



**Universität
Zürich** UZH

USZ Universitäts
Spital Zürich

Medizinische Fakultät

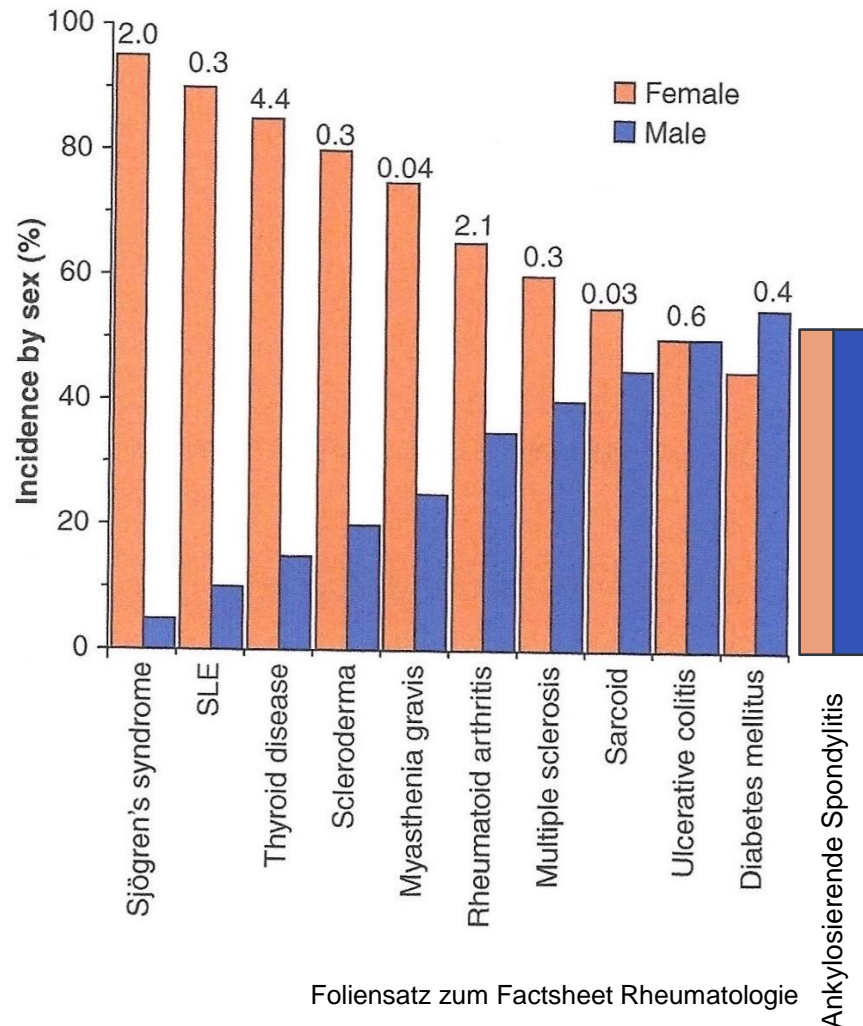
Foliensatz zum Factsheet Rheumatologie

Geschlechterunterschiede bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen (rAI)

