

## Juvenile idiopathische Arthritis und Uveitis: Screening

Arnd Heiligenhaus<sup>1#</sup>, Anne Mingels<sup>1</sup>, Ulrich Neudorf<sup>2</sup>, Gerd Ganser<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Augenabteilung am St. Franziskus Hospital

<sup>2</sup> Universitätskinderklinik Essen

<sup>3</sup> St. Josef-Stift Sendenhorst, Abteilung Kinder- und Jugendrheumatologie

#Die Empfehlungen wurden erarbeitet unter Mitwirkung von:

### Ophthalmologie:

M. Becker, A. Heiligenhaus, T. Hudde, U. Pleyer, K.-P. Steuhl,  
S. Thurau, M. Zierhut.

### Pädiatrie:

S. Benseler, G. Bürk, S. Fahl, D. Föll, M. Frosch, G. Ganser, S. Kastner, I.  
Kleine, E. Lainka, K. Mönkemöller, J. Ndagijimana, U. Neudorf, T. Niehues, J.  
Roth, S. Seeliger, N. Wagner, R. Wieland, H. Winowski

## **1. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen im Kindesalter**

Die Erstbeschreibung einer entzündlich rheumatischen Erkrankung im Kindesalter geht auf G.F. Still zurück, der 1897 eine schwere systemische Rheumaerkrankung mit Fieber, extremer Bewegungseinschränkung und einer hohen Mortalität beobachtete. Diese systemische Form oder auch Still-Syndrom genannt ist die schwerste Verlaufsform der „juvenilen idiopathischen Arthritis“ (JIA), die sich nach der aktuellen Klassifikation in 7 Subgruppen aufgliedern lässt. Die JIA wiederum ist die häufigste chronische Autoimmunerkrankung des Kindesalters.

### **Nomenklatur**

Die Begriffe juvenile chronische / rheumatoide / idiopathische Arthritis beschreiben verschiedene Verlaufsformen einer chronisch verlaufenden entzündlichen Gelenkerkrankung mit Beginn vor dem 16. Lebensjahr. Vor der Diagnosestellung ist eine obligate Forderung, andere mögliche Ursachen einer Gelenkentzündung auszuschließen. Die Liste der Differentialdiagnosen ist sehr umfangreich und umfasst hämatologisch-onkologische, infektiologische, reaktive, genetische, metabolische und immunologische Erkrankungen, Traumata und orthopädische Erkrankungen. Derzeit werden mehrere Klassifikationen nebeneinander benutzt. Obligat ist das Auftreten einer Arthritis für die Zeitdauer von mindestens 6 Wochen. Die klinischen Zeichen sind Schwellung, Überwärmung, Schmerzen und Funktionseinschränkung an einem oder mehreren Gelenken. Rötung ist selten und deutet eher auf ein reaktives oder septisches Geschehen. In der europäischen Klassifikation (EULAR) werden die Erkrankungen als „juvenile chronische Arthritis“ bezeichnet. Man unterscheidet oligoartikuläre Verlaufsformen mit Beginn im frühen Kindesalter und Schulkindalter, polyartikuläre Verlaufsformen ohne und mit Nachweis von Rheumafaktoren sowie die systemische Verlaufsform, das Still-Syndrom. Nach europäischer Klassifikation besteht die Arthritis über mindestens 3 Monate. Im Gegensatz dazu ist in der amerikanischen Nomenklatur (ACR) die

Diagnosestellung unter dem Begriff „juvenile rheumatoide Arthritis“ bereits nach 6 Wochen möglich. Verschiedene Verlaufsformen wie die „juvenile Spondylarthropathie“ werden hier abgegrenzt. [18]. Unter dem Begriff „Juvenile Spondylarthropathie“ wiederum fasst man bestimmte Verlaufsformen wie auch die Juvenile Psoriasis-Arthritis, das Reiter-Syndrom, Arthritiden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und undifferenzierte Spondylarthropathien zusammen, bei denen eine starke Assoziation zu HLA-B27 besteht.

Eine neue internationale Klassifikation (ILAR) ermöglicht bei der häufigsten oligoartikulären Manifestation auch die Berücksichtigung des (prognostisch ungünstigeren polyartikulären) Langzeitverlaufs. Ferner wurde die Gruppe der Patienten mit „juvener Spondylarthropathie“ in der Diagnosekategorie „Arthritis mit Enthesitis“ mit erfasst. Die Psoriasis-Arthritis wird als eine weitere Subgruppe definiert. Die Kriterien für die systemische Verlaufsform wurden neu definiert und eine zusätzliche Kategorie „andere Arthritis“ eingeführt für Patienten, die in keine der o.g. Gruppen oder mehr als eine Subgruppe einzuordnen sind

### **Epidemiologie**

Die Inzidenz einer akuten Arthritis liegt etwa bei 1:1000 Kindern/Jahr. Die Inzidenz einer chronischen Arthritis (> 6 Wochen Krankheitsdauer) wird international mit 12 – 19 /100.000/Jahr angegeben, sie beträgt in Deutschland 3,5 – 6,6/100.000.

Die Prävalenzdaten schwanken international stark in Abhängigkeit von der Population und Erfassungsmethode zwischen 56 – 113 pro 100000 Kindern unter 16 Jahren. Für Deutschland wird eine Prävalenz von 14,8 – 20/100000 angegeben [39,44,70].

### **Klassifikationen und klinischer Verlauf**

Langzeitergebnisse liegen für die ILAR-Klassifikation noch nicht vor, da diese erst 1998 beschrieben wurde. Derzeit werden die verschiedenen Einteilungen (ILAR, EULAR, ACR) relativ willkürlich nebeneinander benutzt, was aus klinischen und wissenschaftlichen Gründen ungünstig ist.

Bei der Beurteilung des Langzeitverlaufs hinsichtlich der Häufigkeit verschiedener Organmanifestationen und therapeutischer Optionen ist man derzeit noch auf die Ergebnisse der Studien, die sich der europäischen oder amerikanischen Klassifikation bedienen, angewiesen.

