

Die Bedeutung der Grundversorgung für das Management von Patientinnen und Patienten mit komplexen Krankheitsbildern

Die Polyarteriitis nodosa als schwer zu diagnostizierendes Krankheitsbild

Angelika Mandu-Widmer^a, Simone Krähenmann^b, Andrea Rubbert-Roth^c

^a Dipl.-med., Assistenzärztin Klinik für Allgemeine Innere Medizin/ Hausarztmedizin und Notfallmedizin, Kantonsspital St.Gallen; ^b Dr. med., Leitende Ärztin Klinik für Allgemeine Innere Medizin/ Hausarztmedizin und Notfallmedizin, Kantonsspital St.Gallen; ^c Prof. Dr. med., Leitende Ärztin/ Stv. Klinikleiterin Klinik für Rheumatologie, Kantonsspital St. Gallen

Anamnese und ambulante Diagnostik

Eine 21-jährige Schweizerin indischer Herkunft stellte sich mit brennenden Schmerzen des linken Fusses und Taubheitsgefühl der 4. und 5. Zehe in unserer Notaufnahme vor. Klinisch zeigte sich im Übrigen ein unauffälliger Befund, sodass in der Notaufnahme vorerst keine weiteren diagnostischen Schritte eingeleitet, sondern eine ambulante Weiterabklärung empfohlen wurde. Tage später konsultierte sie ihren Hausarzt. Unter dem Eindruck neuropathischer Schmerzen wurde ein Therapieversuch mit Pregabalin initiiert und eine elektrophysiologische Untersuchung in einer neurologischen Facharztpraxis veranlasst, die unauffällig ausfiel. Zwei Wochen später stellte sich die Patientin aufgrund von zunehmenden Sensibilitätsstörungen und invalidisierenden Schmerzen in beiden Füßen sowie neu Unterschenkelödemen und Hautveränderungen (Abb. 1) in einer Notfallstation eines Nachbarkantons vor und wurde später zu uns ins Zentrumsspital verlegt. Die Eigenanamnese war bland: Die Patientin war bisher gesund, arbeitete im Schulbereich, reiste innerhalb Europas und war ferienhalber zuletzt im Kindesalter in Indien. Ab und zu rauchte sie Zigaretten und Cannabis.



Abbildung 1: Originalaufnahmen bei stationärem Eintritt: Bilaterale Unterschenkelödeme und girlandenförmiges Exanthem.

Kommentar

Die Diagnosestellung verzögerte sich nicht zuletzt wegen der initial wenig ausgeprägten klinischen Symptomatik und des unauffälligen elektrophysiologischen Befunds. Erschwerend kam hinzu, dass sich die Patientin in verschiedenen Einrichtungen vorstellte, ohne dass die Befunde zusammengeführt wurden. Erst die Hospitalisation im Zentrumsspital ermöglichte es, diese zusammenzutragen und interdisziplinär zu beurteilen. Vom Symptombeginn bis zur koordinierten stationären Diagnostik vergingen so drei Wochen. Finden ambulant spezialärztliche Abklärungen unklarer Beschwerdebilder statt, kommt den Hausärztinnen und -ärzten die Schlüsselfunktion in der Koordination des Abklärungsgangs zu [1]. Bei hohem Leidensdruck und langwierigen ambulanten Abklärungsgängen können sie in der Funktion eines Case Managers dazu beitragen, dass die Kontinuität der Betreuung gewährleistet und das eigenständige Einholen von Zweitmeinungen durch die Patientinnen und Patienten unterlassen oder zumindest reduziert wird [2]. In unserem Fall war initial eine rein sensible, distal betonte Polyneuropathie denkbar. Diese schien bei unauffälliger sensibel-orthodromer Elektroneurographie des N. suralis eher unwahrscheinlich.