Autor:in: Carina Mihai

Co-Autor:innen: Vera Regitz-Zagrosek

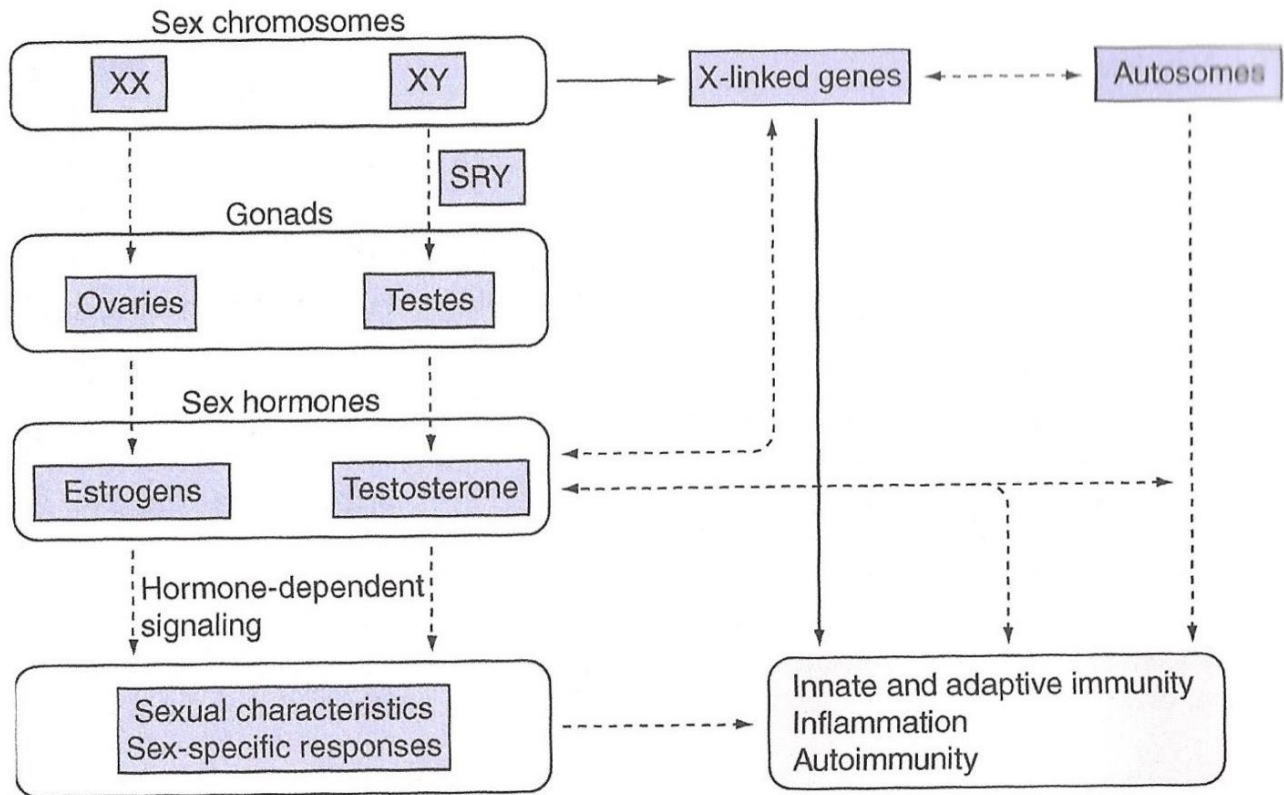
Inzidenz der rheumatischen Autoimmunerkrankungen (rAI)



Autoimmunerkrankungen treten bei ca. 5-8% der Bevölkerung auf, davon sind in 80% der Fälle Frauen betroffen

Angaben müssten eigentl. rAI-spezifisch für prae- und postmenopausale Frauen spezifiziert werden. (SLE von 15:1 praeMP zu 3:1 postMP)

Gründe für weibliche Dominanz bei rAI



Nature Reviews | Immunology

- Stärkere Immunreaktion bei Frauen
- X-Chromosomale Gene
- Y-Chromosomale Gene
- Sexualhormone
- Lebensbedingungen
- Darm Mikrobiom (im Tiermodell mit AI assoziiert)



Rolle der Geschlechtschromosomen bei rAI

Das X-Chromosom trägt zahlreiche immun-relevante Gene:

u.a. CD40 ligand, CXCR3, O-linked, forkhead box, FOXP3, toll-like receptor (TLR)7, TLR8, IL-2 und IL-9 receptor, die z.T der X-Inaktivierung entgehen.