Die Klassifikation der ILAR [56] wird im Folgenden übernommen. Um das Verständnis zu erleichtern, werden die vergleichbaren Subgruppen der europäischen (EULAR) und amerikanischen (ACR) Klassifikation in Klammern gegenüber gestellt [18].

1. Juvenile idiopathische Oligoarthritis
  - persistierend (oligoartikulärer Verlauf (nach > 6 Monaten)
  - extended (polyartikulärer Langzeitverlauf nach > 6 Monaten)  
(EULAR/ACR: Oligoarthritis, frühkindlicher Krankheitsbeginn, (Typ I), ANA positiv)
2. Juvenile Arthritis mit Enthesitis  
(EULAR: Juvenile Oligoarthritis mit spätem Krankheitsbeginn (Typ II), HLA-B27 positiv; ACR: juvenile Spondylarthropathie)

3. Juvenile idiopathische (EULAR: chronische; ACR: rheumatoide) seronegative Polyarthritits
4. Juvenile idiopathische (EULAR und ACR: rheumatoide) seropositive Polyarthritits
5. Systemische juvenile idiopathische (EULAR: chronische; ACR: rheumatoide) Arthritis (Synonym: Still-Syndrom nach dem Erstbeschreiber G.F. Still, 1897)
6. Juvenile idiopathische Psoriasis-Arthritis (ACR: Untergruppe der juvenilen Spondylarthropathien)
7. Andere Arthritiden (in o.g. Klassifikation nicht oder nicht eindeutig einzuordnen, da sie keine oder mehrere der oben genannten Kategorien erfüllen)

## **Klinik und Leitsymptome**

### 1. Juvenile idiopathische Oligoarthritis

#### *ILAR-Definition:*

Oligoarthritis an 1 bis 4 Gelenken während der ersten 6 Monate der Erkrankung : 2 Verlaufsformen werden abgegrenzt:

- a. persistent: im Langzeitverlauf nicht mehr als 4 Gelenke betroffen
- b. extended: 5 und mehr Gelenke nach > 6 Monaten betroffen.

#### *Erfahrungen aus der EULAR/ ACR-Klassifikation:*

- Häufigste Verlaufsform, oft Beginn im Kleinkindalter, in 70 – 80 % Mädchen
- Gelenkbefallsmuster asymmetrisch, bevorzugt untere Extremitäten
- In ca. 50 % Kniegelenksbefall, 20-30 % Sprunggelenke, 10 % Handgelenke, 5–10 % Ellbogengelenke, seltener Kiefer-, Hüft-, Schulter-, Finger- und Zehengelenke
- Lokale Wachstumsstörungen durch entzündliche Hyperämie und Schonhaltungen
- Polyartikulärer Langzeitverlauf bei 20–30 %, prognostisch deutlich ungünstiger
- Antinukleäre Antikörper bei 70-80 % der Patienten vorkommend.

#### *Die ILAR- Ausschlusskriterien bestehen in:*

A: gesicherte Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades

B: Arthritis bei einem HLA-B27 positiven Jungen im Alter von 6 und mehr Jahren

C: gesicherte HLA-B27 assoziierte Erkrankung bei einem Verwandten 1. Grades

D: Nachweis von Rheumafaktoren (2 x im Abstand von mindestens 3 Monaten)

E: Systemische Arthritis.

## 2. Enthesitis assoziierte Arthritis

(EULAR: Oligoarthritis Typ II, spät manifestierend; ACR: juvenile Spondylarthropathie)

### *ILAR- Definition:*

Arthritis mit Enthesitis oder eines der beiden Merkmale und mindestens 2 der folgenden klinischen Kriterien:

- Druckschmerz am Ileosakralgelenk und/oder entzündlicher Rückenschmerz im Lumbosakralbereich
- Nachweis von HLA-B27
- Krankheitsbeginn bei einem Jungen im Alter von mindestens 6 Jahren
- gesicherte HLA-B27 assoziierte Erkrankung bei einem Verwandten ersten Grades
- akute anteriore Uveitis mit Schmerz, Rötung, Photophobie.

### *Erfahrungen aus der EULAR / ACR-Klassifikation:*

Typischerweise erkranken Jungen häufiger als Mädchen. Im Vordergrund stehen anfangs oft die Gelenke der unteren Extremität, wobei insbesondere eine Entzündung an den Kniegelenken, Sprunggelenken, dem Mittelfuß sowie den Sehnen am Fuß beobachtet wird.

Eine Coxitis, eine Entzündung der Ileosakralgelenke oder der Gelenke der Fußwurzel (Tarsitis) ist vorwiegend in dieser Subgruppe typisch. Im Langzeitverlauf entsteht oft eine polyartikuläre Manifestation sowie eine fortschreitende Wirbelsäulenbeteiligung bis hin zur Manifestation einer Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

### *Ausschlusskriterien nach ILAR-Klassifikation:*

A, D, E (s.o.).

## 3. Juvenile idiopathische seronegative Polyarthritis

### *ILAR-Definition:*

Arthritis an 5 und mehr Gelenken während der ersten 6 Monate der Erkrankung ohne Nachweis von Rheumafaktoren in 2 Untersuchungen im Abstand > 3 Monaten.

### *Erfahrungen aus der EULAR / ACR-Klassifikation:*

Die seronegative Polyarthritis beginnt meist im Kleinkindalter. Mädchen sind deutlich häufiger betroffen als Jungen. Die Erkrankung verläuft oft schleichend mit Gelenkfehlstellungen und generalisierter Muskeldystrophie, erst später folgen Gelenkdestruktionen. Die Diagnosestellung erfolgt oft erst nach Monaten. Meist sind bei Diagnosestellung bereits Hand- und Fingergelenke, Ellbogengelenke, Schultergelenke, Hüften, Knie, Sprunggelenke und Zehengelenke betroffen. Begleitend wird häufiger eine Tendosynovialitis beobachtet. Wegen der ausgeprägten Muskeldystrophie wird manchmal differentialdiagnostisch eine muskuläre Erkrankung vermutet. Es kommt oft im Langzeitverlauf, insbesondere bei später Diagnosestellung und unzureichender Behandlung, zu erheblichen Fehlstellungen, Funktionsdefiziten, Gedeihstörungen sowie Kleinwuchs.

