

Häufige klinische Manifestationen von Autoimmunprozessen in der Rheumatologie

Prof. Bernhard Manger

Medizinische Klinik III mit Poliklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Zusammenfassung

Ein gemeinsames pathogenetisches Prinzip der systemischen Autoimmunopathien (Kollagenosen) besteht in der Aufhebung der "natürlichen Toleranz" unseres Immunsystems gegenüber körpereigenen Strukturen. Die hierdurch in Gang gesetzten immunologischen Effektormechanismen führen typischerweise zu Funktionsbeeinträchtigungen verschiedenster Organsysteme. Im klinischen Alltag sollte daher immer dann an eine systemische Autoimmunerkrankung gedacht werden, wenn sich eine Fülle unterschiedlicher Symptome bei einem Patienten auf scheinbar keinen gemeinsamen Nenner bringen läßt.

1. Der systemische Lupus erythematoses (SLE)

Der SLE befällt typischerweise verschiedene Organsysteme, jedoch nicht unbedingt zum gleichen Zeitpunkt. Neben akuten und subakuten Manifestationen ist der Verlauf meist chronisch rezidivierend mit zum Teil lange anhaltenden Remissionen. Dank einer früheren Diagnosestellung und therapeutischen Fortschritten hat sich das klinische Bild während der letzten Jahrzehnte gewandelt: früher oft lebensbedrohlich erkrankt, präsentiert sich die "typische SLE-Patientin" heute meist in zufriedenstellendem Allgemeinzustand, mit Arthralgien, Haarausfall oder Photosensitivität. Fast alle Patienten geben anamnestisch unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Inappetenz oder Fieber an, die organbezogenen Symptomen vorausgehen können.

Das **Schmetterlingserythem** an Wangen und Nasenrücken mit Aussparung der Nasolabialfalten ist zwar das am besten bekannte Symptom des SLE, findet sich jedoch nur bei etwa der Hälfte aller Patienten. Typisch ist das Auftreten von Hauterscheinungen nach Lichtexposition. Andere kutane Manifestationen sind diskoide hyperkeratotische Läsionen, oft schmerzlose oronasale Ulzera oder eine Alopezia areata oder diffusa. Eine Purpura kann beim SLE entweder durch eine Thrombozytopenie oder eine Vaskulitis kutaner Gefäße bedingt sein.

Arthralgien oder **Synovitiden** treten bei nahezu allen SLE-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung auf. Im Röntgenbild finden sich auch nach längerer Erkrankungsdauer meist keine Erosionen bei jedoch deutlichen Subluxationen und Fehlstellungen. Begleitmyositiden äußern sich durch Schmerzen und Muskelschwäche bei etwa der Hälfte aller Patienten.

Die **Lupusnephritis** ist die klinisch wichtigste Organbeteiligung beim SLE und entscheidend für die Prognose der Erkrankung (Häufigkeit: 50%). Hauptsymptome sind eine Proteinurie bis hin zum Vollbild eines nephrotischen Syndroms, oder eine Erythrozyturie und Zylindrurie.

Die **neuropsychiatrischen Manifestationen** des SLE sind vielschichtig und äußern sich in schweren Fällen als Grand mal-Anfälle, Depressionen oder organische Psychosyndrome. Diagnostische Schwierigkeiten bereitet die Einordnung von Symptomen wie hartnäckigen migräneartigen Kopfschmerzen oder Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen. Mit Hilfe der Kernspintomographie lassen sich vaskulitische Veränderungen des ZNS erst im Narbenstadium als "white matter lesions" darstellen. Das periphere Nervensystem kann beim SLE in Form von sensomotorischen Polyneuropathien betroffen sein.

Eine Beteiligung der Thoraxorgane besteht meist in Form einer **Pleuritis** oder **Perikarditis**. An der Lunge kann sich eine akute Lupuspneumonitis mit Schmerzen, Dyspnoe, Hämoptysen und Infiltratbildung oder eine chronisch-progrediente Lungengerüsterkrankung manifestieren. SLE-bedingte Myokarditiden mit Arrhythmien und Reizleitungsstörungen sind selten, ebenso wie die von Libman und Sacks bereits 1924 beschriebene verruköse Endokarditis.

Gastrointestinale Symptome des SLE sind Übelkeit, Erbrechen oder abdominelle Schmerzen, die durch Peritonitis, Vaskulitis mesenterialer Gefäße oder Pankreatitis hervorgerufen werden können. Hepatomegalien finden sich bei etwa einem Viertel aller SLE-Patienten.

