

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Neonataler Lupus erythematodes

Thomas Werfel

Übersetzung überprüft und geringfügig geändert von Manfred Herold und Karsten Conrad

1 Einleitung

Der neonatale Lupus erythematodes (NLE) ist eine passiv erworbene, seltene Autoimmunerkrankung, die durch diaplazentare Übertragung von mütterlichen IgG Autoantikörpern (vorwiegend Ro52-, aber auch Ro60-, La/SSB- und U1-RNP-Antikörper) verursacht wird [1, 2]. Diese Antikörper werden sehr häufig im Serum von Frauen mit systemischen autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, aber auch bei Sklerodermie und idiopathischen Myositiden) gefunden, können aber auch bei klinisch gesunden Frauen nachweisbar sein.

Die Pathogenese des NLE umfasst mehr als nur die einfache diaplazentare Übertragung dieser Antikörper, da die Erkrankung bei weniger als 10 % der fetalen Ro-Antikörper positiver Mütter auftritt. Die Inzidenz von NLE beträgt bei Kindern von Müttern mit SLE etwa 1–2 % und bei Kindern von Müttern mit diagnostiziertem systemischen Lupus erythematodes (SLE) und Ro-Antikörpern 15–20 %, kommt aber auch bei Kindern von symptomfreien Frauen vor [3, 4]. Der NLE wird etwas häufiger bei weiblichen als bei männlichen Säuglingen festgestellt und manifestiert sich in der Zeit zwischen Geburt und den ersten Lebensmonaten [2].

Der NLE manifestiert sich meistens als vorübergehende Lupusdermatitis oder permanenter kongenitaler Herzblock. Ungefähr 50 % der Neugeborenen mit NLE entwickeln einen kongenitalen Herzblock, der ein hohes Mortalitätsrisiko im ersten Lebensjahr birgt. Die kardiale Schädigung entsteht im Gestationsalter von 18 bis 24 Wochen [1]. Während dieser Zeit führt die Autoimmunreaktion im Fötus zu einer irreversiblen fibrotischen Zerstörung des atrioventrikulären (AV) Knotens. Die Folge ist eine niedrige Kammerfrequenz und führt im schlimmsten Fall zu einem totalen AV-Block, der die Implantation eines permanenten Schrittmachers erforderlich macht [1].

Durch NLE verursachte Hautläsionen sind schon unmittelbar nach der Geburt zu sehen oder entwickeln sich kurz danach. Es handelt sich dabei um anuläre oder diskoidale erythematöse Hautveränderungen (Abb. 1), die meistens im Gesicht oder am Rumpf auftreten [5]. Weniger häufig ist der NLE mit hämatologischen und hepatischen Anomalien wie Thrombozytopenie oder einem Anstieg der Leberwerte assoziiert. Die nicht-kardialen Symptome des NLE sind transient und bilden sich meist parallel zu den in der neonatalen Zirkulation vorliegenden Konzentrationen der von der Mutter passiv übertragenen Autoantikörper innerhalb von 2 bis 6 Monaten nach der Geburt zurück.



Abbildung 1. Erythematöse Hautveränderungen und Plaques im Gesicht eines Neugeborenen mit diagnostiziertem NLE.

2 Fachärztliche Diagnostik

Wegen der Gefahr für schwerwiegende Komplikationen bei nicht diagnostiziertem NLE ist eine umfassende Untersuchung sowohl des Kindes als auch der Mutter erforderlich. Abzuschätzen, ob eine Risikoschwangerschaft vorliegt und eine entsprechende Sorgfalt des Patienten notwendig ist, stellt eine besondere Herausforderung für Rheumatologen, Dermatologen, Geburtshelfer, Perinatologen und Kinderkardiologen dar. In diesem Zusammenhang sollte das Serum des Neugeborenen und das der Mutter auf antinukleäre Antikörper (ANA), insbesondere auf Ro/SSA- (bzw. Ro52- und Ro60-), La/SSB- und U1-RNP-Antikörper getestet werden. Trotz positiver Testergebnisse für Anti-Ro/SSA und/oder Anti-La/SSB Antikörper können bis zu 60 % der Mütter von Neugeborenen mit NLE zu dem Zeitpunkt, an dem ihr Kind den NLE entwickelt, klinisch asymptomatisch sein [5]. Mütter, bei denen anhand klinischer Symptome und Laborergebnisse ein SLE diagnostiziert wurde, sollten engmaschig überwacht werden [2].