### *Ausschlusskriterien nach der ILAR-Klassifikation:*

Kriterien A-E (s.o.), insbesondere der Nachweis von Rheumafaktoren.

#### 4. Juvenile idiopathische seropositive Polyarthritis

##### *ILAR-Definition:*

Arthritis an 5 und mehr Gelenken während der ersten 6 Monate der Erkrankung mit Nachweis von Rheumafaktoren in 2 Untersuchungen im Abstand von > 3 Monaten.

##### *Erfahrungen aus der EULAR / ACR-Klassifikation:*

Die seropositive Polyarthritis manifestiert sich erst im Schulkindalter. Meist sind Mädchen betroffen. Diese Subgruppe ist zahlenmäßig klein (3 – 5 % der Patienten mit JIA). Betroffen sind meist initial bereits Hand- und Fingergelenke sowie auch Fuß- und Zehengelenke.

Im Verlauf treten oft frühzeitig radiologische Erosionen auf. Das Ausmaß der Erosionen und die Progredienz der Erkrankung sollten klinisch durch Bestimmung der Bewegungsumfänge aller Gelenke und durch regelmäßige Röntgendiagnostik (Hände dv., Vorfüße ap.) beurteilt werden. Im Langzeitverlauf entstehen oft ausgeprägte funktionelle Verschlechterungen, insbesondere bei später oder unzureichender medikamentöser und physikalischer Therapie.

##### *Ausschlusskriterien nach ILAR-Klassifikation:*

A,B,C,E (s.o.).

*Cave:* Rheumafaktoren können auch mit dem Beginn einer Kollagenose im Kindes- und Jugendalter korrelieren. In diesem Fall sind sie oft nur niedrigtitrig nachweisbar. Es sollte auf ein Sjögren-Syndrom geachtet werden. Die Diagnose wird klinisch anhand der typischen Autoantikörper und unter Berücksichtigung des Langzeitverlaufs gestellt. Zu Beginn verläuft die Erkrankung oft unspezifisch. Die (meist für Erwachsene konzipierten) Diagnosekriterien sind häufig noch nicht erfüllt.

#### 5. Systemische juvenile idiopathische Arthritis (Still-Syndrom)

##### *ILAR-Definition:*

Arthritis (gleichzeitig oder innerhalb von 6 Monaten auftretend) mit täglichen Fieberschüben über wenigstens 2 Wochen mit Dokumentation des Fiebertverlaufs (typisch sind 1-2 Fieberzacken > 39° C mit spontaner Entfieberung) an mindestens 3 Tagen sowie mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Flüchtig, im Hautniveau liegender, nicht fixierter Rash (vaskulitisches Exanthem)
- Generalisierte Lymphknotenschwellung
- Hepatomegalie oder Splenomegalie
- Serositis

##### *Erfahrungen aus der EULAR/ACR-Klassifikation:*

Die Juvenile Arthritis mit systemischem Beginn ist im klinischen Verlauf sehr variabel. Der Allgemeinzustand der Kinder ist in den fieberfreien Intervallen

oft relativ gut. Typisch ist das Auftreten eines flüchtigen blässrosa (lachsfarbenen) Ausschlages in den Fieberschüben. Zeichen der Polyserositis können Schmerzen beim tiefen Einatmen (Pleuritis), eine Tachykardie und schnelle Ermüdbarkeit (Perikarditis) und kolikartige Bauchschmerzen (Flüssigkeitsansammlung zwischen den Darmschlingen; Aszites) sein. Im Langzeitverlauf kommt es häufig zu rezidivierenden Schüben mit Fieber und Polyarthritiden bzw. zu einem progredienten polyartikulären Verlauf mit Destruktionen, vorwiegend an den Hüftgelenken, Handgelenken und der Halswirbelsäule. Eine umfangreiche differentialdiagnostische Abklärung ist erforderlich, da die Arthritis gerade zu Beginn der Erkrankung fehlen kann, nach den ILAR-Kriterien für die Diagnose jedoch erforderlich ist.

Komplikationen im Langzeitverlauf sind ferner das Makrophagenaktivierungssyndrom, das Auftreten von bakteriellen Infektionen und Septitiden, Kleinwuchs sowie das Risiko einer Amyloidose aufgrund persistierender Entzündungsaktivität.

#### *Ausschlusskriterien nach ILAR-Klassifikation:*

A-D (s.o.).

### 6. Juvenile idiopathische Psoriasis-Arthritis

#### *ILAR-Definition:*

Auftreten einer Arthritis bei (hautärztlich gesicherter) Psoriasis oder einer Arthritis und mindestens 2 der folgenden klinischen Kriterien:

- Daktylitis (Verdickung mehrerer Gelenke in einem Strahl) „Wurstfinger, -zehe“
- Nagelauffälligkeiten (Tüpfelnägel, Hyperkeratose, Onycholyse)
- positive Familienanamnese für Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades.

#### *Erfahrungen aus der ACR-Klassifikation (der Gruppe der juvenilen Spondylarthropathien zugeordnet):*

Im klinischen Verlauf dominiert die asymmetrische periphere Oligoarthritis im Strahl. Andere Verläufe mit Polyarthritiden, Achsenskelett-Beteiligung und Uveitis können die Einordnung erschweren. Das zeitgleiche Auftreten einer Psoriasis mit der Arthritis wird nur in der Minderheit der Fälle beobachtet. Die polyartikulären Verläufe der Psoriasisarthritis sind hinsichtlich der funktionellen Prognose oft ungünstig.