Hämatologische Manifestationen umfassen Leuko-, Lympho- und Thrombopenien hervorgerufen durch Autoantikörper gegen Membranantigene ebenso wie Coombs-positive hämolytische Anämien in etwa 10% der Patienten. Häufiger ist jedoch eine hypochrome Anämie bei chronischer Entzündung. Plasmatische Gerinnungsstörungen durch Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren im Sinne einer Hemmkörperhämophilie können auftreten. Oft findet sich beim SLE eine mäßige Lymphadenopathie, seltener eine Splenomegalie.

2. Die progressive systemische Sklerose (PSS)

Auch diese Erkrankung betrifft überwiegend Frauen (Geschlechtsverteilung 4:1) mit einem Haupterkrankungsalter zwischen 40 und 50 Jahren. Man unterscheidet eine diffuse Form mit symmetrischem, rasch zentripetal fortschreitendem Befall der Haut an den Extremitäten und früher viszeraler Beteiligung und eine limitierte Form mit überwiegend distaler Betonung und langsamer Progredienz. Die Hauptmanifestationen der limitierten Form sind in dem Begriff "**CREST-Syndrom**" erfaßt (Calcinosis, Raynaud-Symptomatik, Esophagusbeteiligung (Esophagus), Sklerodaktylie, Teleangiectasien), wobei die einzelnen Symptome nicht vollständig bei jedem Patienten nachweisbar sein müssen.

Frühsymptom der PSS ist bei den meisten Patienten eine ausgeprägte **Raynaud-Symptomatik**, die Hauterscheinungen und viszeralen Veränderungen lange vorausgehen kann. Die Kapillarmikroskopie ermöglicht in diesem Stadium die Darstellung organischer Gefäßveränderungen und somit die Differenzierung zwischen "primärem" Raynaud-Syndrom mit funktioneller Gefäßspastik und beginnendem PSS mit Gefäßrarefizierung und Megakapillaren.

Die **Hautveränderungen** bei der PSS lassen sich in eine initiale ödematöse Phase, ein Zwischenstadium der Induration und eine Phase der Atrophie unterteilen. Anfangs berichten die Patienten über geschwollene Finger und Hände, im weiteren Verlauf

breiten sich die Veränderungen zu den proximalen Extremitäten und Rumpf hin aus. In der indurativen Phase kommt es durch fibrotischen Umbau zu einer Verdickung und Verhärtung der Haut mit nachfolgenden Schrumpfungprozessen. Im Gesicht führt dies zu einer starren Mimik und zur Verkleinerung der Mundöffnung. Der "Tabaksbeutelmund" und die Verkürzung des Zungenbändchens (Skleroglosson) sind nahezu pathognomonische Befunde. An den Extremitäten kommt es zum typischen Bild der Sklerodaktylie, zu Ulzerationen an den Fingerspitzen ("Rattenbißnekrosen") und zu Bewegungseinschränkungen und Kontrakturen der Finger und Hände. Am Ende der Entwicklung steht eine Atrophie der betroffenen Haut mit Ausbildung von Teleangiektasien. Im Röntgenbild ist die Kombination von Kalkablagerungen (Calcinosis cutis) und Akroosteolysen diagnoseweisend. Als weitere Manifestation am Bewegungsapparat finden sich Arthralgien, während echte Synovitiden selten sind.

Bei den **viszeralen Manifestationen** steht die Beteiligung des Ösophagus an erster Stelle. Durch die gestörte Motilität kommt es zu Dysphagie und Refluxbeschwerden. Radiologisch lassen sich eine Weitstellung mit Wandstarre und Verlust der physiologischen Kontraktionen objektivieren (Aufnahmen ohne Anticholinergika!). Frühe Veränderungen mit Störungen in der Peristaltik werden mittels Ösophagusmanometrie nachgewiesen. Durch Befall von Duodenum und Kolon kann es bei PSS-Patienten zu Malabsorption, Obstipation oder paralytischem Ileus kommen.

An der Lunge führt die PSS meist zu einer basal betonten Fibrose mit ausgeprägten restriktiven Ventilationsstörungen und Entwicklung von respiratorischer Insuffizienz und pulmonaler Hypertonie. Eine Herzbeteiligung ist oft Ursache eines letalen Ausgangs bei PSS, wobei primäre Myokardfibrosen, Angiopathien kleiner Koronaräste und chronische Perikarditiden beschrieben wurden. Nierenbeteiligungen sind bei der PSS seltener als bei anderen Autoimmunopathien und betreffen im Gegensatz zu diesen weniger die Glomeruli als vielmehr die Arteriolen. Durch Intimaverdickungen mit Mikroinfarkten kommt es zur Ausbildung einer malignen renalen Hypertonie, die vor dem Einsatz von ACE-Hemmern eine äußerst schlechte Prognose hatte.

