

Eine seltene Erkrankung, die es nicht zu vergessen gilt

Eine rezidivierende fieberhafte Polyarthrit

Dr. med. Andreas Konasch^a, Dr. med. Henri Lu^a, Dr. med. Markos Rousakis^a, PD Dr. med. Denis Comte^b, PD Dr. med. Camillo Ribi^b

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne; ^b Service d'immunologie



Fallbeschreibung

Ein 57-jähriger, sonst gesunder Mann wird zur Abklärung der vierten Episode einer bilateralen Polyarthrit (Sprunggelenke, Knie, proximale und distale Interphalangealgelenke) mit Purpura an den unteren Extremitäten sowie Asthenie und intermittierenden Fieberzuständen (bis zu 39,0 °C), die sich alle seit einem Monat entwickelt haben, zugewiesen. Die vorgängigen Episoden klangen jeweils unter oraler Kortikoidtherapie ab. Die Anamnese ergibt keine Hinweise auf eine mögliche Ansteckung oder eine kürzliche Reise. Die ambulanten, immunologischen und infektiologischen Untersuchungen waren negativ (HIV-Serologie, Rheumafaktor, antinukleärer Faktor, Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide, Nachweis des Antigens HLA-B27), mit Ausnahme eines positiven ELISPOT-Tests, aufgrund dessen eine Behandlung mit Isoniazid und Rifampicin begonnen wird (Verdacht auf latente Tuberkulose im Rahmen der Kortikoidtherapie). Beim Patienten treten in der Folge Abdomenschmerzen und ein Gewichtsverlust auf, die er der medikamentösen Tuberkulosebehandlung zuschreibt und die zum Absetzen der Behandlung führen. Ausserdem wurde aufgrund einer fieberhaften Odynophagie eine bakterielle Angina vermutet, weshalb zwei Tage vor der Hospitalisation eine orale Therapie mit Amoxicillin und Clavulansäure eingeleitet wurde, ohne dass eine Verbesserung eintrat.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme ist der Patient afebril. Die klinische Untersuchung ergibt eine vaskuläre Purpura, ein mässig starkes Ödem an den unteren Extremitäten und eine weiche, druckdolente submandibuläre Lymphadenopathie. Das Blutbild zeigt eine Leukozytose (16 G/l [Norm: 4–10], hauptsächlich polynukleäre Neutrophile) sowie im Normbereich liegende Hämoglobin- (133 g/l [Norm: 120–140]) und Thrombozytenwerte (342 G/l [Norm: 150–450]). Die Nierenfunktion liegt auch im Normbereich (Kreatinin 71 µmol/l [Norm: 62–106]). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist erhöht (54 mm/h [Norm: <10]). Die Leberwerte sind normal. Das Ferritin ist mit 26 000 µg/l erhöht (Norm: 30–300). Das Urinsediments ist normal.



Andreas Konasch

Frage 1: Welche Differenzialdiagnose scheint zu diesem Zeitpunkt am wenigsten wahrscheinlich?

- a) Kollagenose
- b) Reaktivierung einer latenten Tuberkulose
- c) Lymphoproliferatives Syndrom
- d) Sarkoidose
- e) Akute Hepatitis

Die B-Symptome des Patienten (Fieber, Gewichtsverlust, Asthenie) geben Anlass zu einer breiten Differenzialdiagnose. Eine febrile Polyarthrit kann auf eine Kollagenose hinweisen. Bei einer latenten Tuberkulose muss der Patient auf eine allfällige Reaktivierung der Krankheit untersucht werden. Angesichts der B-Symptome und der palpablen Lymphknoten sind ein Lymphoproliferatives Syndrom und eine Sarkoidose in Erwägung zu ziehen. Eine akute Hepatitis ist bei normalen Leberwerten weniger wahrscheinlich. Der weitere Verlauf ist dadurch geprägt, dass es einmal täglich tagsüber zu einer Fieberspitze kommt, ohne dass klinisch ein Infektionsherd feststellbar ist. Die Purpura klingt spontan ab. Die Blutkulturen sind ste-