Eine HLA-B27 Assoziation besteht bei ca. 30 % der Patienten. Eine Assoziation zum Nachweis von antinukleären Antikörpern besteht ebenfalls.

#### *Ausschlusskriterien nach ILAR-Klassifikation:*

B-E (s.o.).

### 7. Andere Arthritis

#### *ILAR-Definition:*

Arthritis unbekannter Ursache, die für mindestens 6 Wochen persistiert, jedoch

- keines der Kriterien der vorangehenden Kategorien erfüllt

- Kriterien für mehr als eine der vorangehenden Kategorien erfüllt.

*Erfahrungen aus der EULAR / ACR Klassifikation:*

Krankheitsverläufe, die hier eingeordnet werden, sind z.B. Patienten mit einer Oligoarthritis und Nachweis von Rheumafaktoren oder Patienten mit Familienangehörigen 1. Grades mit einer HLA-B27 assoziierten Erkrankung oder Psoriasis, die einer anderen Subgruppe zugeordnet werden. Vorläufige Daten zur ILAR-Klassifikation ergeben, dass ca. 10–30 % der Patienten in diese Subgruppe einzuordnen sind.

Für den klinischen Alltag ist diese Kategorie wenig hilfreich. Wissenschaftlich ermöglicht sie die Untersuchung relativ homogener Patientenkollektive zur genaueren Erforschung der Pathogenese von Erkrankungen.

### **Diagnostik**

Die Diagnose wird nach klinischen Kriterien anhand der oben genannten Einteilung und unter Berücksichtigung der zahlreichen Differentialdiagnosen gestellt.

Die Laborparameter dienen vorwiegend der Bestimmung der Entzündungsaktivität, dem Ausschluss einer anderen Ursache, z.B. einer reaktiven Arthritis sowie der näheren Einordnung der Erkrankung, der Bestimmung von Risikofaktoren für den Langzeitverlauf und der Therapiekontrolle der eingesetzten Medikamente.

#### Labordiagnostik:

- Entzündungsparameter: BSG, CRP, Blutbild, Differentialblutbild, Elektrophorese; Ferritin;
- krankheitsassoziierte Marker: HLA-B27, Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper (ANA)
- Infektionsserologie: Borrelien-Antikörper obligat, weitere infektserologische Parameter entsprechend der Klinik

#### Arthrosonografie:

Beurteilung von bewegungseingeschränkten, schmerzhaften Gelenken.

#### Augenarzt:

Untersuchung ist obligat bei jeder juvenilen Arthritis bei Diagnosestellung und im weiteren Verlauf (s.u.)

### **Differentialdiagnosen:**

Infektionsassoziierte Arthritiden  
 Traumata  
 Kindesmisshandlung (battered child)  
 Überlastungsbedingte Beschwerden  
 Tumoren / maligne Erkrankungen  
 Hämatologisch hereditäre Erkrankungen  
 Andere synoviale Erkrankungen  
 Entzündliche Systemerkrankungen  
 Nicht-synoviale Erkrankungen  
 Stoffwechselerkrankungen  
 Systemische Autoimmunerkrankungen und Vaskulitiden  
 Immundefektsyndrome  
 Familiäre und genetische Erkrankungen  
 Nicht-entzündliche synoviale Erkrankungen

## 2. Uveitis

Uveitis bezeichnet Entzündungen des Augenninneren unter Mitbeteiligung der gefäßführenden Schichten der Iris, des Ziliarkörpers und der Aderhaut. Die Einteilung der unterschiedlichen Uveitisformen erfolgt nach den Empfehlungen der International Uveitis Study Group [3]. Demnach sind eine anteriore, intermediäre und posteriore Uveitis sowie eine Panuveitis voneinander abzugrenzen. Es wird differenziert, ob der entzündliche Schub schleichend oder plötzlich beginnt, kurz oder lang und chronisch (>3 Monate), von milder oder schwerer entzündlicher Aktivität ist und ob einmalige oder wiederholte Schübe entstehen. Anteriore Uveitiden werden nicht selten von einem Makula- oder Papillenödem begleitet oder intermediäre- und posteriore Uveitiden von einigen Kammerwasserzellen, ohne dass dieses unmittelbar die Bezeichnung als Panuveitis rechtfertigt.

### Uveitis im Kindesalter

Uveitis ist im Kindesalter etwas seltener als im Erwachsenenalter. Der Anteil der vor dem 16ten Lebensjahr beginnenden Uveitiden betrug in früheren Studien 5-10% von allen Uveitispatienten [26,37,38,53,54,62].

Wie bei Erwachsenen, ist die häufigste Verlaufsform auch im Kindesalter die idiopathische anteriore Uveitis ohne assoziierte Erkrankung. Einer akuten anterioren Uveitis (AAU) wird eine chronische anteriore Uveitis (CAU) gegenübergestellt. Bei Kindern mit AAU findet sich häufig das HLA-B27 Merkmal. Der akute Schub betrifft meist ein Auge und führt typischerweise zu starken Schmerzen, Rötung, Epiphora und Fibrinbildung in der Vorderkammer. Für die CAU ist ein schleichender Beginn und eine synchrone Entzündung in beiden Augen charakteristisch. Bei dieser Verlaufsform ist das Ausmaß an feinen und speckigen Keratopräzipitaten, Zellen in Vorderkammer und Glaskörper, hinteren Synechien, Katarakt und Makulaödem individuell sehr unterschiedlich.

Da auch im Kindesalter alle autoimmunologischen und infektiösen Uveitisformen auftreten können [80], muss bei begründetem klinischem Verdacht sorgfältig eine entsprechend breite Differentialdiagnostik betrieben werden.

