

Lungenbeteiligung bei der systemischen juvenilen Arthritis

Eine neue Entität?

Lung involvement in systemic juvenile arthritis

A new entity?

Autorin/Autor

Elisabeth Rolfes¹, Tilmann Kallinich^{1,2}

Institute

- 1 Charité Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin und Sozialpädiatrisches Zentrum
- 2 Deutsches Rheumaforschungszentrum, ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft und Berliner Institut of Health

Schlüsselwörter

sJIA, Morbus Still, interstitielle Lungenerkrankung, pulmonale Alveolarproteinose (PAP), Biologika, IL-1-Blocker, IL-6-Blocker

Keywords

sJIA, Morbus Still, interstitial lung disease, pulmonary alveolar proteinosis, biologics, IL 1 antagonist, IL 6 antagonist

Bibliografie

arthritis + rheuma 2021; 41: 208–213

DOI 10.1055/a-1383-1355

ISSN 0176-5167

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Tilmann Kallinich
Charité Universitätsmedizin Berlin
Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie,
Immunologie und Intensivmedizin
und Sozialpädiatrisches Zentrum
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Deutschland
Tilmann.kallinich@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Im letzten Jahrzehnt ist es zu einer stetigen Zunahme von sJIA-Patienten gekommen, die sich mit einer oft schwerwiegenden pulmonalen Erkrankung präsentieren, die Ähnlichkeiten mit einer pulmonalen Alveolarproteinose (PAP) aufweist. Inzwischen ist dies als eine neue Entität anerkannt und wird als „sJIA Lung Disease“ (sJIA-LD) bezeichnet. Typische klinische Kriterien sind initial oft subtile respiratorische Zeichen, Hypoxie und Hautausschlag. Ein häufiges sehr eindrückliches erstes Zeichen sind Trommelschlegelfinger mit digitalen Erythemen. Risikofaktoren für das Auftreten einer sJIA-LD scheinen junges Alter bei sJIA-Diagnose zu sein sowie ein oder mehrere Makrophagen-Aktivierungssyndrome in der Vorgeschichte, hohe Interleukin-18-Spiegel im Serum und eine Unverträglichkeit gegenüber Biologika (IL-1- oder IL-6-Blocker). Die Mortalität variiert stark zwischen den einzelnen Fallsammlungen, in der größten Kohorte ist sie mit 36% hoch [1].

ABSTRACT

Over the last decade there has been a steady increase of sJIA patients presenting with a pulmonary disease that has similarities to pulmonary alveolar proteinosis (PAP). This disease is now widely recognized as a new entity and is called sJIA Lung Disease (sJIA LD). Typical clinical criteria are initially rather subtle respiratory signs, hypoxia and rash. An unusual and impressive first sign is clubbing, often with digital erythema. Risk factors for sJIA-LD seem to be young age at sJIA diagnosis, one or more episodes of macrophage-activation syndrome (MAS), high interleukin 18-levels and adverse reactions to biologics (IL 6 or IL 1 antagonists). The mortality rates vary dramatically between the reports, the largest cohort reports a high mortality of 36% [1].

Die sJIA ist eine seltene autoinflammatorische Erkrankung mit Fieberschüben und Arthritis, begleitet von flüchtigem lachsfarbenem Hautausschlag, Hepato-/Splenomegalie, Lymphadenopathie, Serositis [2]. Um den regelmäßig auftretenden Fällen ohne Arthritis Rechnung zu tragen, sind auch in diesem Artikel die Patienten mit wahrscheinlicher/inkompletter JIA eingeschlossen. Die Erkrankung

macht in Nordamerika und Europa ca. 5–15% aller JIA-Fälle aus und hat eine Inzidenz von 0,4–0,9 pro 100 000 [3, 4]. Eine lebensgefährliche Komplikation ist das Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS), welches durch ein anhaltendes Fieber, eine Panzytopenie, eine Koagulopathie und der Dysfunktion weiterer Organe charakterisiert ist. In bis zu 1/3 der Fälle sind dabei die Lungen betroffen [5].