Das X-Chromosom (nicht Y) kodiert für microRNAs, die mit Östrogen-Funktion interagieren

X0 (Turner) und XXY (Klinefelter) haben erniedrigte bzw erhöhte Prävalenz von rAI (SLE)



Rolle der Geschlechtshormone bei rAI - 1

Sexualhormone haben unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit von Konzentrationsbereich, von der Zielzelle und deren Rezeptoren.

- **Östrogen** in physiologischen Konzentrationen (Peri-Ovulation bis Schwangerschaft): überwiegend anti-inflammatorische Effekte:
 - hemmt pro-inflammatorische Cytokine (TNF, IL 1 β , IL 6)
 - induziert anti-inflammatorische Cytokine, die eine T-Helferzell (TH2) Antwort begünstigen, wie IL-4, IL-10 und TGF- β
 - aktiviert regulatorische T Zellen (Treg) und NK-Zellen
- **Östrogen** in Niedrigeren Konzentration: stimuliert TNF, INF Gamma, IL 1 β und NK Zellen
- **Östrogen** steigert die AK Produktion durch B Zellen in allen Konzentrationen.
- **Prolactin** steigert AK Produktion und triggert pro-inflammatorische Cytokinproduktion.
- **Progesteron** stimuliert einen Switch von einer pro-inflammatorischen zu einer anti-inflammatorischen Immunantwort
- **Testosteron** hat überwiegend anti- inflammatorische Effekte:
 - hemmt pro inflammatorische Cytokine, Differenzierung von TH1 Zellen, Immunglobulin Produktion, cytotoxische NK Zellaktivität
 - potenziert die Expression anti-inflammatorischer Cytokine



Rolle der Geschlechtshormone bei rAI - 2

Schwangerschaft:

braucht Immuntoleranz, Switch von proinflammatorischer TH1/TH17 Antwort zu Th2/Treg Zell Antwort mit NK Zell Hemmung

Schwangerschaft fördert AI, die mit Th2 Antwort und pathogenen Auto-AK einhergehen: SLE

Schwangerschaft hemmt AI, die mit Th1 Antwort einhergehen: MS, RA

Stillen kann einen postpartum Schub von RA auslösen, wirkt aber protektiv bei SLE

Rolle der **Geschlechtshormone bei rAI** ist krankheitsspezifisch.

Sex als Risikofaktor für einen spezifischen Verlauf bei rAI

Axiale Spondylarthropathie:

- Männer: häufiger Ankylose der Wirbelsäule
- Frauen: häufiger extra-artikuläre Beteiligung

Systemischer Lupus erythematosus:

- Männer: höhere Prävalenz der Nephritis, höhere Krankheitsaktivität und mehr Hospitalisierungen
- Frauen: Verschlechterung des SLE bei Schwangerschaft

Systemische Sklerose:

- Männer: höhere Mortalität, höhere Prävalenz von: diffuser Hautfibrose, Fingerulcera, Lunge- und Herzbeteiligung

Sjögren Syndrom:

- Männer: häufiger Lymphome als Komplikation
- Frauen: häufiger depressive Störung, Fibromyalgie/Fatigue, Thyreoiditis



1. Rusman T et al. *Rheumatology* 2020; 59: iv38–46.
2. Riveros Frutos A et al. *Lupus* 2017; 26:698-706.
3. Ingegnoli et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:223-240.
4. Mihai C et al. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:681-6.
5. Brand JE et al. *Biol Sex Differ.* 2015; 6: 19.

Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Multifaktorielle systemische rAI:

- betrifft viele Organe ink. Herz und Niere
- 20–50 Fälle/100 000 Individ., überwiegend preMP Frauen (15:1), post MP 3:1

PaPhys:

- Auto-AK Production durch dysregulierte B Zellen, Organinfiltration durch inflammatorische T Zellen and aberrante Immunzell Aktivierung

Bei Männern:

- späterer Beginn und abweichende Klinik, höhere Prävalenz der Nephritis, höhere Krankheitsaktivität und mehr Hospitalisierungen

Bei Frauen:

- Verschlechterung des SLE bei Schwangerschaft
- Vorsicht bei Kontrazeption (iu Devices, bzw. nur Progesteron) und Hormonsubstitution (hohes Thromboserisiko), vor allem bei Anti-phospholipid Antikörpern)



Systemischer Lupus Erythematoses



Schmetterlingserythem

Vermeehrt Schübe in der Schwangerschaft!