Stationäre Diagnostik

Aufgrund des unklaren Krankheitsbildes erfolgten stationär umfangreiche Abklärungen. Im Eintrittslabor zeigte sich ein unauffälliges Differentialblutbild bis auf eine leichte Thrombozytose (335 G/l), diskret erhöhte Entzündungswerte (CRP 11 mg/l, BSR 22 mm/h), normwertige Leber- und Nierenfunktionsparameter und ein blander Urinstatus. Differentialdiagnostisch wurde ein Erythema nodosum oder eine granulomatöse Erkrankung diskutiert. Diesbezüglich unauffällig waren Streptolysin-Titer, IL-2 und ACE-Serologie sowie der Quantiferon-Test. Auch eine Infektionskrankheit mit immunvermittelten sekundären Symptomen wurde in Betracht gezogen. Die Labordiagnostik (HIV, Hepatitis B/C, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, FSME) inklusive serologischer Autoimmun-diagnostik (RF IgA, IgM, ANA IgG IF<1:80, SS-A, SS-B, PR3-ANCA IgG, MPO-ANCA IgG, Antiphospholipid-AK, Kryoglobuline und Komplement) erbrachte keinen wegweisenden Befund. Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie waren unauffällig. Die Unterschenkelödeme wurden nach Duplexsonographie als Lymphödem gewertet. Der histologische Befund eines Hautstanzzyinders wurde als unspezifisch bzw. als eher passend zu einer bullösen Arzneimittelreaktion oder einer Gerinnungsstörung beurteilt.

Kommentar

Bei blander Medikamentenanamnese und normalem Gerinnungslabor schienen die Differentialdiagnosen einer bullösen Arz-

neimittelreaktion oder einer thrombotischen Vaskulopathie unwahrscheinlich. Die Borrelien- und FSME-Diagnostik erfolgte hinsichtlich einer möglichen Dermatitis atrophicans und Neuroborreliose. Bezüglich einer möglichen rheumatologischen Erkrankung wurde eine Vaskulitis diskutiert. Die in unserem Fall durchgeführte Hautbiopsie wurde als unspezifisch gewertet und war für die Diagnosestellung möglicherweise auch deshalb nicht wegweisend, weil kleine und mittlere arterielle Gefäße nicht erfasst wurden. Auch ein segmentaler Befall könnte falsch negative Befunde erklären.

Weiterführende Diagnostik und Diagnosestellung

Zunächst wurde eine topische Therapie mit Macrogollaurylether und Mometason und eine Schmerztherapie (Stufe-1-Analgetika, Opiate, Pregabalin) eingeleitet. Im Verlauf zeigten sich die Sensibilitätsstörungen nach

proximal aufsteigend bis in beide Oberschenkel, daher erfolgte eine Lumbalpunktion, ein MRI Neurocranium/long spine sowie eine erneute elektrophysiologische Untersuchung zum Ausschluss einer demyelinisierenden oder entzündlichen neurologischen Erkrankung (DD Guillain-Barré-Syndrom, DD Multiple Sklerose). Bei der dritten neurophysiologischen Untersuchung ergaben sich erstmalig Hinweise auf eine axonale Neuropathie des Nervus suralis, welcher daraufhin biopsiert wurde. Histologisch zeigte sich schliesslich in der mitbiopsierten Arterie des perineuralen Fettgewebes eine fibrinoide Wandnekrose mit perivaskulärem lymphozyellärem Infiltrat, vereinbar mit einer Vaskulitis (Abb. 2). Die CT-Angiographie des Abdomens zeigte in der digitalen Subtraktionsangiographie Aneurysmata der Nieren- und Viszeralgefäße sowie kortikale Niereninfarkte (Abb. 3 und 4). Diese Befunde bestätigten die Diagnose einer Polyarteriitis nodosa (PAN) mit viszeraler Beteiligung, weshalb eine Steroidstosstherapie mit 60 mg Prednison/Tag eingeleitet wurde. Bei unzureichendem Ansprechen der subjektiven Symptomatik wurde mit monatlichen Cyclophosphamid-Infusionen begonnen.

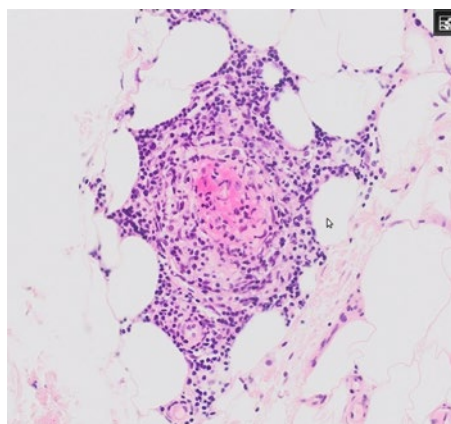


Abbildung 2: Arterie im perineuralen Fettgewebe des Nervus suralis mit fibrinoider Wandnekrose und Lymphozyteninfiltrat mit Durchsetzung der Gefässwand. Hämatoxylin/Eosin-Färbung (FFPE: formalin-fixed, paraffin-embedded tissue).