Hierbei werden Pleuraergüsse, respiratorische Insuffizienzen, Pneumonien, interstitielle Infiltrate, Pleuritiden, pulmonale Hämorrhagie und akute Atemnotsyndrome (ARDS) beobachtet. Das MAS tritt bei circa 5–15 % aller Fälle mit einer sJIA auf; die Mortalität dieser Komplikation liegt zwischen 8 % und 30 % [5–7].

Seit langem ist bekannt, dass eine Lungenbeteiligung bei der sJIA auch ohne Vorliegen der Komplikation eines MAS gelegentlich in Form einer Pleuritis und/oder eines Pleuraergusses auftritt. Bis vor gut 10 Jahren fand man in der Literatur darüber hinaus nur vereinzelte Fallberichte von sJIA-Patienten mit weiteren pulmonalen Komplikationen. So wurden Fälle mit einer pulmonalen arteriellen Hypertension (PAH), einer pulmonalen Alveolarproteinose (PAP) oder einer interstitiellen Lungenerkrankung („interstitial lung disease“, ILD) beschrieben. Es ist auch einem internationalen Listenserver zu verdanken, dass vor gut 10 Jahren die Aufmerksamkeit mehr und mehr auf eine pulmonale Beteiligung bei der sJIA gelenkt wurde, da in diesem Forum vermehrt Fallberichte mit unterschiedlicher Lungenbeteiligung diskutiert wurden.

PULMONALE ALVEOLARPROTEINOSE

Bei der pulmonalen Alveolarproteinose kommt es zu einer alveolären Akkumulation von PAS-positivem, granulärem, eosinophilem Material in den Alveolen. Die Sekretion des Surfactants durch Typ-2-Pneumozyten und dessen Beseitigung durch Alveolarmakrophagen, welche entscheidend durch das Zytokin GM-CSF reguliert wird, stellt einen wesentlichen Mechanismus der Surfactant-Homöostase dar. Störungen in diesem System (z. B. Defizienz des GM-CSF-Rezeptor-, [Auto-] Antikörper gegen GM-CSF, Defizienz der Surfactant-Protein-B und -C, Störungen des Lipidtransports der Typ-II-Pneumozyten) führen zum Bild einer pulmonalen Alveolarproteinose. Ein typisches radiologisches Zeichen stellen irreguläre fleckig verteilte und später konfluierende Verdichtungen als Zeichen des Kopfsteinpflasters (Crazy-Paving-pattern) dar.

EXOGENE LIPOIDPNEUMONIE

Bei der exogenen Lipoidpneumonie (ELP) kommt es durch Inhalation oder Aspiration von ölhaltigen Substanzen zu bronchoalveolaren Entzündungsreaktionen, die initial von Neutrophilen und später von Granulozyten unterhalten werden. Im Verlauf entwickeln sich Fremdkörpergranulome mit Riesenzellen und einer Fibrose. Der klinische Verlauf ist meist schleichend. In der Computertomografie zeigen sich Zeichen einer Milchglasverschattung, septale Verdickungen, Konsolidierungen und Pflastersteinreliefs (Crazy-Paving-Pattern).

Diese Beobachtungen veranlasste eine internationale Gruppe pädiatrischer Rheumatologen, retrospektiv Fälle einer Lungenbeteiligung bei sJIA zu erfassen; diese Daten wurden 2013 publiziert. Hierbei zeigte sich, dass von 25 Fällen 64 % an einer PAH, 20 % an einer PAP und 25 % an einer ILD litten. Mehr als die Hälfte (68 %) dieser Kohorte verstarb an den Folgen der pulmonalen Beteiligung [8]. Auch der Vergleich mit einer großen Gruppe weiterer sJIA-Patienten



► **Abb. 1** Trommelschlegelfinger als frühes Zeichen bei sJIA-LD: Arthritis und Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel bei einem 13-jährigen Mädchen mit einer sJIA.

ohne eine Lungenbeteiligung veranlasste die Autoren zu spekulieren, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen den ungewöhnlichen Lungenerkrankungen und der Exposition zu Biologika sowie einer hohen inflammatorischen Krankheitsaktivität existiert.

