

Juvenile systemische Sklerodermie

Juvenile systemic scleroderma

Autor

Ivan Foeldvari

Institut

Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kompetenz-Zentrum für Sklerodermie und Uveitis im Kindes- und Jugendalter, Lehrbereich des Asklepios Campus der Semmelweis-Universität, Budapest, An der Schön Klinik Hamburg Eilbek

Schlüsselwörter

Juvenile systemische Sklerodermie, Organbeteiligung, Diagnostik

Keywords

Juvenile systemic scleroderma, organ involvements, diagnostics

Bibliografie

arthritis + rheuma 2022; 42: 346–350

DOI 10.1055/a-1895-3963

ISSN 0176-5167

© 2022. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

Dr. Ivan Foeldvari

Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
Kompetenz-Zentrum für Sklerodermie und Uveitis im
Kindes- und Jugendalter

Lehrbereich des Asklepios Campus der Semmelweis-
Universität, Budapest

An der Schön Klinik Hamburg Eilbek

Dehnhaiide 120, 22081 Hamburg, Deutschland

sprechstunde@kinderrheumatologie.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die juvenile systemische Sklerodermie (jSSc) ist eine seltene Erkrankung mit teilweise schwerer Organbeteiligung. Eine frühe Erkennung der Organbeteiligungen ist wichtig, um Schäden zu verhindern. Die juvenile systemische Sklerodermie Inzptionskohorte ist eine Kohorte von jSSc-Patienten und derzeit die größte Kohorte der Welt. In dieser Publikation werden die Charakteristika von 210 Patienten dargestellt, die aus der Datenbank bis 12/2021 extrahiert wurden. Es wird die aktuelle Erfassung der Organbeteiligung vorgestellt. jSSc-Patienten unterscheiden sich von Patienten, die im Erwachsenenalter erkranken. Die jSSc-Patienten mit diffusem Subset haben einen schwereren Verlauf.

ABSTRACT

Juvenile systemic scleroderma is an orphan disease, with partially severe organ involvement. Early diagnosis of the organ involvements is essential to prevent damage. The juvenile systemic scleroderma inception cohort is a cohort of juvenile systemic scleroderma patients worldwide. It is currently the largest cohort of the world. In this paper the patients characteristics of 210 patients, data extracted till 12/2021 and assessment of the patients is presented. Juvenile systemic scleroderma patients differ from the adult onset patients and diffuse subset patients have a more severe course.

Die juvenile systemische Sklerodermie (jSSc) ist eine seltene autoimmune Erkrankung mit einer Prävalenz von 3 in 1000 000 Kindern [1]. Sie hat nach älteren Daten eine signifikante Mortalität mit 3 % in 12 Monaten und 7,5 % in 5 Jahren [2]. Erfreulicherweise sind bisher in der „juvenilen systemischen Sklerodermie Inzptionskohorte“ (jSScI) mit einer medianen Erkrankungsdauer von 2,5 Jahren bei 210 Patienten keine Todesfälle erfasst worden.

Die jSScI (www.juvenile-scleroderma.com) ist eine prospektive Kohorte von Patienten mit jSSc, die vor dem 16. Lebensjahr ihre erste Non-Raynaud-Symptomatik entwickelt haben und zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Kohorte unter 18 Jahre alt sind [3].

Die Patienten erfüllen die Erwachsenen-Klassifikationskriterien [4] und werden alle 6 Monate mit einer standardisierten Erfassung der Organsysteme und der Lebensqualität evaluiert. Es werden auch die Patienten- und Arzt-assoziierten Beurteilungen der Erkrankung erfasst. Die Kohorte (www.juvenile-scleroderma.com) ist offen für neue Patienten. Es ist zur Zeit die größte Kohorte der Welt. In dieser Publikation werden die Charakteristika von 210 Patienten dargestellt, die aus der Datenbank bis 12/2021 extrahiert wurden.

Die letzte englischsprachige Zusammenfassung der Daten von 150 Patienten ist vor kurzem erschienen [5]. Seither sind insgesamt 210 Patienten in der Kohorte erfasst (► **Tab. 1**). 77 % der Patienten

► **Tab. 1** Klinische Daten von 210 jSSc-Patienten aus der juvenilen systemischen Sklerodermie Inzeptionskohorte.