Zusätzlich zu Serumtests sollte eine körperliche Untersuchung einschließlich kardiologischer Untersuchung, Echokardiogramm und Elektrokardiogramm, Überprüfung der Leberwerte und Thrombozytenzählung erfolgen [5]. Bei Frauen mit Autoimmunerkrankungen wird während der Schwangerschaft eine regelmäßige Überprüfung der fetalen Herzfrequenz durch Ultraschall empfohlen [2]. Die

sehr frühe Diagnose eines Herzblocks beim Fötus durch Echokardiographie ist entscheidend für eine geeignete Therapie und die Verbesserung der kardialen Symptome beim Fötus [1].

Für die genaue Diagnose eines neonatalen Lupus erythematodes werden außerdem Hautbiopsien für die Routinehistologie und direkte Immunfluoreszenzmikroskopie empfohlen [2].

3 Anforderungen an den Hausarzt

Viele Frauen, die ein Kind mit NLE gebären, haben zwar Ro/SSA- oder La/SSB-Autoantikörper, aber zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft keinen Hinweis auf einen Lupus oder eine andere Autoimmunerkrankung. Allerdings besteht ein gewisses Risiko einer späteren Entwicklung einer autoimmun bedingten Bindegeweberkrankung [5].

Frauen mit SLE sollten an einen Rheumatologen und eine Geburtshilfeeinrichtung, die auch Risikoschwangerschaften betreut, überwiesen werden, um ihren Kinderwunsch zu besprechen und über das erhöhte Risiko bezüglich Entwicklung einer Autoimmunerkrankung bei ihrem Kind informiert zu werden, bevor sie sich für eine Schwangerschaft entscheiden. Die besten Verläufe für Mutter und Kind sind zu erwarten, wenn der SLE zum Zeitpunkt der Empfängnis seit mindestens sechs Monaten gut unter Kontrolle war. Die Patientin sollte regelmäßig untersucht werden, um frühzeitig eine Prophylaxe einzuleiten. Auch die Entwicklung des Fötus muss während der Schwangerschaft kontinuierlich überwacht werden. Nach der Geburt sollte ein Neonatologe verschiedene Untersuchungen durchführen, um die Diagnose eines NLE zu bestätigen oder auszuschließen. Die Diagnose basiert im Allgemeinen auf klinischen Befunden, wenn bei der Mutter und/oder beim Neugeborenen Autoantikörper vom Typ Anti-Ro/SSA (v. a. Ro52), Anti-La/SSB, und/oder Anti-U1-RNP nachgewiesen werden.

4 Verlauf

Klinischer Verlauf

Kinder mit NLE müssen regelmäßig nachuntersucht werden, insbesondere vor der Adoleszenz und wenn die Mutter selbst an einer Autoimmunerkrankung leidet. Bei diesen Kindern besteht zwar nicht zwangsläufig ein höheres Risiko für die Entwicklung eines SLE, die Entwicklung irgendeiner Art von Autoimmunerkrankung in der frühen Kindheit sollte aber in Betracht gezogen werden.

Patienten mit NLE und kardialer Beteiligung müssen überwacht werden, um die Herzfunktion zu kontrollieren und zu beurteilen, ob ein Schrittmacher notwendig ist. Bei Müttern, die Kinder mit NLE und insbesondere denjenigen, die Kinder

mit kongenitalem Herzblock zur Welt gebracht haben, besteht ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, weitere betroffene Kinder zu gebären. Geschätzte 25 % der nachfolgenden Schwangerschaften sind betroffen und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden, insbesondere zwischen der 18. und 24. Schwangerschaftswoche [6].

Prognose

Die Mortalitätsrate von Neugeborenen mit NLE und kongestiver Herzinsuffizienz liegt bei 20–30 %. Hautmanifestationen sowie hämatologische und hepatische Manifestationen bessern sich in der Regel mit dem Verschwinden der mütterlichen Autoantikörper. In einigen Fällen kann eine schwere Leberinsuffizienz mit schlechter Prognose auftreten.

5 Therapie

Behandlung der Mutter

Im Allgemeinen beinhaltet die Behandlung des NLE die medikamentöse Therapie von Krankheitsschüben bei Schwangeren mit SLE, bei denen ein hohes Risiko besteht, dass ihr ungeborenes Kind betroffen ist. Hierfür werden Medikamente eingesetzt, die gegen die Erkrankung wirken, für den Fötus aber ungefährlich sind. Ein solcher Ansatz kann die Prävalenz der Kinder, die im Zusammenhang mit dem NLE einen kompletten AV-Block entwickeln, herabsetzen. In diesem Zusammenhang werden manchmal Kortikosteroide und einige Immunsuppressiva eingesetzt. Es gibt jedoch keine Langzeitdaten von Kindern, die intrauterin Immunsuppressiva ausgesetzt waren [2].