### Uveitis bei rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter

Die relativen Häufigkeiten der unterschiedlichen Uveitisformen haben sich in den letzten Jahrzehnten verändert [12,37,38,54]. Während die juvenile rheumatoide Arthritis (JRA) vor 3 Dekaden nur 5-12% aller Uveitispatienten einnahm, stellt sie heutzutage die häufigste übergeordnete Erkrankung im Kindesalter dar [53,80]. Werden nur die Patienten mit anteriorer Uveitis betrachtet, beträgt der Anteil sogar bis zu 70% [30,80]. Obschon die veränderten Häufigkeiten sicherlich die besondere Zuweisungsmodalität der betreffenden tertiären Uveitiszentren widerspiegeln, reflektieren sie aber insbesondere die verbesserte Diagnostik von rheumatischen Erkrankungen und das intensivere Screening von Risikopatienten.

Bei 10-24% der Kinder mit juveniler Arthritis wird eine Uveitis beobachtet [23,

31,33,42,74,81]. Die großen Zahlendifferenzen in den Arbeiten beruhen auf den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden, Nachbeobachtungszeiten und der angewendeten Klassifikation von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Die lange angewandten amerikanischen und europäischen Klassifikationen von rheumatischen Erkrankungen haben sich in wichtigen Aspekten deutlich unterschieden (s.o.). Dies hat zur unterschiedlichen Gruppeneinteilung von Uveitispatienten geführt. Teilweise wurden sogar AAU und CAU nicht getrennt beurteilt, was sich auch auf die Empfehlungen hinsichtlich des Screenings und der Therapie ausgewirkt. Diese so unterschiedlichen Uveitisverläufe werden nun in der ILAR Klassifikation klar voneinander getrennt (**Tabelle ILAR Klassifikation**). Bislang liegen aber noch keine detaillierten Angaben bezüglich des natürlichen Verlaufes und der Komplikationen der Uveitiden innerhalb der einzelnen ILAR Kategorien vor.

### **Systemische, polyartikuläre und oligoartikuläre juvenile idiopathische Arthritis**

Die meisten Abhandlungen über Uveitis bei Arthritis im Kindesalter beziehen sich auf die ACR Klassifikation von entzündlich rheumatischen Erkrankungen (JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation, [5]). In dieser Klassifikation werden drei Patientengruppen entsprechend den typischen klinischen Zeichen in den ersten 6 Krankheitswochen unterschieden. Die nachfolgende Beschreibung der typischen Uveitismerkmale bezieht sich insofern auch auf die ACR Klassifikation. Die systemische juvenile rheumatoide Arthritis ist sehr selten mit einer Uveitis verknüpft. Weniger als 1% der Patienten entwickeln eine Uveitis [6,10,61,86]. Die meisten Autoren beschreiben, dass nur bei 5% der polyartikulären Verlaufsform eine Uveitis beobachtet werden kann [6,10,29]. Demgegenüber weist die oligoartikuläre juvenile rheumatoide Arthritis mit einer Inzidenz von 13-20% ein besonders hohes Uveitisrisiko auf. Sowohl die Arthritis als auch die assoziierte Uveitis manifestieren sich in dieser Patientengruppe besonders früh. [9,29,61,71].

In den bisherigen Studien waren von den untersuchten JRA-Patienten mit Uveitis 65-90% der oligoartikulären, 12-37% der polyartikulären und nur 2-6% der systemischen Arthritis zuzuordnen [6,10,30,32,35,59,60,74,77,86]. Die sehr unterschiedlichen Inzidenzen beruhen wahrscheinlich auf den unterschiedlichen Erstuntersuchungen und Nachbeobachtungszeiten.

#### Prognostische Faktoren für das Auftreten einer Uveitis

Eine wesentliche Aufgabe bestand darin, die prognostischen Faktoren zu definieren, mit denen sich das Auftreten einer Uveitis bei einem Patienten, der an einer juvenilen Arthritis erkrankt ist, vorhersagen lässt.

Die Uveitis tritt bei Mädchen wesentlich häufiger auf: 60-85% der Uveitiserkrankten sind Mädchen [10,31]. Die Kinder mit einem früheren Manifestationsalter der Arthritis entwickeln häufiger eine Uveitis. Das mittlere Arthritismanifestationsalter lag bei Kindern mit Uveitis (4,8 Jahre) deutlich unter dem der Kinder ohne Uveitis (7,3 Jahre) [42].

Das Uveitisrisiko ist bei Patienten mit oligoartikulärer Arthritis höher als bei den anderen Arthritisformen [6,29,74,86]. Kotaniemi und Mitarbeiter [42]

haben demgegenüber beobachtet, dass das Risiko bei polyartikulärer und oligoartikulärer Arthritis gleich hoch ist.

Bei Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) ist eine Uveitis eindeutig häufiger beobachtet worden. Während 65-93% der Uveitisbetroffenen ANA positiv sind [30,32,42,55,68,86] trifft dies nur für 30-37% der Nichtbetroffenen zu [42,68]. Der ANA-Titer scheint aber weder für die Manifestation noch für die Schwere der Uveitis von Relevanz zu sein [51]. Auch die ENA scheinen für die JRA-Uveitis unbedeutend zu sein [46,76]. Die Uveitiskinder sind typischerweise Rheumafaktor negativ [29]. Die Ergebnisse von Untersuchungen zur Expression von HLA-Molekülen haben gezeigt, dass HLA-DR5 mit einer gesteigerten und HLA-DR1 mit einer verminderten Uveitishäufigkeit korrelieren [20,48].

#### Verlauf der Uveitis

Die Uveitis wird am häufigsten zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahr diagnostiziert [42,86]. Bei etwa 50% der Patienten tritt die Uveitis vor oder innerhalb der ersten 3-6 Monate nach der Arthritismanifestation auf [9,42], bei etwa 90% innerhalb von 4 Jahren und bei praktisch allen Kindern innerhalb der ersten 7 Jahre [6,9,11,35,74,77]. In Einzelfällen wurde die Uveitis auch erst nach 20 Jahren diagnostiziert [32]. Die Uveitis entwickelt sich bei 6-13% der Patienten aber bereits vor der Arthritis [32,35,42,86]. Bemerkenswert ist, dass die Uveitis in dieser Gruppe häufig schon vor dem dritten Lebensjahr auftritt [29].