3. Die gemischte Kollagenerkrankung (MCTD)

Wie schon der Name ausdrückt, ist die MCTD gekennzeichnet durch ein buntes klinisches Bild mit **Überlappung der Symptome von verschiedenen systemischen Autoimmunerkrankungen**. Dennoch handelt es sich bei dem von Sharp 1972 beschriebenen Syndrom um eine eigenständige Krankheitsentität, die sich klinisch, immunserologisch und vor allem prognostisch von chronischer Polyarthritiden, SLE, PSS und Polymyositis unterscheidet. Eine Raynaud-Symptomatik ist obligat bei nahezu allen MCTD-Patienten nachweisbar. PSS-ähnliche Hautveränderungen sind ebenfalls häufig vorhanden, wenn auch meist in geringerer Ausprägung, ebenso wie Störungen der Ösophagusmotilität oder Lungenfibrosen. Symmetrische Arthritiden der kleinen Gelenke treten bei fast allen MCTD-Patienten auf, Myositiden in etwa zwei Drittel aller Fälle. Polyserositiden und ZNS-Manifestationen wie beim SLE werden beobachtet. Das Auftreten einer Nierenbeteiligung ist selten und milder als beim SLE, wodurch die MCTD in der Regel eine günstigere Prognose aufweist.

4. Das Sjögren-Syndrom (SS)

Das SS bezeichnet die Trias aus chronischer **Entzündung von Tränen- und Speicheldrüsen und Arthritis**. Man unterscheidet das primäre SS als eigenständiges Krankheitsbild vom sekundären SS, das eine Begleiterkrankung bei anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen (z. B. chronische Polyarthritis, SLE) darstellt. In beiden Fällen handelt es sich um eine Autoimmunreaktion mit lymphozytärer Infiltration und Destruktion des Drüsengewebes.

Initial tritt beim SS eine schmerzhafte Schwellung der Ohrspeicheldrüsen mit nachfolgender Störung der Speichelsekretion und Mundtrockenheit (Xerostomie) auf (Abb. 7). Mit Sialographie, Speicheldrüsenzintigraphie und Lippenbiopsie (Nachweis von Rundzellinfiltraten) stehen gering invasive diagnostische Verfahren zur Verfügung. Die Beteiligung der Tränendrüsen führt zunächst zu Augenrötung und Fremdkörpergefühl (Xerophthalmie), dann zur Keratokonjunktivitis sicca und ohne Ersatz der fehlenden Tränenflüssigkeit zu ausgeprägten Hornhautulzerationen. In seltenen Fällen sind beim SS Beteiligungen von Drüsen des respiratorischen Epithels, Pankreatitiden oder renal tubuläre Azidosen beschrieben. Besonders wichtig ist es, bei Patienten mit SS auf Lymphknotenschwellungen zu achten, da beim SS ein deutlich gehäuftes Auftreten von malignen Lymphomen beschrieben ist. Beim sekundären SS wird das klinische Bild zusätzlich zur beschriebenen Symptomatik von der jeweils zugrundeliegenden Erkrankung bestimmt.

Die symptomatische Therapie der Xerophthalmie und Xerostomie besteht im Ersatz von Tränenflüssigkeit und Anregung des Speichelflusses. Bei Patienten mit schwerer Arthritis und viszeralen Manifestation kann eine Therapie mit Steroiden und/oder Immunsuppressiva erforderlich werden.

5. Polymyositis und Dermatomyositis

Die Erkrankung ist geprägt von einer **symmetrischen, proximal betonten Muskelschwäche** - vornehmlich im Oberschenkel-, Becken-, Schulter- und Oberarmbereich, die in der Regel von "muskelkater"artigen Schmerzen und Berührungsschmerz begleitet ist. Ein charakteristisches Symptom ist, daß sich die Patienten ohne Hilfe der Armmuskulatur nicht mehr von einem Stuhl aufsetzen können. In schweren Fällen tritt dann eine Beteiligung der Muskulatur des Schluckaktes mit Dysphagie und - als gefürchtete Komplikation - der Atemmuskulatur hinzu. Diese Symptome können sich rasch in wenigen Wochen entwickeln, aber auch subakut-chronisch einsetzen.