Inzwischen geht man trotz bestehender Überlappungen zu anderen interstitiellen Lungenerkrankungen davon aus, dass die Lungenbeteiligung bei der sJIA eine eigenständige Entität darstellt. Demzufolge wurde der Begriff der „sJIA-Lung Disease“ (sJIA-LD) vorgeschlagen. Nach der Fallserie von Kimura et al. [8] sind 2 weitere relevante Studien erschienen: Saper et al. [1] arbeiteten in einer retrospektiven Multizenter-Studie über 60 Fälle mit sJIA-LD auf und Schulert et al. [9] führten eine prospektive Kohortenstudie durch, in der von 2010 bis 2018 18 Kinder eingeschlossen wurden. In beiden Studien gibt es eine gematchte Vergleichskohorte aus sJIA-Patienten ohne Lungenerkrankung.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Erkenntnisse aus diesen Studien zusammenzufassen und damit erste Erfahrungen zum klinischen und histologischen Bild sowie den möglichen Pathomechanismen zu illustrieren.

Klinische Charakteristika

Die Kinder präsentierten sich häufig mit auf den ersten Blick subtilen klinischen Zeichen, die im Gegensatz zu den ausgeprägten Befunden im CT standen. In der Kohorte von Schulert lag bei den meisten Kindern initial nur eine milde Tachypnoe vor [9]. Saper et al. beschrieben jedoch in der Gesamtkohorte bei 43 % bereits eine Hypoxie bei Erstdiagnose [1]. Ungewöhnlicherweise traten Trommelschlegelfinger bei 61 % bzw. 78 % der Kinder als erstes Zeichen auf, oft in Verbindung mit digitalen Erythemen [1, 9] (► **Abb. 1**). Darüber hinaus hatten über 50 % einen für sJIA atypischen, juckenden nicht flüchtigen Hautausschlag, 30 % eine pulmonale Hypertonie, 16 % starke Bauchschmerzen und bei 38 % der Kinder hatte es eine anaphylaktische Reaktion auf Tocilizumab in der Vorgeschichte gegeben [1]. Im Vergleich dazu wurden in der Zulassungsstudie von Tocilizumab bei sJIA in nur 0,9 % der Fälle eine anaphylaktische Reaktion registriert [10].

► **Tab. 1** Klinische Charakteristika assoziiert mit sJIA-LD nach Saper et al. [1].

Klinische Charakteristika	Prozent [%]
Atypische klinische Zeichen assoziiert mit LD (Auftreten 1 Monat – 6 Monate vor sJIA-LD Diagnose)	
Trommelschlegelfinger	61 %
Nicht flüchtiger atypischer Hautausschlag	56 %
Signifikante Lymphopenie (<60 % der Altersnorm)	42 %
Reaktion auf Tocilizumab (SAE Grad 3)	38 %
Eosinophilie (bis zu einem Jahr vor LD oder nach LD)	37 %
Digitale Erytheme	34 %
Unerklärliche Bauchschmerzen	16 %
Klinische Zeichen bei Diagnose der sJIA-LD	
Stark erhöhtes Ferritin (bis zu 1000 ng/ml 7 Tage vor/nach LD-Diagnosestellung)	55 %
Prädominant neutrophile BAL (≥40 % Neutrophile)	47 %
Husten	43 %
Hypoxie	43 %
Signifikante Lymphopenie (<60 % der Altersnorm)	39 %
Tachypnoe	38 %
MAS	38 %
Virus- oder Pilzinfektion (falls mindestens 1 Pathogen identifiziert)	34 %
Abnormaler Auskultationsbefund	30 %
Pulmonale Hypertension	30 %
Zeitgleicher Beginn sJIA/sJIA-LD	10 %
Prädominant lymphozytäre BAL (≥40 % Lymphozyten)	6 %
Klinische Zeichen während sJIA-LD	
MAS	53 %

Die mittlere Zeit zwischen Diagnose der sJIA und dem Auftreten der LD lag bei 1,6 Jahren. In 6 von 61 Fällen trat die Lungenerkrankung zusammen mit der Diagnosestellung der sJIA auf [1].

