

Multisystemische Symptome einer bei Erwachsenen seltenen Erkrankung

Rezidivierende palpable Purpura

Dr. med. Argyro Vraha, Dr. med. Thibault Rutschmann, Dr. med. Michel Obeid, Prof. Dr. med. Claudio Sartori

Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne



Fallbeschreibung

Ein 53-jähriger Patient wird aufgrund einer generalisierten palpablen Purpura, aufgetreten einige Tage nach einem Infekt der oberen Atemwege, ins Spital eingewiesen. In der Notaufnahme wird ein parainfektiöses Exanthem diagnostiziert, eine entzündungshemmende Behandlung wird verschrieben. Nach anfänglich positiver Entwicklung tritt eine Komplikation in Form eines Purpurarezidivs mit nekrotischen Läsionen (Abb. 1) vor dem Hintergrund einer Asthenie und Arthralgien der Ellenbogen, Knöchel und Knie auf. Zudem kommt es zu rektalen Blutungen. Klinisch gesehen, ist der Patient stabil, fieberfrei und ohne weitere Auffälligkeiten.

Frage 1: Welche Untersuchung ist in diesem Stadium am wenigsten sinnvoll?

- a) Kleins Blutbild und Blutgerinnungstests
- b) Bestimmung der Leber- und Nierenwerte
- c) Bestimmung der Kryoglobulinwerte
- d) Bluttest auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV)
- e) Anfertigung eines Urinsediments

Bei einer Purpura sind nach vollständiger Anamnese und Ganzkörperuntersuchung Laboruntersuchungen mit einfachem Blutbild, Blutgerinnung, Bestimmung der Leber- und Nierenwerte sowie eines Urinsediments zur Suche nach dem auslösenden Faktor und einer Multiorganbeteiligung erforderlich. Weist der Patient gastrointestinale Symptome auf, ist ferner ein HemoFEC-Test indiziert. Zu beachten ist, dass es derzeit keine Empfehlungen zu Laboruntersuchungen erster Wahl zur ätiologischen Abklärung einer Purpura. Zur anfänglichen Orientierung kann sich ein Algorithmus, der auf der Thrombozytenzahl und der Blutgerinnung basiert, nützlich erweisen (Abb. 2).



Argyro Vraha

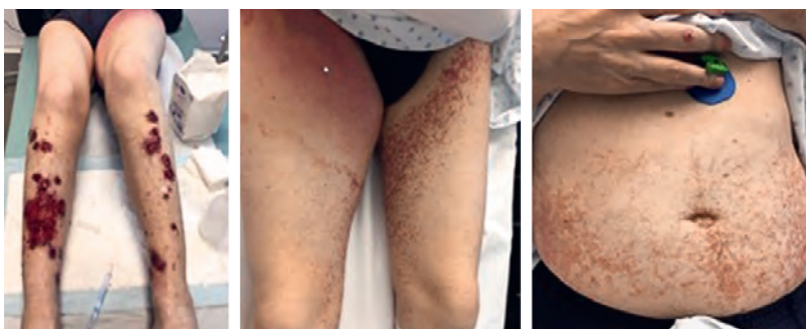


Abbildung 1: Die Hautläsionen des Patienten..

Eine HIV-Infektion gehört zu den Differentialdiagnosen und muss rasch abgeklärt werden. In diesem Stadium scheint die Bestimmung des Kryoglobulinwerts am wenigsten sinnvoll zu sein.

Bei unserem Patienten weisen die Laboruntersuchungen auf eine normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämoglobinwert von 103 G/l (Normwert 133–177 G/l), einer Blutsenkungsgeschwindigkeit von 77 mm/h (Normwert <10 mm/h) und einem Thrombozytenwert von 330 G/l (Normwert 150–350 G/l) hin. Die Blutgerinnung und die übrigen Werte der initialen Laboruntersuchung sind im Normbereich. Diese Resultate und die Tatsache, dass die Purpura palpabel ist, lassen eine vaskuläre Purpura vermuten (Abb. 2).