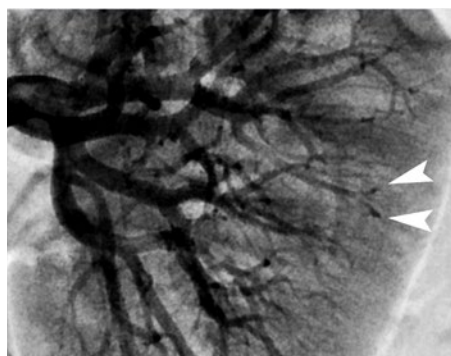


Abbildung 3: Subtraktionsangiographie mit kleinen peripheren Nierenarterienaneurysmata.

Kommentar

Die PAN ist eine seltene, jedoch unbehandelt schwerverlaufende Erkrankung mit hoher Mortalität. Die Prävalenz wird auf 1:33 000 geschätzt [3]. Auch wenn die Erstmanifestation der Erkrankung vornehmlich im 4. und 5. Lebensjahrzehnt auftritt, zeigt unsere Kasuistik, dass eine PAN auch bei jüngeren Personen differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden muss. Bei der PAN kann es aufgrund einer nekrotisierenden Vaskulitis kleiner und mittlerer Arterien zu Gewebeschädigungen kommen. Periphere Nerven, Nieren, Haut, Muskeln, Gelenke und Gastrointestinaltrakt können betroffen sein. Die Diagnose einer PAN ist herausfordernd, da betroffene Personen initial oftmals unspezifische Beschwerden aufweisen, es keine spezifischen serologischen Marker (wie z.B. ANCA) gibt und die Histologie aufgrund des segmentalen Befalls falsch negativ ausfallen kann. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Gewebebiopsie oder Arteriographie. Die Kriterien des American College of Rheumatology sind keine Diagnose-, sondern Klassifikationskriterien, können jedoch in der Praxis hilfreich sein (Abb. 5, Tab. 1).

Tabelle 1: ACR-Klassifikationskriterien. Bei mindestens drei erfüllten Kriterien scheint eine PAN sehr wahrscheinlich [9].

Typische Veränderungen in der Gewebeprobe
Gewichtsverlust seit Krankheitsbeginn von mehr als vier Kilogramm
Livedo reticularis
Hodenschmerzen ohne anderweitig erkennbare Ursache
Myalgie, Schwäche in den Beinen
Mono- oder Polyneuropathie
Diastolischer Blutdruck >90 mmHg
Erhöhung von Harnstoff (>40 mg/dl) oder Kreatinin >1,5 mg/dl
Positive Hepatitis-B-Serologie
Pathologisches Angiogramm (Aneurysmen, Stenosen der Viszeralarterien)

Therapieverlauf

Die neuropathischen Schmerzen hielten sich anfänglich trotz hoch dosierter immun-suppressiver Therapie und Analgetika hartnäckig. Gut angesprochen hatte die zusätzliche Lokaltherapie mit Capsaicin. Nach 9 Gaben Cyclophosphamid und Prednisontherapie erfolgte die Umstellung auf eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin. Nach mehrmonatiger Behandlung im rheumatologischen Ambulatorium war die Patientin schmerzfrei mit lediglich diskreten neurologischen Restbeschwerden. Erfreulicherweise wurde die Therapie mit Azathioprin gut vertragen und konnte zwischenzeitlich beendet werden. Im Hinblick auf das junge Alter der Patientin erfolgte während der Cyclophosphamidtherapie eine Behandlung mit GnRH-Analoga, um eine Ovarialinsuffizienz zu verhindern. Die lange Ungewissheit und der Abklärungsmarathon hinterliessen psychische Spuren, welche die Patientin in einer Gesprächstherapie und mithilfe von Trazodon zu verarbeiten versuchte.



Abbildung 4: CT-Abdomen mit kortikalen Niereninfarkten.

Kommentar

Die Therapie der PAN erfolgt je nach Schweregrad mit verschiedenen Immunsuppressiva [4]. Primär wird eine Steroidstossstherapie etabliert. Schwere Krankheitsverläufe werden mit Cyclophosphamid behandelt, worunter eine erhöhte Teratogenität bei gebärfähigen Frauen bedacht werden sollte.