Die Anzahl der Diagnosen einer sJIA-assoziierten LD und des histologischen Nachweises einer PAP/ELP haben in den letzten Jahren ebenso zugenommen wie die Zahl der Biologika-exponierten Patienten. Ob hierbei ein kausaler Zusammenhang vorliegt, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht sagen, da möglicherweise die Aufmerksamkeit für eine Lungenbeteiligung zugenommen hat und vergleichende Studien aufgrund des häufigen Einsatzes dieser Medikamente zurzeit nur schwer durchzuführen sind. Auffällig ist jedoch in der Kohorte von Saper, dass die diagnostizierten sJIA-Fälle mit den Jahren, insbesondere seit 2012, sprunghaft angestiegen sind, ebenso wie die Exposition zu Biologika über die Jahre zugenommen hat [1].

Die Prävalenz der sJIA-LD war sehr hoch in der Kohorte von Schulert: Ca. 5 % der sJIA-Patienten entwickelten in den letzten Jahren eine sJIA-LD [9].

Eine sJIA-LD war teils mit einer sehr hohen Mortalität assoziiert. Von 61 Patienten aus der Saper-Kohorte verstarben 22 (36 %) im Mittel ein Jahr nach Diagnose der Lungenerkrankung. Bei 3 der Patienten wurde allerdings ein MAS als isolierte Todesursache angesehen [1]. Im Gegensatz hierzu wurden in der Kohorte von

► **Tab. 2** Risikofaktoren für die Entwicklung einer sJIA-LA nach Schulert et al. [9].

	Häufigkeit n [%]	Vergleich mit Kontrollgruppe (Odds Ratio, 95% Confidence Interval und p-Wert)
Geschlecht weiblich	15 (55 %)	
Alter bei sJIA-Diagnose	2 (0,5–12) Jahre	Alter < 2 OR 6,5 95 % Confidence Interval (CI) 1,73–22,67; P = 0,007
Alter LD-Diagnose	4 (1–14)	
MAS in Vorgeschichte	23 (85 %)	OR 14,5 95 % CI 3,35–47,21; P = 0,001
Biologika-Exposition	27 (100 %)	
Biologika-Unverträglichkeit (AE)	11 (41 %)	OR 13,6 95 % CI 2,35–67,42; P = 0,0012
Serum IL-18 (pg/ml)	Median 27,612 interquartile range [IQR] 10,391–62,972	Median 5,413 IQR 310–31,303; P = 0,047

Schulert et al. während der Nachverfolgungszeit von mindestens 1 Jahr keine Todesfälle berichtet. Bei einigen Kindern hatte sich die Lungenerkrankung am Ende sogar signifikant gebessert [9].

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Symptome im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Manifestation einer sJIA-LD häufig weder für eine sJIA noch für eine LD typisch sind und die Diagnose daher erschwert sein kann (► **Tab. 1**).

Risikofaktoren

Saper et al. beschrieben ein Alter von unter 5 Jahren bei sJIA-Diagnose, das Vorliegen einer Trisomie 21 sowie Nebenwirkungen auf Tocilizumab als Risikofaktor für das Auftreten einer sJIA-LD (► **Tab. 2**).

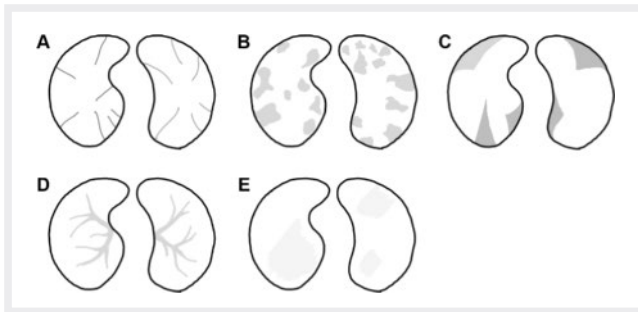
In der Kohorte von Schulert et al. war ein Alter < 2 Jahre bei Diagnose der sJIA mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine sJIA-LD assoziiert. Ebenso wurden Nebenwirkungen auf Biologika (insbesondere Tocilizumab), ein oder mehrere MAS in der Vorgeschichte und höhere Serum-Interleukin-18(IL-18)-Level als weitere Risikofaktoren identifiziert [9].