Zwischenzeitlich zeigt das Resultat einer Hautbiopsie, die vom behandelnden Arzt vor der Spitaleinweisung angeordnet wurde, eine granulozytäre peri- und extravaskuläre Infiltration mit fibrinoiden Ablagerungen an der Endothelwand und einer Erythrozytenextravasation. Bei der Immunfixation werden einige C3-Ablagerungen in der Gefässwand, jedoch keine IgA-Ablagerungen nachgewiesen. Dieses Resultat ist typisch für eine leukozytoklastische Vaskulitis.

Frage 2: Welche Ursache gehört nicht zur Differentialdiagnostik bei dieser Vaskulitisform?

- a) Eine Infektion
- b) Eine Medikamententoxizität
- c) Eine Neoplasie
- d) Eine Kollagenose
- e) Arteriosklerose

Bei einer leukozytoklastischen Vaskulitis gibt es viele Differentialdiagnosen: 40% der Fälle sind idiopathisch, 20% durch Infektionen, 20% durch Kollagenosen, 15% durch Medikamente bedingt und 5% mit Neoplasien assoziiert (Tab. 1).

Zu den am häufigsten an der Erkrankung beteiligten Infektionen gehören Atemwegsinfekte mit Streptokokken. Zu den medikamentösen Ursachen zählen verschiedene Medikamentenklassen, die eine vaskuläre Purpura auslösen können, wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Antibiotika, Antiarrhythmika und Diuretika.

Unter Neoplasien sind am häufigsten hämatologische Tumore mit dieser Vaskulitisform assoziiert. Die vaskuläre Purpura kann auch mit mehreren entzündlichen systemischen Erkrankungen oder Kryoglobulinämie assoziiert sein, gleich ob diese mit einer Hepatitis C

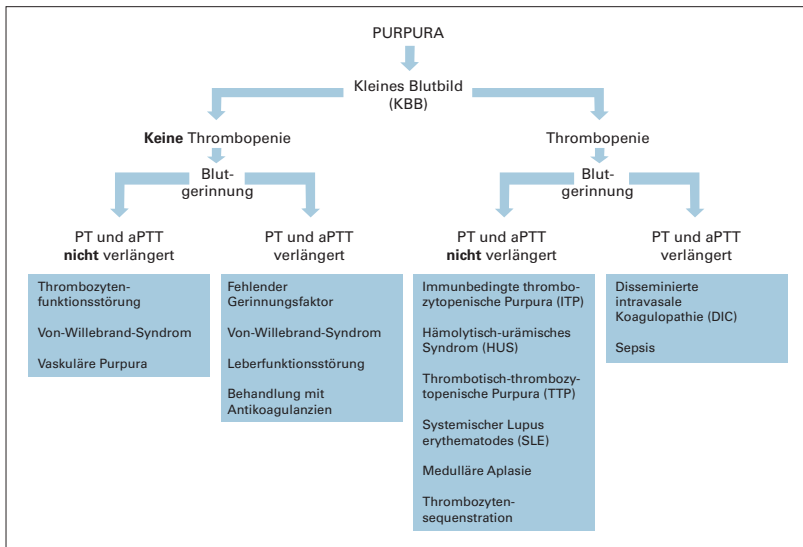


Abbildung 2: Klassifikation der Purpuraformen entsprechend der Thrombozytenzahl und der Blutgerinnungsparameter.

PT: Prothrombinzeit, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

einhergeht oder nicht. Arteriosklerose steht nicht im Zusammenhang mit leukozytoklastischer Vaskulitis.