Vergleich diff/lim zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Kohorte	Ganze Gruppe N=210	Diffuser Subtyp N=149	Limitierter Subtyp N=61	P-Wert
Weiblich:männlich-Ratio	3,9:1 (167/43)	3,7:1 (117/32)	5:1 (50/1)	<0,001
Kaukasisch	77% (162/210)	78% (116/149)	75% (46/61)	0,834
Mediane Krankheitsdauer (Jahre), IQR	2,5 (1–4,4)	2,6 (1,3–4,7)	2,0 (0,6–4,2)	0,101
Mediane Krankheitsdauer (Jahre), Raynaud, IQR	10,4 (7,3–12,9)	10,1 (7,5–12,6)	11,8 (7–13,6)	0,081
Mediane Krankheitsdauer (Jahre), non-Raynaud IQR	10,9 (7,4–13,2)	10,5 (7,4–12,5)	12,0 (7,3–14,2)	0,075
• Diffuse overlap	(22)	15% (22)	0	
• Limitierter overlap	(20)	0	30% (20)	
• Raynaud-Phänomenon	91% (191/210)	92% (137/149)	89% (54/61)	0,433
Nagelfalzkapillarveränderungen	76% (149/195)	77% (104/135)	75% (45/60)	0,757
• ANA	93% (186/201)	93% (132/142)	92% (54/59)	0,725
• Anti-scl 70	35% (70/200)	37% (53/142)	29% (17/58)	0,281
• Anti-centromere	5% (7/141)	2% (2/99)	12% (5/42)	0,013
• Anti-PMScl	17% (15/89)	15% (9/61)	21% (6/28)	0,435
• MRSS, median (IQR)	11 (5–21,3)	16 (8–27)	4,5 (0–8)	<0,001
• FVC <80%	33% (49/149)	34% (36/105)	30% (13/44)	0,574
• DLCO <80%	42% (45/107)	44% (32/72)	37% (13/35)	0,473
Pathologische Befunde im HRCT	44% (72/163)	44% (53/120)	44% (19/43)	0,998
Lungenbeteiligung insgesamt	47% (99/210)	50% (75/149)	39% (24/61)	0,147
Kardiale Beteiligung	5% (11/210)	2% (3/149)	13% (8/61)	0,001
• Pulmonale Hypertension mit Echo gemessen	6% (12/210)	6% (9/149)	5% (3/61)	0,750
• 6-Minuten-Gehtest <10. Perzentile	71% (45/63)	74% (35/47)	63% (10/16)	0,360
• Renale Beteiligung bestimmt durch Urinalyse	3% (7/210)	3% (5/149)	3% (2/61)	0,977
• Arterielle Hypertension durch RR gemessen	0,5% (1/210)	0% (0/149)	2% (1/61)	0,117
• Renale Krise	0% (0/210)	0% (0/149)	0% (0/61)	–
• Gastrointestinal Beteiligung insgesamt	41% (87/210)	44% (65/149)	36% (22/61)	0,313
Ösophagusbeteiligung	40% (83/210)	41% (61/149)	36% (22/61)	0,512
• Gastrointestinal extraösophageale Beteiligung	2% (4/210)	3% (4/149)	0% (0/61)	0,196
• BMI < –2 Z-Score	15% (30/195)	20% (28/138)	4% (2/57)	0,003
• Anteil mobilitätseingeschränkter Gelenke	58% (122/209)	64% (94/148)	46% (28/61)	0,019
• Muskelschwäche	22% (41/184)	21% (28/133)	25% (13/51)	0,517
• Patienten Globalaktivität	40 (20–50) n = 159	40 (20–50) n = 120	25 (15–52,5) n = 39	0,039
• Patient globale Krankheitsschädigung	30 (16,3–60) n = 158	40 (20–60) n = 119	25 (5–52,5) n = 39	0,021
• Ärztliches Globalurteil der Aktivität	30 (20–45) n = 175	35 (23,8–50) n = 128	20 (10–30) n = 47	<0,001
• Ärztliches Globalurteil der Schädigung	30 (15–40) n = 173	30 (20–46,3) n = 128	15 (5–30) n = 45	0,014