Fünfundsechzig bis 87% der Patienten haben eine beidseitige Uveitis [29,59,60,86]. Die Beteiligung des zweiten Auges entwickelt sich bei 90% schon initial oder in den nächsten Monaten [29,74]. Ein Jahr nach dem Befall des ersten Auges sinkt das Risiko einer Uveitiserkrankung am zweiten Augen auf ein Minimum [31]. Interessanterweise schwächt sich der Entzündungsgrad mit der Pubertät nicht selten ab.

Bis auf wenige Ausnahmen handelt es sich um eine anteriore Uveitis mit nicht-granulomatösem Charakter [31,61]. Die Entzündung verläuft häufiger mit Schüben und Remissionen (80%) als chronisch schwelend (20%).

Seltener heilt sie nach einem einzelnen Schub ab. Die Entzündung in den Augen ist typischerweise unabhängig von der Entzündungsaktivität in den Gelenken [29,59,60].

Die Iridozyklitis bei JRA beginnt in der Regel schleichend und ist praktisch immer asymptomatisch [42]. Nur in Ausnahmefällen gehen die Schübe mit einer milden Rötung des Auges einher. Anfänglich werden häufig nur feine Keratopräzipitate, ein hoher Tyndall-Effekt und Zellen in Vorderkammer oder Glaskörper festgestellt. Auch bei einem maximalen Vorderkammerzellbefund bleibt das betroffene Auge äußerlich fast immer unauffällig.

Bei 30-40% der Patienten wird die Uveitis erst diagnostiziert, wenn sich bereits Komplikationen ausgebildet haben. Wolf und Mitarbeiter [86] haben bei Erstuntersuchung eine Bandkeratopathie bei 19%, posteriore Synechien bei 35% und eine Katarakt bei 16% der Kinder beobachtet. Ebenso waren Fibrinmembranen und ein Zellbefund im vorderen Glaskörper häufig. Die Kinder beklagen den Visusverlust nur selten. Häufig können sich die Kinder trotz beidseitig schlechtem Visus in Kindergarten oder Schule sicher bewegen. Gelegentlich fallen als erste Zeichen der Uveitis Pupillenentrundungen oder der fehlende Fundusreflex auf.

Wegen des asymptomatischen Verlaufes bleibt oft unklar, wie lange die Uveitis bereits bestanden hat. Bei einer chronischen Iridozyklitis können innerhalb von wenigen Tagen Fibrinmembranen, posteriore Synechien, eine Glaskörperinfiltration oder eine okuläre Hypo- oder Hypertonie entstehen. Innerhalb von wenigen Monaten kann sich eine Bandkeratopathie, eine Katarakt oder ein Makulaödem entwickeln.

Kanski [31] beobachtete bei 315 Patienten, dass etwa 25% eine sehr milde und / oder kurzfristige Uveitis mit einer exzellenten Visusprognose aufwiesen. Bei 50% der Patienten war die Uveitis schwer, konnte aber mit lokaler Kortikoidtherapie gut kontrolliert werden. Fünfundzwanzig Prozent waren aber an einer schwersten therapierefraktären Uveitis mit visusmindernden Komplikationen und Visusverlust erkrankt.

### Komplikationen

Die Ausbildung von Komplikationen bei dieser Uveitisform ist ausgesprochen typisch. Während die Komplikationsrate in den 50er-70er Jahren noch 75-80% betrug [6,29,73], ist sie in den meisten aktuelleren Studien mit 25-30 % doch deutlich geringer [9,42]. Von besonderer Bedeutung ist, dass zum Zeitpunkt der Uveitisiagnose bereits 20-40% der Kinder ein oder mehrere Komplikationen aufweisen [29,74,86]. Die Beobachtungen von Key und Kimura [35] und anderer Autoren belegen klar, dass die Komplikationsrate mit der Uveitisdauer korreliert.

### *Bandkeratopathie*

Bei 25-55% der JRA Patienten mit chronischer Iridozyklitis wird eine Bandkeratopathie beobachtet [74,86]. Der Pathomechanismus dieser Kalziumphosphat-Ablagerungen in die oberflächlichen Hornhautschichten ist unklar. Anfangs entwickeln sich die Trübungen bei 3 und 9 Uhr limbusnah in den basalen Epithelschichten, der Bowmann-Schicht und dem oberen Stroma. Sie dehnen sich dann bandförmig in der Lidspalte aus und bleiben dabei avaskulär. Der Visus verschlechtert sich, sobald die Trübungen die optische Achse verlegen und dichter werden.

### *Katarakt*

Fünfunddreißig bis 65% der Uveitiskinder mit JRA entwickeln eine sekundäre Katarakt [74,86]. Obschon diese entzündungsbedingt ist, kann die Kataraktentwicklung zweifelsohne von einer mehrmonatigen hochdosierten lokalen Gabe hochpotenter Kortikoide (Prednisonacetat, Dexamethason oder Betamethason) oder von einer systemischen Kortikosteroidgabe beschleunigt werden. Der kataraktogene Einfluss der Einzelkomponenten lässt sich im Einzelfall kaum bemessen.

### *Glaukom*

Ein Glaukom entwickelt sich bei 10-42% der Uveitiskinder mit JRA [16,29,86]. Obschon gelegentlich krisenhafte Druckanstiege mit entsprechenden Symptomen beobachtet werden, sind schleichende Tensioanstiege und Tensiospitzen typischer. Offenwinkelglaukome mit Goniosynechien oder entzündlicher Trabekelwerkverlegung treten häufiger auf als Pupillarblockglaukome. Es kann schwierig sein, zwischen einem entzündlichen und steroidinduzierten Tensioanstieg zu differenzieren [16].