Behandlung des Neugeborenen

Die Behandlung des Neugeborenen muss individuell angepasst werden an die jeweilige Manifestation des NLE, die sich in der Folge auch auf die langfristige Prognose des Kindes auswirkt.

Bei Patienten mit kongenitalem Herzblock kann das Einsetzen eines Schrittmachers oder die operative Korrektur struktureller Anomalien am Herzen notwendig sein.

Ein NLE, der Haut, Blut, Milz oder Leber betrifft, ist üblicherweise selbstlimitierend und bildet sich ohne Intervention innerhalb von 2 bis 6 Monaten zurück. In schwereren Fällen ist eine unterstützende Behandlung von NLE bedingten Hautläsionen möglich. Eingesetzt werden milde topische Kortikosteroide zur Kontrolle von Hautläsionen und Antimalariamittel (z. B. Hydroxychloroquin) zur Hemmung der Chemotaxis eosinophiler Leukozyten und der Mobilität neutrophiler Leukozyten. Bei zurückbleibender Teleangiektasie kann eine Laserbehandlung

überlegt werden. Die direkte Sonnenexposition sollte vermieden und Sonnenschutzmittel angewendet werden, da Sonnenlicht die Entstehung von Hautläsionen beschleunigen kann.

6 Diagnostische Tests

Bei jedem Kind, das mit einem kongenitalen Herzblock zur Welt kommt oder das erythematöse Hautläsionen und Teleangiektasien entwickelt, sollte ein NLE in Betracht gezogen werden. Für die Diagnose eines NLE sind verschiedene Untersuchungen notwendig. Für gewöhnlich werden Antikörper gegen Ro/SSA (vorwiegend gegen Ro52) und/oder La/SSB nachgewiesen.

Zur Sicherung der Diagnose eines neonatalen Lupus erythematodes, insbesondere wenn sich Hautveränderungen zeigen, werden Biopsien histologisch untersucht. Die mikroskopische Untersuchung zeigt in den betroffenen Bereichen eine Hyperkeratose, eine verdickte Basalmembran und eine große Anzahl von CD4 T-Lymphozyten. Zusätzlich kann das Durchführen des Lupusbandtests mit direkter Immunfluoreszenz hilfreich sein, um Immunglobulin- und Komplementablagerungen in Hautbiopsien von betroffenem Gewebe im Vergleich zu Biopsien aus nichtbefallener Haut nachzuweisen und deren Ausmaß zu bestimmen.

7 Testmethoden

Zum Nachweis von Autoantikörpern, die für den NLE spezifisch sind, stehen mehrere serologische Tests zur Verfügung. Unterschiede liegen in deren Spezifität, Sensitivität und Arbeitsintensität. Die doppelte radiale Immundiffusion nach Ouchterlony wird zunehmend durch sensitivere heterologe Enzym- oder Line-Immunoassays ersetzt. Allgemein ermöglichen alle diese Tests die sichere Diagnose eines neonatalen Lupus erythematodes, insbesondere in Verbindung mit der histologischen Auswertung von Gewebebiopsien.

Literatur

- [1] Müller-Ladner U, Benning K, Röther E, Lang B. Neonatal lupus erythematosis as an example of passively acquired autoimmunity. *Immun Infekt* 1992; 20: 117–21.
- [2] Callen JP. Neonatal and pediatric lupus erythematosis. 2011 Medscape. (Accessed October 7, 2011, at <http://emedicine.medscape.com/article/1066549-overview>).
- [3] Spence D, Hornberger L, Hamilton R, Silvermann ED. Increased risk of complete congenital heart block in infants born to women with hyperthyroidism and Anti-Ro and/or anti-La antibodies. *J Rheumatol* 2006; 33: 167–70.
- [4] Jaeggi ET, Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: new and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 504–14.
- [5] Kecelj N, Vizjak A, Dragoš V, Lunder T. Neonatal erythematous lupus. *Acta Dermatoven APA* 2003; 12: 137–42.

- [6] Burch JM, Lee LA, Weston WL. Neonatal lupus erythematosus. 2002. Medscape, (Accessed October 7, 2011, at <http://www.medscape.com/viewarticle/442027>)