Abbildung 1: Ganzkörper-PET-CT (18-Fluoresoxyglukose) mit beidseitigen hypermetabolischen Lymphadenopathien zervikal, axillär und inguinal.

ril. Die Serologien (Hepatitis A, B, C und E, HI-, Epstein-Barr- und Zytomegalievirus) ergeben keinen Hinweis auf eine akute Infektion. Eine CT-Untersuchung Thorax-Abdomen-Becken und eine Ganzkörper-PET-CT-Untersuchung (Abb. 1) zeigen multiple Lymphadenopathien sowie eine Splenomegalie.

Frage 2: Welche Untersuchung ist im weiteren Verlauf am wenigsten sinnvoll?

- a) Feinnadelpunktion einer Lymphadenopathie
- b) Lymphadenektomie
- c) Bestimmung der antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA)
- d) Blutaussstrich
- e) Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin

Zum Lymphomnachweis ist die Untersuchung eines exzidierten Lymphknotens von grösserem Nutzen als die einer Punktionsbiopsie. Darum wird eine zervikale Lymphadenektomie durchgeführt: Die pathoanatomischen und immunhistochemischen Analysen entkräften diese Hypothese. Bei normalen ANCA ist eine ANCA-assoziierte Vaskulitis unwahrscheinlich. Der Blutaussstrich liefert keinen Hinweis auf eine Leukämie (keine Blastose). Die normale Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin und das Fehlen von Granulomen in der Histologie sprechen gegen eine Sarkoidose.

Aufgrund der starken Hyperferritinämie, der Arthralgien und der trotz Antibiotika persistierenden Angina wird ein Still-Syndrom des Erwachsenen («Adult-onset Still's Disease» [AOSD]) vermutet. Da der Patient die Yamaguchi-Kriterien erfüllt [1] (Tab. 1, 3 Major- und 3 Minor-Kriterien), wird diese Diagnose letztlich gestellt.

Frage 3: Welche Behandlung ist in diesem Zusammenhang in erster Linie indiziert?

- a) Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- b) Orale Kortikoidtherapie
- c) Interleukin-1-Antagonisten (Anti-IL-1)
- d) Methotrexat
- e) Colchizin

AOSD wird empirisch behandelt. Empfohlen wird, mit einer oralen Kortikoidtherapie von 0,5–1 mg/kg zu be-

ginnen. Um Kortikoide einzusparen, kann Methotrexat (7,5–15 mg/Woche) begonnen werden [2]. Bei Unwirksamkeit der Kortikoide werden in zweiter Linie Biologika (Anti-IL-1) verwendet. NSAR und Colchizin wirken allein angewendet nur begrenzt. Bei unserem Patienten wird eine Kortikoidtherapie begonnen.

Frage 4: Welches Behandlungsschema im Hinblick auf die ambulant festgestellte latente Tuberkulose schlagen Sie vor, um eine optimale Therapieadhärenz zu gewährleisten?

- a) Isoniazid 5 mg/kg/Tag über 9 Monate
- b) Rifampicin 600 mg/Tag und Isoniazid 300 mg/Tag über 3 Monate
- c) Rifampicin 10 mg/kg/Tag über 4 Monate
- d) Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol über mindestens 2 Monate
- e) Keine Behandlung nötig

Um eine Tuberkulose-Reaktivierung durch kortikoid-induzierte Immunsuppression zu vermeiden, muss eine Therapie begonnen werden. Mehrere Schemata sind möglich. Isoniazid und Rifampicin weisen als Monotherapie eine ähnliche Wirksamkeit auf [3]. Auch ihre Kombination ist eine Option. Aktuelle Studien zeigen für Rifampicin eine bessere Compliance und geringere Nebenwirkungen [4]. Eine Vierfachtherapie ist bei aktiver Tuberkulose indiziert.

Der Patient wird mit einer viermonatigen Behandlung bestehend aus Prednison 80 mg/Tag (1 mg/kg) und Rifampicin 600 mg/Tag entlassen.