### *Glaskörperinfiltration und –trübungen*

Häufig wird am schwerer betroffenen Augen eine Zellinfiltration im vorderen Glaskörperraum gefunden, die sich unter der lokalen Kortikoidgabe resorbiert. Gelegentlich ist die Glaskörpertrübung aber so dicht, dass sie den Einblick auf den hinteren Augenabschnitt stark reduziert und sich nur mit einer systemischen Steroidgabe zurückbildet. Glaskörperblutungen werden selten beobachtet [31,35].

### *Makulopathien*

Einige Publikationen verdeutlichen, dass die Komplikationen des hinteren Augenabschnittes fälschlich als zu unbedeutend eingeschätzt werden. Es werden häufiger Papillenödeme, zystoide Makulaödeme, epiretinale Gliosen und Makulanarben beobachtet [10,35] während periphere chorioretinale Infiltrate eine absolute Rarität darstellen. Kotaniemi und Mitarbeiter [42] fanden bei 8% und Kanski [29] bei 7% ihrer Patienten ein zystoides Makulaödem. Dana und Mitarbeiter [13] beobachteten zystoide Makulaödeme sogar bei 42%, epiretinale Membranen bei 9% und Makulaforamen bei 2% ihrer Patienten. Dies wurde auch an nicht operierten Augen beobachtet. Bei schlechter Fundusbeurteilbarkeit und gleichzeitigen Trübungen der brechenden Medien sollte daher eine Maskeninspektion erwogen werden.

### *Phthisis*

Kanski [29] hat bei 8 von 223 betroffenen Augen (3,6%) zum Ende der Nachbeobachtungszeit eine Phthisis beobachtet. Wolf und Mitarbeiter [86] fanden eine Phthisis bei 4 von 89 Augen, Chylack und Mitarbeiter [10] bei 10% der Patienten. Dana et al. [13] fanden eine Hypotonie oder Phthisis sogar bei 17% der betroffenen Augen.

### Prognostische Faktoren für das Auftreten von Komplikationen und eine schlechte Visuserwartung

Die Diagnose einer Uveitis im Kindesalter wurde früher mit einer hohen Erblindungswahrscheinlichkeit gleichgesetzt. Die Häufigkeit eines Visus von 0,1 oder schlechter wurde in den 50er und 60er Jahren mit 50% beziffert [73,81]. In den 70er Jahren beschrieben Chylack et al [10] eine Erblindungsrate von 20%, Cassidy et al. [6] von 16% und Schaller sogar von 33% [69]. Seitdem wegen des asymptomatischen Verlaufes der Iridozyklitis ein konsequenteres Screening und eine frühere Therapie begonnen wurden, stieg die Visusprognose und sank der Anteil der Patienten mit einem finalen Visus unter 0,1 in letzten 10 Jahre auf 6-22% [9,42,61,86]. Die Zahl der durch JRA-Uveitis im Sinne des Gesetzes Erblindeten ist nach aktueller Datenlage sehr klein [43].

Verschiedene Arbeiten befassen sich mit der Frage, von welchen Parametern das spätere Entstehen von Komplikationen und Visusverlust frühzeitig abgelesen werden kann. Der Schweregrad der Uveitis bei Erkrankungsbeginn ist für die Langzeitprognose von großer Bedeutung [59,60,86]. Immerhin wiesen 60-75% der Patienten mit schwerer Uveitis bei Diagnosestellung eine schlechte Visusprognose auf. Bei Patienten mit hohem Entzündungsgrad und posterioren Synechien bei Erstuntersuchung kam es

signifikant häufiger zu einem Visusabfall, einer Bandkeratopathie, einer Katarakt, einem Glaukom oder einer Phthisis [86].

Eine frühe Uveitismanifestation und längere Uveitisdauer korrelieren mit einer reduzierten Visuserwartung [13]. Von besonderer Bedeutung ist, ob sich die Uveitis vor der Arthritis manifestiert [59,60,86]. Komplikationen und Visusverlust waren bei Kindern, bei denen sich die Uveitis vor der Arthritis manifestierte wesentlich häufiger (67%) als bei denen, deren Uveitis der Arthritis folgte (6%) [86]. Patienten mit Uveitismanifestation in den ersten 2 Monaten nach Arthritis zeigten doppelt so häufig Komplikationen als andere mit späterer Uveitismanifestation [9]. Patienten mit beidseitiger Uveitis entwickeln etwas häufiger Komplikationen als Patienten mit einseitiger Uveitis [42,86].

Der Verlauf an einem Auge sagt aber nichts über den am anderen Auge aus. Auch wenn das schwerer betroffene Auge einen schlechten Visusverlauf aufweist, kann das zweite Auge einen sehr milden Verlauf zeigen oder gar nicht betroffen sein. Dana und Mitarbeiter [13] haben unlängst gezeigt, dass ein besserer initialer Visus, das Fehlen einer Glaukompapille und eine frühe und aggressive antientzündliche Therapie mit einem Visus von 0,5 oder besser korrelierten. Die Visusprognose ist auch nach anderen Studien insbesondere vom Glaukom abhängig [13,29,86].

Der Arthritistyp ist für die Visusprognose ohne Bedeutung [9,86]. Anders als vermutet, war die Prognose bei den ANA-negativen Patienten signifikant schlechter, als bei den ANA+ Patienten [9]. Während in der Studie von Dana und Mitarbeitern [13] die Visusprognose bei Mädchen schlechter war, haben andere einen Einfluss des Geschlechtes auf die Visusprognose nicht beobachten können [42].