Keine GU: **Fatigue**, Lungenbeteiligung, sekundäres Sjögren-Syndrom, Komorbiditäten zu anderen Autoimmunerkrankungen

Typisches Bild bei Frauen:

- Hautmanifestationen
- Raynaud-Phänomen
- Arthritiden, Arthralgien
- Leukopenie
- Psychiatrische Symptome
- Kopfschmerz
- Alopezie

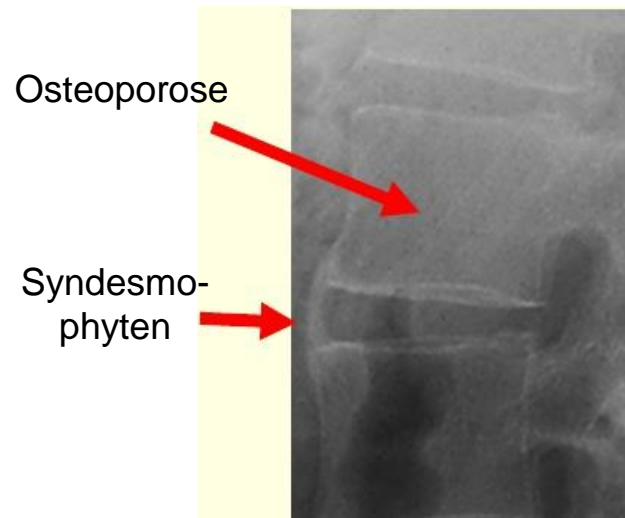


Raynaud-Phänomen

Typisches Bild bei Männern:

- häufiger Herzbeteiligung
- Hautmanifestationen
- Serositis
- Nierenbeteiligung
- Periphere Neuropathie
- Trend zu schwererer Nephritis,
- Thrombosen

Axiale spondylarthropathie (M. Bechterew ; Ankylosierende Spondylitis)