Demzufolge sollten Kinder mit diesen klinischen Zeichen gründlich auf das Vorliegen einer pulmonalen Beteiligung untersucht werden. Hierzu eignet sich z. B. ein 6-Minuten-Walk, eine Lungenfunktionstestung mit Bestimmung der Diffusionskapazität und ggf. eine Computertomografie.

Diagnostik

Laborchemische Kriterien

Laborchemisch waren ein stark erhöhtes Ferritin sowie eine Lymphopenie und eine Eosinophilie auffällig. Die Ferritinerhöhung und



► **Abb. 2** Beispielhafte schematische Darstellung der Lungenveränderungen im Thorax-CT bei der sJIA-LD. Transversale Schnitte durch den Thorax: Multilobäre periphere Septumverdickung, betont im unteren Lungenabschnitt (A), Crazy-Paving-Muster (B), periphere Verdichtungen (C), peribronchovaskuläre Verdichtungen (D), Milchglasverdichtungen (E).

die Lymphopenie zeigten sich schon in den Monaten vor Diagnose der Lungenerkrankung, somit könnten diese Veränderungen hinweisend auf eine sJIA-LD sein [1].

Radiologische Kriterien

Bei den meisten Kindern zeigten sich oft ausgeprägte Veränderungen im CT-Thorax, die sich einem der folgenden Muster zuordnen ließen (► **Abb. 2**):

- Multilobäre, periphere Septumverdickung, betont in unteren Lungenabschnitten, parahilär und/oder im anterioren Oberlappen mit/ohne Milchglastrübungen (in 60 %)
- Crazy-Paving-Muster
- Periphere Verdichtungen
- Peribronchovaskuläre Verdichtungen
- Überwiegend Milchglasverdichtungen
- Hyperintense Lymphknoten im KM-CT (b bis f jeweils in 10–25 %) [1].

Somit lassen sich die ursprünglich für die sJIA typischen Veränderungen, insbesondere ein Pleuraerguss, in dieser Kohorte nicht darstellen. Das in dieser Kohorte am häufigsten diagnostizierte computertomografische Muster (a: periphere Septumverdickung) ist klassischerweise mit einer nicht spezifischen interstitiellen Pneumonie assoziiert. Die histologische Aufarbeitung zeigte allerdings in den meisten sJIA-LD-Fällen das Bild einer PAP/ELP. Ein Crazy-Paving-Muster (b), was klassischerweise mit einer PAP einhergeht, war in dieser Kohorte wiederum unterrepräsentiert. Somit lassen sich etablierte Assoziationen zwischen dem computertomografischen Befund und der zugrundeliegenden Histologie nur sehr bedingt bei der sJIA-LD anwenden.

Histopathologie

Bei der Mehrzahl der Kinder wurden Lungenbiopsien bzw. Autopsien vorgenommen. Die histopathologischen Veränderungen waren am häufigsten mit Veränderungen wie bei einer pulmonalen Alveolarproteinose/endogenen Lipoidpneumonie (PAP/ELP) zu vergleichen. Diese Veränderungen stellten sich in Form von Füllung der Alveoli mit einer eosinophilen lipoproteinreichen Substanz, Zelldebris und schaumigen Makrophagen sowie Cholesterinablage-

rungen dar. Dieses Muster wurde insbesondere bei Kindern diagnostiziert, die zuvor mit Zytokin-blockierenden Medikamenten behandelt wurden. Seltener wurden vaskulopathische oder andere Veränderungen beobachtet [1].

In den Analysen der Studie von Schulert et al. zeigten alle Biopsiegewebe zudem eine lymphozytenreiche Inflammation begleitet von einer Hyperplasie der Typ-II-Alveolarepithelzellen oder einer Fibrosierung als Ausdruck der chronischen Lungenschädigung. Dominierende Entzündungszellen waren CD3⁺-T-Zellen, weniger häufig fanden sich CD20⁺-B-Zellen. Es wurden keine Zeichen eines aktiven infektiösen Prozesses gefunden [9].