Als Folgeuntersuchung wird eine Computertomographie (CT) Thorax-Abdomen durchgeführt, die weder eine verdächtige Raumforderung, noch eine aktive Blutung oder Anzeichen einer mesenterialen Ischämie zeigt. Es ist jedoch eine Proktitis mit assoziierter Jejunitis feststellbar. Überdies zeigt die Gastroskopie eine hämorrhagische Gastritis mit Magengeschwür ohne aktive Blutung, und bei der Rektoskopie werden zwei weitere Geschwüre am Rektum und Anus festgestellt. Anhand einer Biopsie dieser Läsionen können eine intestinale Neoplasie oder ein Lymphom ausgeschlossen werden.

Das Urinsediment und der Spot-Urin zeigen eine Proteinurie von 1,37 g/l mit zwei Erythrozyten pro Gesichtsfeld, ohne Auffälligkeiten unter dem Phasenkontrastmikroskop. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit 54 ml/min/1,73 m² berechnet. Bei der Bestimmung des Rheumafaktors (RF), der antinukleären Antikörper (ANA), der antizytoplasmatischen Antikörper der neutrophilen Granulozyten (ANCA), der Anti-MPO-ANCA, der Anti-PR3-Antikörper und der Kryoglobuline fallen ebenfalls alle Resultate negativ aus.

Darüber hinaus wird eine Bestimmung der Hauptfaktoren der Komplementkaskade (C3–C4) durchgeführt.

Frage 3: In welcher klinischen Situation ist die Bestimmung der Komplementfaktoren nicht besonders sinnvoll?

- a) Beim Verdacht auf Kryoglobulinämie
- b) Beim Verdacht auf eine IgA-Nephropathie
- c) Bei der Verlaufskontrolle eines systemischen Lupus erythematodes (SLE)
- d) Bei rezidivierenden Angioödemem
- e) Beim Verdacht auf ein multiples Myelom

Tabelle 1: Differentialdiagnostik bei leukozytoklastischer Vaskulitis.

Infektiöse Ursachen (20%)	<i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Chlamydia</i> <i>Neisseria</i> <i>Mycobacterium</i> Hepatitis B Hepatitis C HIV
Systemische Erkrankungen (20%)	Systemischer Lupus erythematodes (SLE) Dermatomyositis Sjögren-Syndrom Behçet-Krankheit Rheumatoide Arthritis Entzündliche Darmerkrankungen
Medikamente (15%)	NSAR Penicillin Erythromycin Clindamycin Vancomycin Betablocker Furosemid Amiodaron
Neoplasien (5%)	Hämatologische Neoplasien Solide Tumore – Lungentumore – Pankreastumore

Das Komplementsystem gehört zur sofortigen angeborenen Immunantwort, ist jedoch durch die Produktion biologisch aktiver Enzymkomplexe ebenfalls an der adaptiven Immunantwort beteiligt. Es dient dazu, Entzündungsreaktionen zu initiieren, die Phagozytose zu vereinfachen oder ohne Intervention der Zellen des Entzündungssystems eine Zelllyse zu induzieren. Man unterscheidet drei Aktivierungswege des Komplementsystems. Der klassische Aktivierungsweg erfolgt durch Immunkomplexe und apoptotische Trümmer, um diese zu eliminieren. Der Lektin-Weg wird durch Glykoproteine auf der Oberfläche bestimmter Keime und der alternative Weg durch Veränderungen der Zelloberfläche, insbesondere bei Neoplasien, aktiviert.

Durch die Bestimmung der beiden Hauptfaktoren der Komplementkaskade, C3 und C4, können bestimmte entzündliche Erkrankungen oder Infektionskrankheiten differentialdiagnostisch abgeklärt werden und/oder erstere dienen als Biomarker für die Aktivität einer immunbedingten Erkrankung (Abb. 3). Bei einem multiplen Myelom ist dies nicht der Fall. Der C3- und C4-Wert unseres Patienten liegt im Normbereich.

