,2 %. Ein ähnliches Ergebnis beschrieben auch Robazzi et al. [12] in einer Untersuchung von 53 JIA-Patienten, von denen 11 % auch eine Autoimmunthyreoiditis hatten, während in der Kontrollgruppe keiner diese Diagnose bekam.

Die Prävalenz der Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde im Rahmen der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS) untersucht und mit ca. 0,9 % ermittelt [13].

Aufgrund des höheren Risikos für weitere Autoimmunerkrankungen stellt sich für Patienten mit einer JIA oder anderen Autoimmunerkrankung die Frage des Screenings auf weitere, möglicherweise asymptomatische Autoimmunerkrankungen, wie eine Zöliakie. Die ESPGHAN empfiehlt in ihrer Leitlinie eine Testung auf Zöliakie-spezifische

Antikörper bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen, die aufgrund der nachfolgend aufgeführten Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Zöliakie haben (Gruppe 2, in Klammern jeweils die Prävalenz von Zöliakie bei dieser Erkrankung, zusammengefasst in [12]):

- Diabetes mellitus Typ 1 (4,5–13,5 %),
- Down-Syndrom (3,0–13,0 %),
- Autoimmunthyreoiditis (1,3–6,2 %),
- Turner-Syndrom (9,4–12,5 %),
- Williams-Beuren-Syndrom (4,2 %),
- selektiver IgA-Mangel, Autoimmunhepatitis;
- außerdem, falls Verwandte ersten Grades unter Zöliakie leiden (3,1–8,9 %).

Hier sollte zunächst eine Untersuchung auf das Vorliegen von HLA-DQ2 und -DQ8 erfolgen, da bei negativem Befund die Diagnose Zöliakie unwahrscheinlich ist und auch keine Bestimmung spezifischer Antikörper mehr erfolgen sollte. Bei positivem Ergebnis sollte sich die Untersuchung auf anti-TG-AK anschließen, welche bei wiederum positivem Befund von der Untersuchung auf EMA als Bestätigungstest gefolgt sein sollte. Wegen der weitreichenden Konsequenzen der Diagnose Zöliakie mit lebenslanger (!) und nicht immer ganz einfach umzusetzender Diät empfiehlt die ESPGHAN zur Diagnosesicherung bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen der Gruppe 2 die duodenale Biopsie mit histologischem Nachweis einer Enteropathie.

Aus den hier vorgestellten Arbeiten geht hervor, dass die juvenile idiopathische Arthritis zwar ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Zöliakie mit sich bringt, die angegebenen Prävalenzraten aber meistens unter denen für die oben aufgeführten „Risikoerkrankungen“ liegen (mean

2,7 %); sicherlich deshalb wird die JIA in der ESPGHAN-Leitlinie auch nicht aufgeführt. Daher erscheint ein generelles Screening von JIA-Patienten auf Zöliakie zum jetzigen Zeitpunkt nicht angezeigt; möglicherweise werden neue Erkenntnisse zu molekular-genetischen und immunologischen Zusammenhängen diese Einschätzung revidieren.

Interessenkonflikt

CS: keine
KM: Vortragshonorare von AbbVie, Biermann, Chugai, Medac, Roche

Einhaltung ethischer Richtlinien

Das Einverständnis der Mutter der Patientin zur Veröffentlichung der Kasuistik liegt vor.

Autorinnen

Claudia Sengler, Kirsten Minden
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
Berlin, Programmbereich Epidemiologie

Korrespondenzadresse

Dr. Claudia Sengler
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
Berlin
Ein Institut der Leibnizgemeinschaft
Programmbereich Epidemiologie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
sengler@drfz.de

Literatur

- [1] Viken MK, Amundsen SS, Kvien TK et al. Association analysis of the 1858 C>T polymorphism in the PTPN22 gene in juvenile idiopathic arthritis and other autoimmune diseases. *Genes Immun* 2005; 6(3): 271–273
- [2] Li Y, Cheng H, Zuo XB et al. Association analyses identifying two common susceptibility loci shared by psoriasis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population. *J Med Genet* 2013; 50(12): 812–818. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101787. Epub 2013 Sep 26
- [3] Kara S, Pirela-Morillo GA, Gilliam CT, Wilson GD. Identification of novel susceptibility genes associated with seven autoimmune disorders using whole genome molecular interaction networks. *J Autoimmun* 2019; 97: 48–58
- [4] Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients* 2018; 10(8)
- [5] Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid* 2008; 18(11): 1171–1178
- [6] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136–160
- [7] Lepore L, Martellosi S, Pennesi M et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 1996; 129(2): 311–313
- [8] George EK, Hertzberger-ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW et al. Juvenile chronic arthritis and coeliac disease in The Netherlands. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(5): 571–575
- [9] Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(4): 517–520
- [10] Alpigiani MG, Haupt R, Parodi S et al. Coeliac disease in 108 patients with juvenile idiopathic arthritis: a 13-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(1): 162
- [11] Pohjankoski H, Kautiainen H, Kotaniemi K et al. Autoimmune diseases in children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(5): 435–436
- [12] Robazzi TC, Adan LF, Pimentel K et al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(2): 310–317
- [13] Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH et al. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(33–34): 553–560

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0868-5900>
arthritis + rheuma 2019; 39: 126–129
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0176-5167