Im Gegensatz zu klassischen Befunden bei einer (autoimmunvermittelten PAP) wiesen die Histologien lobuläre Remodeling-Prozesse, eine ausgeprägtere Inflammation [9] und Zeichen einer milden bis moderaten Verdickung der Pulmonalarterienwand auf. Dies weist erneut darauf hin, dass eine sJIA-LD von anderen bisher beschriebenen Lungenpathologie zu differenzieren ist.

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Die BAL ist ein entscheidendes Diagnostikum bei der PAP. Im sJIA-Patientenkollektiv zeigte sich oft ebenso wie bei PAP-Patienten ein proteinreiches und makrophagenreiches Infiltrat. Im Vergleich zu PAP-Patienten ist dies jedoch nicht immer nachweisbar und kann somit nicht als Ausschlusskriterium verwendet werden. Darüber hinaus wurden in BALs von sJIA-LD-Patienten weniger schaumige Makrophagen gemessen [9].

Pathophysiologie

Aufgrund der Überlappung der sJIA-LD mit einer PAP und den beschriebenen begleitenden klinischen Charakteristika eines MAS erfolgte eine gezielte Sequenzanalyse auf Gene, die mit diesen beiden Krankheitsbildern assoziiert sind. Zudem wurde bei einem Teil der Patienten eine Whole Exome-Sequenzierung (WES) durchgeführt. In diesen Analysen konnten keine gemeinsamen erklärenden Genvarianten nachgewiesen werden [1, 9].

Die Analyse der Gen-Expression stellt eine weitere Möglichkeit dar, pathophysiologische Mechanismen zu untersuchen. Im Lungengewebe der Patienten mit einer sJIA-LD ließ sich unter anderem eine verstärkte Expression der IFN- γ -induzierten Chemokine CXCL9 und CXCL10, die ebenso bei einem MAS stark hochreguliert sind, nachweisen. Zudem zeigte sich eine deutliche Expression von Genen, die mit einer T-Zell-Aktivierung und dem Netzwerk der Interferonaktivierung assoziiert sind [11]. Diese Ergebnisse werden durch Analysen aus der BAL gestützt. Auch hier ließen sich bei einigen Patienten mit einer sJIA-LD deutlich erhöhte Spiegel der Interferon-induzierten Chemokine CXCL9 und CXCL10 nachweisen. Zudem waren die Spiegel des IL-18, welches Interferon- γ induzieren kann, in der BAL erhöht.

Weitere Auslöser, die eine Störung der Surfactant-Aufnahme durch pulmonale Makrophagen verursachen könnten (neutralisierenden anti-GM-CSF-Antikörper, gestörter Signalweg nach Stimulation mit GM-CSF [d. h. eine alterierte STAT5-Phosphorylierung]) lagen bei den Patienten nicht vor [9].

Aufgrund dieser Beobachtungen lässt sich zusammenfassend folgendes pathophysiologisches Modell postulieren: Im Rahmen des Zytokinsturms eines MAS, bei dem Interferon- γ und Inter-

leukin-18 eine zentrale Rolle spielen [11, 12], werden ortsständige Immunzellen in der Lunge, einschließlich Makrophagen, aktiviert. Diese Zellen sezernieren Chemokine, u. a. CXCL9 und CXCL10, und rekrutieren somit weitere T_H1-Zellen in das Lungeninterstitium. Dies führt im Zusammenspiel mit weiteren Entzündungszellen zu einer anhaltenden Inflammationsreaktion. Die Alveolar-makrophagen werden somit im Entzündungsgeschehen gebunden und werden dysfunktional in Bezug auf ihre Eigenschaft, Surfactant zu recyceln, was dann zu den PAP-ähnlichen Veränderungen führt. Diese Hypothesen werden durch ein murines Modell gestützt, welches darlegt, dass eine permanente Interferon- γ -Überproduktion durch eine alterierte Makrophagendifferenzierung zu einer spontanen PAP führt [13].

Die Rolle von Umweltfaktoren, des genetischen Hintergrunds und einer Zytokin-blockierenden Therapie bleiben unklar [9].

Therapie

In Bezug auf die Therapie dieser neuartigen Lungenerkrankung fehlen noch jegliche Studien und sie basiert weitgehend auf rationalen Therapieansätzen und Fallberichten in der Literatur.