Der klinische Verlauf ist durch eine Zunahme der Purpura und Arthralgien sowie insbesondere durch starke rektale Blutungen geprägt, die den Aufenthalt auf der Intensivstation erfordern. Überdies ist anzumerken, dass keine neurologischen Störungen vorliegen.

Frage 4: Welche Diagnose erscheint Ihnen in diesem Stadium am wahrscheinlichsten?

- a) IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch)
- b) Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- c) Kryoglobulinämie
- d) Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
- e) Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose)

Angesichts eines klinischen Erscheinungsbildes mit generalisierter palpabler Purpura und Arthralgien, gastrointestinaler Blutung, Nierenbeteiligung mit Proteinurie und leukozytotoxischer Vaskulitis (trotz fehlender IgA-Ablagerungen!), negativen Resultaten der immunologischen Untersuchung und fehlendem Neoplasienachweis ist eine IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch) die wahrscheinlichste Diagnose (Tab. 2).

Eine mikroskopische Polyangiitis (MPAN) ist schwer von einer IgA-Vaskulitis zu unterscheiden. Sie betrifft die kleinen Gefäße und hat häufig eine Haut- und multi-systemische Beteiligung zur Folge, oft sind jedoch Nierenbeschwerden vorherrschend, oft kommt es zu neurologischen Störungen. Die mikroskopische Polyangiitis ist häufig mit dem Vorkommen von p-ANCA (in 70% der Fälle) oder c-ANCA (in 10–15%) assoziiert.

Obwohl es beim SLE ein breites Spektrum an klinischen Erscheinungsbildern gibt, zeigt sich die Hautläsion klassischerweise als lichtempfindliches Schmetterlingserythem, die Symptome äussern sich hauptsächlich als Nieren- und Lungenbeschwerden. Die spezifischen immunologischen Marker sind meist positiv und die Komplementfaktoren während der Schübe verringert.

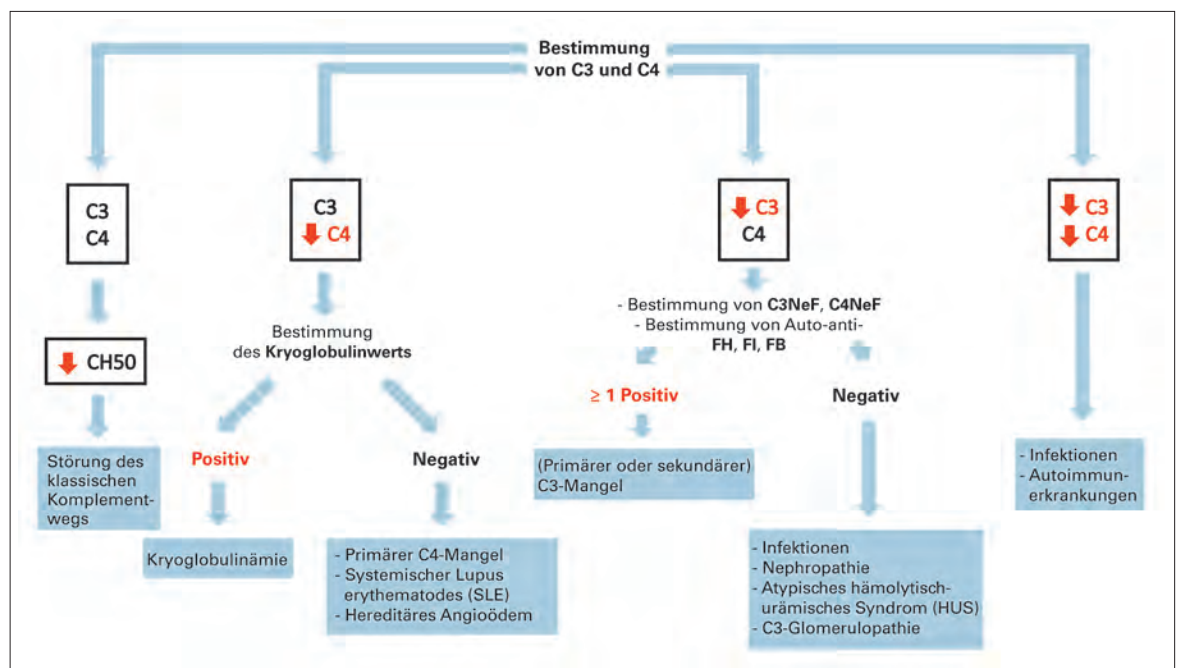


Abbildung 3: Klinische Anwendung der Komplementfaktorenbestimmung.