sind kaukasischer Abstammung. Eine Besonderheit der pädiatrischen Patienten ist, dass um 70% den diffusen Subtyp haben [6], was bedeutet, dass sich die Hautbeteiligung proximal der Ellenbogen und Knie ausdehnt (► **Abb. 1**, ► **Abb. 2**). Der diffuse Subtyp tritt bei erwachsenen Patienten zu ca. 40% auf. Es sind mehr männliche Patienten im Kindesalter erkrankt mit einer Ratio von 1:3,7 männlichen/weiblichen Patienten beim diffusen Subtyp und 1:5 beim limitierten Subtyp. Die mediane Erkrankungsdauer liegt bei 2,5 Jah-

ren. Das mediane Alter beim Auftreten des Raynauds-Phänomens (► **Abb. 3**) liegt bei 10,4 Jahren und 10,9 Jahren beim Auftreten der ersten Non-Raynaud-Symptomatik. Eine weitere Besonderheit bei den kindlichen Patienten ist der große Anteil der Patienten mit überlappenden Charakteristika zu anderen Kollagenosen. Es tritt bei 15% der diffuse und bei 33% der limitierte Subtyp auf. Die meisten zeigen eine Überlappung mit der juvenilen Dermatomyositis.



► **Abb. 1** Diffuse Hautbeteiligung.

Die Raynaud-Symptomatik ist bei 91 % der Patienten beschrieben und bei 76 % ist diese mit Nagelfalzkapillarveränderungen assoziiert. Bei der Beurteilung der Nagelfalzkapillaroskopie ist es wichtig, die pädiatrischen Normwerte zu beachten [7, 8]. Die Kapillarenzahl nimmt mit dem Alter zu und ist unter 6 Kapillaren/mm² immer vermindert.

93 % der Patienten sind ANA positiv. Sklerodermie-spezifische Antikörper haben nur um 50 % der Patienten. 35 % der Patienten sind anti-Scl-70 positiv. 2 % beim diffusen und 12 % des limitierten Subtyps haben einen anti-Centromer-Antikörper ($p = 0,013$) und ca. 17 % anti-PM-Scl. Andere seltenere Antikörper werden in der Kohorte nicht routinemäßig erfasst.

Eine Hautbeteiligung ist das charakteristische Merkmal der jSSc und es wird mit dem modified Rodnan Skin Score (MRSS) erfasst [9]. Bei gesunden jüngeren Kindern gibt es wegen des ausgeprägter subkutanen Fettgewebes keinen „normalen“ MRSS, da man häufig keine Hautfalten bilden kann [10]. Die MRSS-Anwendung ist momentan bei jSSc nicht validiert [11], weshalb im Rahmen des „Internationalen Pädiatrischen Skleroderma Symposiums 2017“ ein Vorschlag zur Definition der „gesunden Haut“ bei einem Kind gemacht und dabei eine Definition MRSS „0“ für pädiatrische Patienten vorgeschlagen wurde. Diese Definition ist inzwischen auch veröffentlicht [12]. Der MRSS ist mit einem Score von 16 bei der diffusen jSSc signifikant höher als bei der limitierenden jSSc (4,5) ($p < 0,001$).

Pulmonale Beteiligung

Die pulmonale Beteiligung ist aktuell die Organbeteiligung, die bei Erwachsenen mit der höchsten Mortalität assoziiert ist. Eine sogenannte „zusammengesetzte Lungenbeteiligung“ (composite pulmonary involvement) tritt bei 50 % des diffusen Subtyps und bei 39 % des limitierten Subtyps auf. Die Lungenbeteiligung besteht aus einer verminderten funktionalen Vitalkapazität (FVC) von weniger als 80 % der vorausgesagten, der CO-Diffusionskapazität (DLCO) von weniger als 80 % der vorausgesagten sowie aus Hinweisen auf eine interstitielle Lungenerkrankung in der hochauflösenden Lungen-Computertomografie. Um ein „composite pulmonary involvement“ zu diagnostizieren, muss einer dieser Parameter positiv sein. Die Auswertung unserer Daten ergab, dass, wenn man sich auf den FVC als Screening-Parameter verlässt, welcher am häufigsten auch bei Kindern bestimmt werden kann, dies eine



► **Abb. 2** Fingerspitzenulkus.