### **Enthesitis-assoziierte Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Rheumafaktor positive Arthritis**

Bei Morbus Bechterew, Morbus Reiter und entzündlichen Darmerkrankungen werden gehäuft akute, schubförmige anteriore Uveitiden (AAU) beobachtet. In der Regel ist bei den Betroffenen die Spondylarthritis bereits manifest. Viele Patienten sind HLA-B27 positiv. Das betroffene Auge weist typischerweise eine akute Entzündung mit Rötung, Schmerzen und Fibrinbildung in der Vorderkammer auf. Die meisten Kinder sind männlichen Geschlechtes. Das mittlere Uveitismanifestationsalter liegt mit 16-17 Jahren deutlich über dem der Uveitis bei Oligoarthritis [31,74]. Die einzelnen Schübe heilen unter hochdosierter lokaler Kortikosteroidtherapie in der Regel innerhalb weniger Wochen ab. Die Schübe sind bis auf wenige Ausnahmen unilateral, obschon oft auch das zweite Auge später in gleicher Weise erkrankt. Durch die wiederholten Schübe entstehen nicht selten Komplikationen, insbesondere hintere Synechien, Sekundärglaukom, Rubeosis iridis, Katarakt oder Makulaödem.

Bei der Psoriasis-Arthritis wird gehäuft eine CAU und gelegentlich eine AAU beobachtet. Patienten mit RF-positiver Arthritis wiesen im Vergleich zum Normalkollektiv keine höhere Uveitisinzidenz auf.

### **Andere Arthritiden**

Auch bei anderen Entzündungserkrankungen im Kindesalter wird eine Uveitis beobachtet, wobei die Uveitis durchaus die Erstmanifestation der

Systemerkrankung darstellen kann. Bei Sarkoidose im Kindesalter wird meist eine Panuveitis beobachtet. Typisch ist der granulomatöse Charakter der Entzündung mit speckigen Keratopräzipitaten und Granulomen der Iris (Köppe-Knötchen oder Bussaca-Knötchen), im Kammerwinkel oder der Chorioidea. Typisch sind auch Glaskörperinfiltrationen, Periphlebitis und Gefäßproliferationen. Zu den sehr seltenen entzündlichen Systemerkrankungen mit Uveitis im Kindesalter zählen Vaskulitiden, wie z.B. der M. Behçet oder der Lupus erythematodes und andere Kollagenosen.

### **Screening-Untersuchungen**

#### Screening Untersuchungen vor Ausbruch einer Uveitis

Vor einigen Jahren wurden in einem Gremium bestehend aus Pädiatern und Ophthalmologen (7) Empfehlungen für die Häufigkeit von augenärztlichen Screening-Untersuchungen bei JRA Patienten, bei denen eine Uveitis noch nicht diagnostiziert wurde, ausgearbeitet, die weltweit Anwendung finden. Darin wurden 3 Risikogruppen für das Auftreten einer Uveitis definiert, welche das Alter bei Arthritismanifestation, den ANA-Nachweis und die Arthritisform sowie -dauer berücksichtigen. Zur Hochrisikogruppe wurden Patienten mit oligo- oder polyartikulärer Arthritis, ANA-Positivität und einem Arthritismanifestationsalter unter 7 Jahren gezählt. M. Still Patienten stellen die Niedrigrisikogruppe dar. Alle anderen JRA Patienten wurden zur mittleren Risikogruppe gezählt. In dieser Arbeit werden für die Hochrisikogruppe 3-monatliche, für die mittlere Risikogruppe 6-monatliche und für die Niedrigrisikogruppe 12-monatliche Kontrollen empfohlen.

Unter Anwendung dieser Kontrollintervalle haben Chalom und Mitarbeiter [9] beobachtet, dass überraschenderweise in der Gruppe ANA-negativer Kinder doppelt so häufig Komplikationen auftraten als bei den ANA+ Patienten, obschon die letztgenannte Gruppe viel größer war. Aufgrund der Häufung von Komplikationen in der ANA negativen Gruppe wurde gefolgert, dass die o.g. empfohlenen Intervalle zwischen den Kontrollen in dieser Gruppe zu lang sind.

Noch problematischer bleibt die Situation für jene Patienten, bei denen sich eine chronische asymptomatische Iridozyklitis schon vor der Arthritis manifestiert. Dies könnte nur in regelmäßigen Reihenuntersuchungen diagnostiziert werden.

#### Empfehlungen zu Screeninguntersuchungen bei juveniler idiopathischer Arthritis von der „Uveitis im Kindesalter Studiengruppe“#:

Bei JIA Patienten, bei denen es noch nicht zum Ausbruch einer Uveitis gekommen ist, orientieren sich die Untersuchungsintervalle an den publizierten Erfahrungen über Uveitishäufigkeit und Komplikationsrate. Beispielsweise werden in der Oligo- oder RF-negativen Polyarthritissgruppe mit symptomatischer CAU und hohem Uveitis- oder Komplikationsrisiko in den ersten 2 Jahren 6- wöchentliche und danach bis zum 7ten Jahr 3-monatliche Untersuchungen empfohlen. In der Enthesitis- und Psoriasis-Arthritis Gruppe mit hohem Uveitisrisiko aber symptomatischer AAU sind 6-monatliche Untersuchungen sinnvoll, da der schmerzhafte Schub den Patienten in der Regel unmittelbar zum Arzt führt. Bei Patientengruppen mit geringem Uveitisrisiko werden 3-monatliche Untersuchungen empfohlen. (Details siehe **Abb.1**). Die ophthalmologischen Untersuchungen sollten eine

Visusprüfung, Spaltlampenuntersuchung mit diagnostischer Mydriasis (zum Nachweis von neuen hinteren Synechien), Fundus- und möglichst Tensiokontrolle umfassen.

#### Kontrolluntersuchungen nach Ausbruch einer Uveitis

Bei manifester Uveitis müssen die augenärztlichen Kontrollen vom Krankheitsverlauf und von der Therapie abhängig gemacht werden. Bei noch unbekanntem Verlauf der Uveitis sowie nach einem Schub sollten anfangs tägliche und später ein- bis mehrwöchentliche Kontrollen erfolgen.

#### **Literatur:**

siehe: im Kapitel Immunsuppression