Entsprechend der Resultate der Komplementfaktoren C3 und C4 sind mehrere Szenarien möglich:

- a) Bei entzündlichen Erkrankungen und normalen Werten der Komplementfaktoren C3 und C4 kann eine Bestimmung des Markers der Komplementfunktion, CH50, sinnvoll sein. Denn ein unauffälliger CH50-Wert bestätigt den regelrechten Ablauf des klassischen und des gemeinsamen Komplementwegs. Normale C3- und C4-Werte sowie ein verringerter CH50-Wert deuten auf eine Störung des klassischen Komplementwegs hin.
- b) Ist nur der C4-Wert zu niedrig, weist dies auf eine Aktivierung des klassischen Komplementwegs durch Immunkomplexe oder apoptotische Trümmer hin. In diesem Fall besteht der Verdacht auf eine Kryoglobulinämie oder einen systemischen Lupus erythematoses (SLE). Geht die C4-Wert-Verringerung mit einem zu niedrigen C1-INH einher, kann dies auf ein hereditäres Angioödem hinweisen.
- c) Ein verringerter C3-Wert allein weist auf eine Aktivierung des alternativen Komplementwegs oder einen entsprechenden Komplementdefekt hin, der häufig infolge von Autoantikörpern gegen die Komponenten des alternativen Komplementwegs auftritt. In diesen Fällen kann nach den klassischen Autoantikörpern (C3NeF, C4NeF, Auto-anti-FH) gesucht werden. Ist einer oder sind mehrere dieser Autoantikörper positiv, spricht dies für einen (primären oder sekundären) C3-Mangel. Ein isolierter C3-Mangel tritt ferner bei Infektionen oder bestimmten immunbedingten Nierenerkrankungen auf.
- d) Es können auch beide Werte erniedrigt sein, was meist bei Infektionen oder Autoimmunprozessen, wie SLE, der Fall ist. FH: Komplementfaktor H; FI: Komplementfaktor I; FB: Komplementfaktor B; C3NeF: C3 «nephritic factor»; C4NeF: C4 «nephritic factor»; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor.

Tabelle 2: Diagnosekriterien der «Rheumatology European Society» für IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch). Die Diagnose wird gestellt, wenn ein Haupt- oder mehrere Nebenkriterien zutreffen.

Hauptkriterium	Purpura oder Petechien vorwiegend an den unteren Gliedmassen
Nebenkriterien	Bauchschmerzen
	Histopathologischer Nachweis von IgA-Komplexen
	Arthritis oder Arthralgien
	Nierenbeteiligung

Eine Kryoglobulinämie führt zu Immunglobulinablagerungen an den kleinen Gefässen mit multisystemischen ischämischen Läsionen. Aus diesem Grund ist bei der Erkrankung üblicherweise die C4-Fraktion des Komplementsystems verringert.

Eine Granulomatose mit Polyangiitis ist häufig (in 85% der Fälle) mit c-ANCA assoziiert sowie durch nekrosierende Vaskulitiden der kleinen und mittleren Gefässe mit Granulomen gekennzeichnet. Klassisch kommt am häufigsten eine Nieren- und Lungenbeteiligung vor.

Eine Kurzzusammenfassung der Vaskulitiden findet sich in der Tabelle S1 im Online-Appendix des Artikels.

Frage 5: Was schlagen Sie als First-Line-Therapie vor?