Typisch ist das **fliederfarbene Exanthem ("heliotrop")** der Haut vornehmlich im Gesichts-, Décolleté- und Schulter-Bereich mit häufiger dunkellila Verfärbung der Oberlider. Ebenfalls wichtig sind Exantheme an den Streckseiten der Extremitäten, vor allem am Handrücken über den Knöcheln mit tieferer Färbung, Schwellungen und kleinen Plaques (*Gotttron'sches Zeichen*). Bei anderen Patienten mit Polymyositis können jedoch auch andere Hauterscheinungen mit flüchtigen Exanthenen in anderen Körperbereichen auftreten.

Die **Gelenkbeteiligung** variiert von deutlichen distalen Arthritiden mit Synovitis, die initial das Bild einer chronischen Polyarthrits vortäuschen können, bis zu flüchtigen Arthralgien.

Bei fortgeschrittener Erkrankung ist auch eine Beteiligung der **kardialen Muskulatur** möglich, die sich aufgrund der interstitiellen Myositis vor allem in Reizleitungsstörungen mit Blockbildern (mono- oder bifaszikuläre bzw. AV-Blöcke) mit möglicher Herzinsuffizienz manifestieren. Typische und prognostisch ungünstige Begleiterkrankungen stellen die häufigen Pneumonien oder eitrigen Bronchitiden dar, die auf dem Boden der Beteiligung der Atemmuskulatur, Aspiration bei Schluckstörungen sowie der zumeist erforderlichen immunsuppressiven Therapie auftreten. Da die genannten Krankheitsbilder als **paraneoplastisches Syndrom** auftreten, sollten vor allem Karzinome der Lunge, des Verdauungstraktes und der Mamma ausgeschlossen werden. Zu betonen ist, daß diese zu Beginn der Erkrankung häufig noch sehr klein sind und somit der Untersuchung entgehen können.

Im Vordergrund der Diagnostik steht die Bestimmung der **muskeltypischen Enzyme**, vor allem der Kreatinkinase (CK) und der Aldolase. Zusätzlich ist eine Erhöhung des Myoglobins im Serum nachweisbar. Charakteristische Befunde liefert die **Elektromyographie** mit der typischen Trias aus polyphasischen motorischen Potentialen, Fibrillationen und spontanen Entladungen. In der **Muskelbiopsie** besteht ein typisches Bild mit einem Nebeneinander von Degeneration und Regeneration, Nekrosen, Phagozytose und mononukleären interstitiellen Infiltraten.

5. Immunologische Labordiagnostik

Die systemischen Autoimmunopathien weisen die typische Laborkonstellation chronisch entzündlicher Erkrankungen auf. So finden sich in den meisten Fällen eine Blutsenkungsbeschleunigung und eine Hypergammaglobulinämie. Bei der PSS sind diese Veränderungen oft nur sehr diskret, beim primären SS sehr ausgeprägt nachweisbar. Der Nachweis zirkulierender Immunkomplexe gelingt meist in floriden Krankheitsstadien; eine Verminderung der gesamthämolytische Aktivität oder von Einzelkomplementfaktoren (C3, C4) weist auf eine Komplementaktivierung in vivo hin, wie etwa bei Auftreten einer Lupusnephritis.

Neben diesen unspezifischen Veränderungen sind die beschriebenen Krankheitsbilder vor allem gekennzeichnet durch das Auftreten von Autoantikörpern gegen definierte Nukleoproteine aus dem Zellkern oder Zytoplasma. Als Screening-Untersuchung für antinukleäre Antikörper (ANA) dient der indirekte Fluoreszenztest am Gewebeschnitt oder sensitiver an der humanen Zelllinie HEp-2. Mit Hilfe dieser Methoden lassen sich ANA bei bis zu 90% der genannten Erkrankungen nachweisen, wobei sich die Fluoreszenzmuster unterscheiden, je nachdem gegen welche Antigene in Zellkern oder Zytoplasma die Autoantikörper gerichtet sind. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die für die genannten Krankheitsbilder spezifischsten und damit diagnostisch wichtigsten Autoimmunphänomene.

Tabelle : Autoantikörpernachweise bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Erkrankung	Autoantigen	Häufigkeit
SLE	dsDNA	90%
SLE (schwere Verlaufsform)	Sm	25%
PSS (diffuse Form)	Topoisomerase I (Scl 70)	40%
PSS (limitierte Form)	Zentromer	50%
MCTD	U1nRNP	100%
Primäres SS	Ro (SS-A)	70%
Primäres SS	La (SS-B)	70%
Polymyositis (mit Alveolitis)	Jo-1	20%

In dieser Tabelle sind nur die für das jeweilige Krankheitsbild spezifischsten Autoantikörpernachweise ausgewählt worden. Überlappungen im Autoantikörpermuster zwischen den unterschiedlichen Autoimmunopathien sind die Regel.