„Bambusstab-
Wirbelsäule“



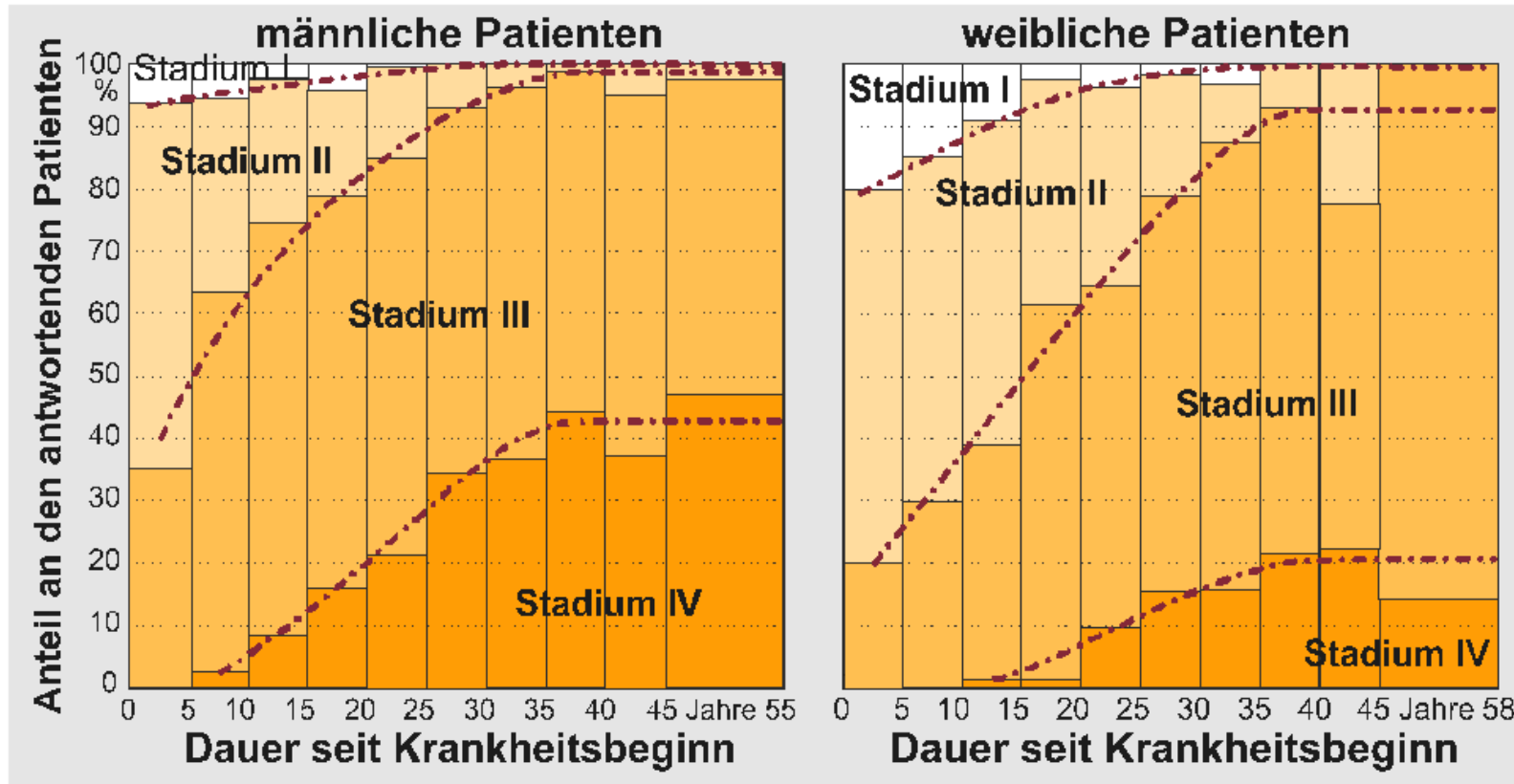
Ausgeprägte Kyphose
der Brustwirbelsäule



Verlust der Beweglichkeit der
Lendenwirbelsäule beim Vorbeugen
(flacher Rücken)

Axiale spondylarthropathie (M. Bechterew, Ankylosierende Spondylitis)

Versteifungsstadien in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung



Axiale Spondylarthropathie – charakterisiert die Erkrankung bei Frauen besser

„Ankylosierende Spondylitis“ ist unglücklich, da es ein relativ seltenes Spätstadium der Erkrankung bezeichnet (häufiger Männer).

Axiale Spondylitis ist bei Frauen mindestens so häufig wie bei Männern:

- **fibromyalgische Symptome (bis zu 50%) mit Generalisierungstendenz**
- **häufiger Beteiligung der HWS**
- **früherer Erkrankungsbeginn**

Frauen befinden sich oft längere Zeit im Schmerzstadium, da es seltener zu einem „Ausbrennen“ der Erkrankung mit völliger Versteifung der Wirbelsäule kommt im Vergleich zu Männern.



Zusammenfassung: geschlechtsspezifische Unterschiede bei rAI

- Frauen sind anfälliger für die Entwicklung von RAIDs als Männer
 - rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus, systemische Sklerose, Sjögren
- Männer haben bei einigen rAI häufig einen schlechteren Krankheitsverlauf als Frauen:
 - Höhere Mortalität bei SLE und SSc
 - andere Symptome schlimmer bei Frauen: e.g. Fibromyalgie bei Sjögren
- Geschlechtsunterschiede sind in der klinischen Praxis zu berücksichtigen
 - in der Diagnose, Behandlung, Familienplanung, Schwangerschaft, Hormonsubstitution