- a) Eine symptomatische Behandlung
- b) Colchicin
- c) Hydroxychloroquin
- d) Prednison
- e) Azathioprin

Bezüglich der Behandlung der Purpura Schönlein-Henoch gibt es keine eindeutigen Empfehlungen. Die meisten Daten aus randomisierten Studien wurden an pädiatrischen Populationen gewonnen und deren Resultate anschliessend auf Erwachsene übertragen.

Ein Grossteil der Purpura Schönlein-Henoch-Fälle ist spontan reversibel und erfordert keine spezifische Behandlung. In manchen Fällen ist der Einsatz von NSAR sinnvoll. Bei einer Organbeteiligung kann eine Langzeitbehandlung indiziert sein. Colchicin hat eine positive Wirkung auf die Haut- und Nierenbeschwerden gezeigt. Bei schwerwiegenden gastrointestinalen und/oder Nierenbeschwerden bzw. bei grossflächigen nekrotischen Hautläsionen ist eine systemische Kortisonbehandlung angezeigt, zu der zusätzlich Azathioprin verabreicht werden kann.

Antworten

Frage 1: c. Frage 2: e. Frage 3: e. Frage 4: a. Frage 5: d.

Wegen der starken gastrointestinalen Beschwerden erhielt unser Patient zunächst eine hochdosierte Kortikotherapie mit 1 mg Prednison/kg/Tag. Es war eine deutliche klinische Besserung ohne Rezidive der rektalen Blutungen und mit fortschreitender Abheilung der Hautläsionen zu beobachten. Die Prednisondosis wurde allmählich verringert, und der Patient benötigte keine zusätzliche immunsuppressive Behandlung.

Diskussion

Die IgA-Vaskulitis ist eine systemische Vaskulitis aufgrund von Immunkomplexablagerungen in den kleinen Gefässen, wobei es sich meist um IgA-, mitunter auch um C3- und/oder Fibrinogen-Ablagerungen handelt. Ein anderer Name für die Erkrankung ist Purpura Schönlein-Henoch. Betroffen sind vor allem Kinder, aber auch Erwachsene, mit einer Inzidenz von ca. 45/1000000. Klassischerweise ist die Purpura Schönlein-Henoch durch die Kombination von Hautläsionen, gastrointestinalen, Gelenk- und Nierenbeschwerden gekennzeichnet. Von der typischen Hautbeteiligung abgesehen treten am häufigsten gastrointestinale Beschwerden auf, die bei 85% der erwachsenen Patienten vorkommen. Etwa ein Drittel der Patienten mit dieser Vaskulitisform entwickelt eine Nephropathie mit Proteinurie und Mikrohämaturie. Der auslösende Faktor bleibt häufig unerkannt. Die Erkrankung kann durch eine virale oder bakterielle Infektion bedingt sein, wobei es sich meist (v.a. bei Kindern) um eine Streptokokken-A-Infektion handelt. Auch eine onkologische Erkrankung oder ein Medikament können der Auslöser sein.

Die klassische Symptombdauer der IgA-Vaskulitis beträgt etwa vier Wochen, kann jedoch von einigen Wochen bis hin zu einigen Monaten variieren. Trotz entsprechender Behandlung entwickeln sich etwa 10% der Fälle zur chronischen Form. Der entscheidende Prognosefaktor bei Erwachsenen ist der langfristige Schweregrad der Nierenerkrankung. Er ist nicht mit dem Schweregrad der Erstmanifestation korreliert, und ein fehlender IgA-Nachweis wirkt sich positiv auf die Prognose aus.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2019.08269>.

Der Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08269>.

Korrespondenz:
Dr. med. Argyro Vraka
CHUV, Centre hospitalier
universitaire vaudois
Département de médecine
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[Argyro.Vraka\[at\]chuv.ch](mailto:Argyro.Vraka[at]chuv.ch)