Konklusion

Rückblickend können wir festhalten, dass in diesem langwierigen Abklärungsgang von unspezifischen Symptomen bis zur Diagnosestellung einer PAN das kritische Hinterfragen von initial normwertigen oder unspezifischen Befunden (elektrophysiologische Untersuchung, Hautbiopsie) entscheidend war. Unserem Ärzteteam kam dabei die anspruchsvolle Aufgabe zu, im Zeitalter von Kostendruck und

smarter medicine die Indikation für eine mehrfache Wiederholung der elektrophysiologischen Untersuchung bei anhaltenden Beschwerden zu stellen, was schliesslich zur Diagnose geführt hat [5–8].

Korrespondenz

Angelika Mandu-Widmer
Praxis zur Rehbürg
Rorschacherstrasse 155
CH-9000 St. Gallen
[angelika.widmer\[at\]hin.ch](mailto:angelika.widmer[at]hin.ch)

Dank an

PD Dr. med. Lukas Hechelhammer, Leitender Arzt /
Fachbereichsleiter Interventionelle Radiologie, Klinik für
Interventionelle Radiologie, Kantonsspital St.Gallen

Dr. med. Jürgen Hench, Oberarzt Pathologie, Institut für
medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital
Basel

Literatur

- 1 Dudding-Byth T. A powerful team: the family physician advocating for patients with a rare disease. *Aust Fam Physician*. 2015 Sep;44(9):634–8.
- 2 Biernikiewicz M, Taieb V, Toumi M. Characteristics of doctor-shoppers: a systematic literature review. *J Mark Access Health Policy*. 2019 Mar 27;7(1):1595953.
- 3 orpha.net. [Internet]. Paris: INSERM US14; c2023 [cited 2023 Apr 5]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=3403&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=polyarteritis-nodosa&Disease_Disease_Search_disease-Type=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=Polyarteritis-nodosa&title=Polyarteritis%20nodosa&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=3403&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=polyarteritis-nodosa&Disease_Disease_Search_disease-Type=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=Polyarteritis-nodosa&title=Polyarteritis%20nodosa&search=Disease_Search_Simple)
- 4 Chung SA, Gorelik M, Langford CA, Maz M, Abril A, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis foundation guideline for the management of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1384–93.
- 5 Sharpe M. Medically unexplained symptoms and syndromes. *Clin Med (Lond)*. 2002 Nov–Dec;2(6):501–4.
- 6 De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev*. 2016 Jun;15(6):564–70.
- 7 Croskerry P, Singhal G, Mamede S. Cognitive debiasing 2: impediments to and strategies for change. *BMJ Qual Saf*. 2013 Oct;22(Suppl 2 Suppl 2):ii65–72.
- 8 Gaspoz JM. Smarter medicine: do physicians need political pressure to eliminate useless interventions? *Swiss Med Wkly*. 2015 Mar;145:w14125.
- 9 Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1088–93.

Take-home message

- Die PAN ist eine sehr seltene Erkrankung mit häufig unspezifischem Beschwerdebild.
- Bei der PAN kann es aufgrund einer nekrotisierenden Vaskulitis kleiner und mittlerer arterieller Gefässe zu Gewebeischämien kommen. Periphere Nerven, Nieren, Haut, Muskeln, Gelenke und Gastrointestinaltrakt können betroffen sein.
- Ein serologischer Marker existiert nicht.
- Die Diagnosestellung erfolgt mittels Gewebebiopsie oder Angiographie, wobei die moderne CT-/MR-Angiographie die konventionelle Angiographie oft ersetzen kann.
- Finden ambulant spezialärztliche Abklärungen bei unklaren Beschwerden statt, kommt den Hausärztinnen und -ärzten die Schlüsselfunktion in der Koordination des Abklärungsgangs zu.
- In der Funktion eines Case Managers können Sie dazu beitragen, dass die Kontinuität in der Betreuung gewährleistet und das eigenständige Einholen von Zweitmeinungen reduziert wird.
- Bei unklaren Erkrankungen sollten Hausärztinnen und -ärzte frühzeitig den Kontakt zu einem Zentrum für seltene Erkrankungen suchen.
- Augenscheinlich normwertige Befunde sollten, je nach Verlauf, kritisch hinterfragt werden. Situativ kann eine Wiederholung einer Abklärung bei anhaltenden Beschwerden seine Berechtigung haben.