Allgemein basiert die Therapie für Lungenerkrankungen, die mit rheumatischen Erkrankungen assoziiert sind, weitgehend auf Studien an Erwachsenen und umfasst zum Beispiel DMARDs wie Mycophenolat-Mofetil (MMF), Azathioprin (AZA) und Cyclophosphamid. Neben MMF und AZA wurde in der Kohorte von Schulert et al. auch Tacrolimus eingesetzt [9].

Ebenso können insbesondere bei Lymphopenie prophylaktische Antibiotika und in Anlehnung an die Mukoviszidose-Therapie antiinflammatorische Antibiotika in Betracht gezogen werden.

Trotz der möglichen Assoziation mit Biologikaexposition bzw. -nebenwirkungen wurden in einer Kohorte von Schulert et al. IL-1- und IL-6-Blocker weiter verabreicht, um die Grunderkrankung zu kontrollieren. Die Kohorte ist inzwischen von 18 auf 27 Kinder ausgeweitet, einige Kinder haben sich verbessert und bisher ist nur eines der Kinder verstorben [14].

Es gibt potenzielle neue Therapiestrategien, die auf die IFN- γ - und IL-18-Signalwege abzielen und daher möglicherweise bei der sJIA-LD eingesetzt werden könnten. Zu nennen sind hier:

- Emapalumab, ein monoklonaler Anti-Interferon- γ -Antikörper
- Januskinase-Inhibitoren, die unter anderem IFN- γ -induzierte Signalwege hemmen
- Tadekinig alfa, ein Interleukin-18-Blocker

Zusammenfassung

Es gibt schon immer vereinzelte Fallberichte von pulmonalen Komplikationen bei einer JIA, die sich beispielsweise als Bronchiolitis obliterans, interstitielle Lungenerkrankung, interstitielle Pneumonitis, Lipoidpneumonie, lymphozytäre interstitielle Pneumonitis, pulmonale Hämösiderose, pulmonale Hypertension oder pulmonale Alveolarproteinose (PAP) manifestierten [15]. Seit etwa 10 Jahren häufen sich jedoch die Berichte von überwiegend PAP-ähnlichen Lungenerkrankungen bei sJIA-Patienten. Vor allem die ähnlichen histologischen Veränderungen ließen vorrangig an eine PAP denken. Inzwischen wird die Lungenerkrankung bei sJIA jedoch als eigene Entität gesehen und als „sJIA-lung disease“ bezeichnet, die

distinkte klinische, immunologische und histologische Charakteristika aufweist.

Histologisch zeichnet sich die sJIA-LD durch eine Mischung aus PAP- und ELP-ähnlichen Veränderungen aus, jedoch mit mehr lymphozytenreichem Infiltrat und vaskulopathischen Veränderungen und häufiger Zeichen einer Fibrose. Computertomografisch zeigt sich eine Mischung aus Septumverdickung, peripheren Konsolidierungen und Milchglastrübungen. Die sJIA-LD-Patienten haben keine serologischen, genetischen oder funktionellen Hinweise auf eine GM-CSF-Dysfunktion, wie sie bei der familiären oder autoimmun PAP zu erwarten wäre. Als weitere Abgrenzung zur PAP zeigen sich bei sJIA-LD-Patienten in der BAL seltener proteinreiches Material und schaumige Makrophagen, jedoch im Gegensatz dazu stark erhöhte Interleukin-18-Spiegel und die IFN-induzierten Chemokine CXCL9 und -10.

Die Erkrankung scheint mit einem jüngeren Alter bei Erst-diagnose der sJIA, mit einem oder rekurrendem MAS in der Vorgeschichte sowie mit einer Biologika-Unverträglichkeit und mit höheren Serum-IL-18-Spiegeln assoziiert zu sein. Die Erkrankung tritt ca. 1–2 Jahre nach sJIA-Erstdiagnose auf. Ein charakteristisches frühes Symptom sind Trommelschlegelfinger, oft mit digitalen Erythemen verbunden. Weitere Symptome sind oft subtil und unspezifisch (Tachypnoe, Husten, unspezifischer Hautauschlag).