Fünf Tage nach der Entlassung wird er erneut hospitalisiert aufgrund eines Fieberzustands (40 °C) mit initialer hämodynamischer Instabilität (Hypotonie mit 80/40 mm Hg, die auf Volumengabe anspricht). Der klinische Befund ist unauffällig, es wird kein Infektionsherd festgestellt. Eine empirische Breitspektrum-Antibiotikatherapie mit Piperacillin und Tazobactam wird begonnen. Das Blutbild ergibt ein Entzündungssyndrom (Leukozyten 14 G/l, CRP 192 mg/l, Ferritin 46 000 µg/l). Die infektiologischen Untersuchungen (Blut-/Urinkultur, Röntgen-Thorax sowie CT-Abdomen) zeigen keinen Infektionsherd und eine erneute Lymphadenektomie keinen Hinweis auf Tuberkulose oder ein Lymphom. Der Patient ist weiterhin täglich febril.

Frage 5: Wie muss die Behandlung angepasst werden?

- a) Absetzen von Prednison, Umstellung von Piperacillin-Tazobactam auf Carbapenem
- b) Absetzen von Prednison, Zusatz von Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol zu Rifampicin
- c) Weiterführung von Prednison, Kombination mit einem TNF-α-Antagonisten
- d) Weiterführung von Prednison, Umstellung von Rifampicin auf Isoniazid
- e) Weiterführung von Prednison, Kombination mit einem IL-1-Antagonisten

Tabelle 1: Diagnosekriterien des Still-Syndroms des Erwachsenen nach Yamaguchi [1]. Die Diagnose ist zu stellen, wenn ≥5 Kriterien zutreffen, darunter 2 Major-Kriterien und kein Ausschlusskriterium.

Major-Kriterien	Minor-Kriterien	Ausschlusskriterien
Fieber >39 °C ≥1 Woche	Odynodysphagie	Infektion
Arthralgie oder Arthritis ≥2 Wochen	Lymphadenopathie oder Splenomegalie	Neoplasie
Typischer Ausschlag	Störung der Leberwerte (besonders Transaminasen und Laktatdehydrogenase)	Andere Entzündungskrankheiten
Leukozyten ≥10 000/mm ³ und ≥80% polymorph-nukleäre Zellen	Rheumafaktor und antinukleäre Antikörper negativ	

Das Fehlen mikrobiologischer Nachweise ungeachtet erneuter umfassender Tests bei weiter febrilem, aber hämodynamisch stabilem Patienten rechtfertigt nicht die Ausweitung des antibiotischen Spektrums. Die Piperacillin-Tazobactam-Therapie wird abgesetzt. Es findet sich auch kein Hinweis auf die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose: Für eine antituberkulöse Vierfachtherapie besteht keine Indikation.

Rifampicin ist ein starker Induktor mehrerer Cytochrom-P450-Enzyme, vor allem CYP 3A4, das Prednison in Prednisolon umwandelt. Unter dem induzierenden Einfluss von Rifampicin kann darum die Metabolisierung von Prednison stark ansteigen, im Allgemeinen schon ab den ersten Tagen der Therapie [5]. Die übliche Empfehlung lautet, die Prednison-Dosis zu verdoppeln (um die Exposition auf ähnlichem Niveau zu halten) oder aufgrund des schwächeren Interaktionsprofils von Rifampicin auf Isoniazid umzustellen.

Der Zusatz eines zweiten Wirkstoffs zu Prednison bei AOSD, bevor eine wirksame Behandlung mit Kortikoiden allein versucht wurde, ist nicht indiziert.

Der klinische Verlauf ist gut: In den Tagen nach der Umstellung von Rifampicin auf Isoniazid klingen die Fieberzustände ab, was eine Rückkehr nach Hause unter oraler Kortikosteroidtherapie mit guter Kontrolle der Symptome und des Fiebers ermöglicht.