► **Abb. 3** Raynaud-Phänomen.

Sensitivität von 39,5 % und eine Spezifität von 77 % hat. Dies bedeutet, dass 60 % der jSSc-Patienten mit beginnender interstitieller Lungenerkrankung nicht rechtzeitig diagnostiziert werden, wenn man sich auf den normalen FVC verlässt. Deswegen wird die hochauflösende Lungen-Computertomografie als „Gold-Standard“ gesehen und empfohlen, bei jedem Kind bei Diagnosestellung eine hochauflösende Lungen-Computertomografie durchzuführen [13], da man sonst die beginnende interstitielle Lungenerkrankung zu spät entdeckt.

Kardiale Beteiligung

Eine kardiale Beteiligung tritt bei 2 % des diffusen und bei 13 % des limitierten Subtyps auf ($p = 0,001$); hier stehen Arrhythmien im Vordergrund. Bei Verdacht auf Arrhythmien ist ein 24-Stunden-EKG sinnvoll. Um eine beginnende kardiale Fibrose zu detektieren, scheint das Kardio-MRT sensitiv zu sein [14]. Hierzu liegen allerdings eher Daten aus der Erwachsenenliteratur vor.

Pulmonale Hypertension

Eine andere lebensbedrohliche Organbeteiligung ist die pulmonale Hypertension. Diese tritt bei 6 % der Patienten auf. In unserer Kohorte erfolgte hier ein Ultraschall-Screening. Goldstandard bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertension ist die Rechtsherz-Katheter-Untersuchung, um rechtzeitig eine Therapie einleiten zu können. Interessanterweise tritt eine Pro-BNP-Erhöhung, ein Biomarker der pulmonalen Hypertension, nur bei 17 % der Patienten auf. Der DETECT-Algorithmus scheint bei Erwachsenen sehr sensitiv zu sein [15], um Patienten mit beginnender pulmonaler Hypertension zu identifizieren. Bei diesem Algorithmus werden DLCO, FVC, anti-Centromer-Antikörper-Positivität, Harnsäure im Serum und der Hinweis auf eine rechtsaxiale Deviation am EKG eingegeben.

Aufgrund dieser Werte wird die Indikation für eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung gestellt. Bei pädiatrischen Patienten ist eine anti-Centromer-Antikörper-Positivität nicht mit einer pulmonalen Hypertension zu korrelieren [16]. Der DETECT-Algorithmus ist für pädiatrische Patienten nicht validiert und nicht anwendbar.

Bei der Erfassung der kardiopulmonalen Beteiligung spielt der „6-Minute-Walk-Test“ eine wichtige Rolle. Bei 71 % der Patienten, bei denen dieser durchgeführt wurde, lag das Ergebnis unter der 10. Perzentile für Alter und Geschlecht. Man kann die erfassten Werte nur mit den veröffentlichten Normwerten auswerten [17].

Renale Beteiligung

Erfreulicherweise ist die renale Krise kein Teil des Spektrums der jSSc. In der Kohorte ist noch kein Patient mit einer renalen Krise beobachtet worden. Nur bei einem Patienten wurde eine Hypertension beobachtet. Bei 3 % der Patienten tritt eine Proteinurie oder Erythrozyturie auf.

Gastrointestinale Beteiligung

Eine gastrointestinale Beteiligung tritt bei ca. 40 % der Patienten auf. Die meisten haben eine ösophageale Beteiligung. Nur bei 4 Patienten mit diffusem Subtyp wurde eine nichtösophageale Beteiligung beschrieben. Wenn der Body-Mass-Index (BMI) als Screening-Parameter genutzt wird, fällt bei den Patienten ein deutlicher Unterschied innerhalb der Kohorte auf. 20 % der Patienten mit diffusem Subtyp haben einen BMI < 2 Z-Score verglichen mit 4 % der Patienten mit dem limitierten Subtyp ($p = 0,003$). Dies zeigt, dass der BMI und die Entwicklung der BMI sehr gute wenig aufwändige Parameter sind, um die gastrointestinale Beteiligung zu erfassen.