Die Zytokin- und Genexpressionsanalysen aus Serum, BAL und Lungengewebe bei den sJIA-LD-Patienten zeigen erhöhte IL-18-Werte, eine IFN-Signatur und T-Zell-Aktivierung. IFN- γ spielt eine entscheidende Rolle beim MAS und die meisten der sJIA-LD-Patienten sind oder waren an einem MAS erkrankt. Dies stützt die Hypothese, dass es sich auch bei sJIA-LD um eine IFN-vermittelte Erkrankung handelt und dass möglicherweise das Zytokinmilieu beim MAS zu einer Dysfunktion der Makrophagen bei der sJIA-LD führen könnte.

Die vorgestellten Arbeiten beschreiben erstmalig das neu definierte Krankheitsbild einer sJIA-LD wobei viele Fragen in zukünftigen Studien beantwortet werden müssen (z. B. [Entwicklung der] Prävalenz, Rolle der Biologika bei der Entstehung einer sJIA-LD, Rolle von Infektionen als möglicher Auslöser, Rolle des IL-6 und des IL-1 in der Lungenentwicklung des kleinen Kindes).

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Ein entscheidendes Fazit für die Praxis ist, an die neue Entität zu denken und mögliche Hochrisikopatienten zu identifizieren. Als Hochrisikopatienten zählen sollte man Kinder, bei denen die sJIA im oder vor dem Alter von 2 Jahren begann, die mindestens eine Episode eines MAS hatten, die eine allergische Reaktion auf Biologika hatten und die hohe Interleukin-18-Serumspiegel aufweisen. Mögliche Maßnahmen hier wären regelmäßige Laboruntersuchungen zur Detektion eines Ferritinanstiegs und einer Lymphopenie, Röntgen-Thorax-Untersuchungen, Pulsoxymetrie-Screenings (insbesondere nächtlich zur Detektion einer Hypoxie), 6-Minuten-Gehtests (ab Schulkindalter) und eine niedrige Schwelle zur Durchführung eines CT-Thorax bei Verdacht auf sJIA-LD [14].

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Wir danken Herrn Prof. Elgeti, Kinderradiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung von Abbildung 2.

Literatur

- [1] Saper VE, Chen G, Deutsch GH et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1722–1731. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216040
- [2] Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision; Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–392
- [3] Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam* 2012; 2012: 271569. doi:10.1155/2012/271569
- [4] Klotsche J, Raab A, Niewerth M et al. Outcome and Trends in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000–2013. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 3023–3034. doi:10.1002/art.39796
- [5] Minoia F, Davi S, Horne A et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3160–3169. doi:10.1002/art.38802
- [6] Pal P, Bathia J, Giri PP et al. Macrophage activation syndrome in pediatrics: 10 years data from an Indian center. *Int J Rheum Dis* 2020; 23 (10): 1412–1416. doi:10.1111/1756-185x.13915. doi:10.1111/1756-185x.13915
- [7] Islam MI, Talukder MK, Islam MM et al. Macrophage Activation Syndrome in Paediatric Rheumatic Diseases. *Mymensingh Med J* 2017; 26: 356–363
- [8] Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 745–752. doi:10.1002/acr.21889
- [9] Schulert GS, Yasin S, Carey B et al. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1943–1954. doi:10.1002/art.4107310.
- [10] De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2385–2395. doi:10.1056/NEJMoa1112802
- [11] Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D et al. Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterize patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 166–172. doi:10.1136/annrheumdis-2015-209020
- [12] Put K, Avau A, Brisse E et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- γ . *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1507–1517. doi:10.1093/rheumatology/keu524
- [13] Iriguchi S, Kikuchi N, Kaneko S et al. T-cell-restricted T-bet overexpression induces aberrant hematopoiesis of myeloid cells and impairs function of macrophages in the lung. *Blood* 2015; 125: 370–382. doi:10.1182/blood-2014-05-575225
- [14] Canna SW, Schulert GS, de Jesus A et al. Proceedings from the 2(nd) Next Gen Therapies for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome symposium held on October 3–4, 2019. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020; 18: 53. doi:10.1186/s12969-020-00444-7
- [15] Cidon M, Bansal M, Hartl D. Pulmonary manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 311–319. doi:10.1097/mop.0000000000000496