Diskussion

AOSD ist eine seltene systemische entzündliche Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von 0,16 pro 100 000 Einwohner [6], die vor allem junge Erwachsene und häufiger Frauen betrifft. Die Ätiologie ist nicht vollständig geklärt. Geäußert wurde die Hypothese einer multifaktoriellen Entstehung durch Exposition gegenüber bestimmten infektiösen Pathogenen, die die Krankheit im Kontext einer genetischen und durch Umweltfaktoren bedingten Prädisposition auslösen können. Ebenso wurde darauf verwiesen, dass die Überproduktion bestimmter inflammatorischer Zytokine (v.a. der Interleukine 1 und 6 sowie des TNF- α) eine wichtige Rolle bei der Pathogenese spielen könnte, indem sie eine erhebliche Entzündung auslösen und aufrechterhalten. Die genannten Zytokine sind der Angriffspunkt gezielter Biologika-Therapien [6].

Die Krankheit äussert sich durch eine Reihe von Symptomen, klinischen Zeichen und Laboranomalien. Die klassische Trias – allerdings nicht systematisch zu finden – umfasst hohes Fieber mit täglichen Abend-

spitzen, eine hauptsächlich die distalen Gelenke betreffende Oligoarthritis sowie einen erythematösen, lachsfarbenen Hautausschlag während der Fieberspitzen, vor allem an Stamm und an proximalen Extremitätenbereichen. Oft liegen zudem eine Odynophagie bei normalem klinischem Bild des Rachens sowie eine bilaterale, in der Regel zervikale Lymphadenopathie vor. Die Laborbefunde sind beinahe durchwegs durch erhöhte Entzündungsparameter gekennzeichnet. Eine starke Hyperferritinämie ($>1000 \mu\text{g/l}$) ist als Hinweis auf die Krankheit zu deuten, sie ist allerdings nicht pathognomonisch.

Derzeit stehen einige Diagnosealgorithmen zur Verfügung, vor allem jener von Yamaguchi (Tab. 1). Die Differenzialdiagnose ist breit: Durchgeführt werden sollten Untersuchungen zum Ausschluss einer Infektion (HIV, Tuberkulose, Lyme-Borreliose, Virushepatitis, Epstein-Barr-, Zytomegalie- und Parvovirus B19), Neoplasie sowie Vaskulitis oder Kollagenose.

Trotz besserer Kenntnisse über die Krankheit und ihre Diagnosekriterien bleibt der Verlauf der AOSD unvorhersehbar. Man findet aber im Wesentlichen drei Verlaufsformen: monophasisch, intermittierend mit mehreren konsekutiven Schüben schwächerer Intensität sowie chronisch mit vor allem artikulärem Befall. Die Prognose hängt hauptsächlich ab von systemischen Komplikationen (Makrophagenaktivierungssyndrom, Leberfunktionsstörung) und infektiösen Komplikationen im Rahmen der immunsuppressiven Therapie.

Behandlung erster Wahl ist die Kortikoidtherapie. Auch Methotrexat kann erwogen werden, ist in der Akutphase jedoch wenig wirksam. Bei fehlendem Ansprechen auf Kortikoide werden zusätzlich Biologika gegeben (Anti-TNF- α , Anti-IL-1 oder -6), um der Wirkung der Entzündungszytokine gegenzusteuern.

AOSD ist also eine seltene systemische Entzündungskrankheit, die in der Regel eine Immunsuppression erfordert und nur nach Ausschluss anderer Ursachen (Infektion, Neoplasie, systemische Erkrankung) diagnostiziert werden kann, aber in die Differenzialdiagnose eines persistierenden Fieberzustands einbezogen werden muss.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Dr. med. M. Nicod Lalonde und M.-M. Meyer (Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire, CHUV) für die Auswertung der radiologischen Untersuchungen.

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/smfm.2019.08445>.

Korrespondenz:
Dr. med. Andreas Konasch
Département de médecine
Rue du Bugnon 46
CH-1005 Lausanne
[andreas.konasch\[at\]chuv.ch](mailto:andreas.konasch[at]chuv.ch)

Antworten:

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