Muskuloskelettale Beteiligung

Eine muskuloskelettale Beteiligung tritt bei 65 % der Patienten auf. Am häufigsten treten Bewegungseinschränkungen in den Gelenken bei 64 % mit diffusem und bei 46 % mit limitiertem Subtyp auf ($p = 0,019$). Eine Muskelschwäche findet sich bei ca. 22 % der Patienten.

Lebensqualität

Bei der Lebensqualitätserfassung liegt der CHAQ-Wert bei beiden Subtypen bei 0,3. Die Patienten-Beurteilung der globalen Erkrankungsaktivität liegt auf einer VAS-Skala von 0 bis 100 bei 40 beim diffusen und bei 25 beim limitierten Subtyp ($p = 0,039$). Die Patienten-Beurteilung des „globalen Schadens“ durch die Erkrankung liegt bei VAS (von 0 bis 100) bei 30 beim diffusen und bei 15 beim limitierten Subtyp ($p = 0,014$). Ähnlich liegt der Unterschied bei der ärztlichen Beurteilung der globalen Erkrankungsaktivität beim diffusen bei 35 und beim limitierten Subtyp bei 20 ($p < 0,001$), der „globale Schaden“ bei 30 beim diffusen und bei 15 beim limitierten Subtyp ($p = 0,014$).

Bei pädiatrischen Patienten gibt es in Hinblick auf die Krankheitsaktivität weniger Unterschiede zwischen diffusem und limitiertem Subtyp. Der diffuse Subtyp ist dominierend bei 70 % der

Patienten und diese zeigen einen schwereren Verlauf. Bei der Erfassung der Krankheitsaktivität ist es wichtig, auf die pädiatrischen Besonderheiten der Evaluation der Organbeteiligung zu achten. Jeder Patient zählt für die Kohorte, weshalb wir um Meldung aller Patienten mit jSSc in unser Register bitten. (www.juvenile-scleroderma.com).

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Beukelman T, Xie F, Foeldvari I. Assessing the prevalence of juvenile systemic sclerosis in childhood using administrative claims data from the United States. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2018; 3: 189–190
- [2] Martini G, Vittadello F, Kasapcopur O et al. Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 119–122
- [3] Foeldvari I, Klotsche J, Torok KS et al. Characteristics of the first 80 patients at timepoint of first assessment included in the juvenile systemic sclerosis inception cohort. www.juvenilescleroderma.com. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2018; 4: 1–13
- [4] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747–1755
- [5] Foeldvari I, Klotsche J, Kasapcopur O et al. Differences sustained between diffuse and limited forms of juvenile systemic sclerosis in expanded international cohort. www.juvenile-scleroderma.com. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022; 74: 1575–1584
- [6] LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573–1576
- [7] Piotto DP, Sekiyama J, Kayser C et al. Nailfold videocapillaroscopy in healthy children and adolescents: description of normal patterns. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 (Suppl 100): 193–199
- [8] Terreri MT, Andrade LE, Puccinelli ML et al. Nail fold capillaroscopy: normal findings in children and adolescents. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 36–42
- [9] Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 130–140
- [10] Foeldvari I, Wierk A. Healthy children have a significantly increased skin score assessed with the modified Rodnan skin score. *Rheumatology* 2006; 45: 76–78
- [11] Khanna D, Furst DE, Clements PJ et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 11–18
- [12] Foeldvari I, Torok KS. Review for best practice in clinical rheumatology juvenile systemic sclerosis – Updates and practice points. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021; 35: 101688
- [13] Foeldvari I, Klotsche J, Hinrichs B et al. Underdetection of interstitial lung disease in juvenile systemic sclerosis (jSSc). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022; 74: 364–370
- [14] Terrier B, Dechartres A, Gouya H et al. Cardiac Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging With T1 Mapping to Assess Myocardial Perfusion and Fibrosis in Systemic Sclerosis: Association With Cardiac Events From a Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1571–1580
- [15] Young A, Moles VM, Jaafar S et al. Performance of the DETECT Algorithm for Pulmonary Hypertension Screening in a Systemic Sclerosis Cohort. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1731–1737
- [16] Apitz C, Girschick H. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in children. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 1137–1143
- [17] Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4–11 years of age. *Arch Dis Child* 2008; 93: 464–468