

Granulomatose mit Polyangiitis

Kein «Common Cold»

Andreas Höhn^{a,d}, Andreas Gross^{a,d}, Sylvia Stadlmann^{b,f}, Jürg Hans Beer^{c,d,e}, Hans Rudolf Rätz^{a,d}^a Dr. med.; ^b PD Dr. med.; ^c Prof. Dr. med.; ^d Departement Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden; ^e Zentrum für Molekulare Kardiologie, Universität Zürich, Schlieren; ^f Institut für Pathologie, Kantonsspital Baden, Baden

Hintergrund

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist eine Vaskulitis der kleineren und mittleren Gefässe mit bevorzugtem Befall von Atemwegen und Niere. Pathogenetisch spielen Antikörper gegen das zytoplasmatische Protein Serin-Proteinase-3 neutrophiler Granulozyten (c-ANCA) eine zentrale Rolle [1]. Entzündliche Prozesse führen zu ulzerierenden Granulomen im Respirationstrakt sowie in 70% der Fälle zu einer nekrotisierenden Glomerulonephritis. Neben ANCAs, welche, abhängig vom Schweregrad, in bis zu 90% der Fälle nachweisbar sind [2], tragen Klinik und Histopathologie zur Diagnosestellung bei. GPA ist eine seltene, aber wichtige Differenzialdiagnose therapieresistenter Beschwerden der oberen Atemwege. Während die Mortalität ANCA-assoziiierter Vaskulitiden im ersten Jahr unbehandelt bei über 80% liegt, überleben unter adäquater Therapie >75% der Patienten fünf Jahre [3]. Unser Fall zeigt den dramatischen Verlauf einer Erkrankung mit vielen Gesichtern.

Fallbericht

Anamnese

Die Zuweisung einer 55-jährigen Frau in unsere Klinik erfolgte aufgrund stärkster Schluckbeschwerden. Die Patientin berichtete, gut fünf Monate zuvor bei grippalem Infekt erstmals Halsschmerzen verspürt zu haben, welche nach fluktuierendem Verlauf seit drei Wochen stetig zunehmen würden. Sie leide auch unter einer hartnäckigen Heiserkeit, Gelenkbeschwerden und Abgeschlagenheit. Eine hausärztliche Therapie mit Clarithromycin habe keine Besserung gebracht. Auch Hals-Nasen-Ohren-ärztliche (HNO) und rheumatologische Abklärungen sowie ein Halsultraschall seien nicht zielführend gewesen. Aufgrund der erschwerten Nahrungsaufnahme habe sie zwei Kilogramm abgenommen.

Status

Klinisch präsentierte sich eine afebrile Patientin in schmerzbedingt reduziertem Allgemeinzustand. Die Sprache war hypophon und leicht heiser, der enorale Befund reizlos, die Lymphknoten nicht vergrößert und die Neurologie bland.

Befunde

Das C-reaktive Protein (CRP) war 72 mg/l, die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 85 ml/min/1,73 m² und der Urinstatus bland. Das Thorax-Röntgen zeigte keine Infiltrate oder Raumforderungen und die Magnetresonanztomografie (MRT) von Kopf und Hals war bis auf leicht verdickte Sinus-Schleimhäute unauffällig.

Diagnose

Am Tag 4 bemerkte die Patientin erstmals eine blutige Rhinorrhoe. Die Entzündungszeichen stiegen sprunghaft an (CRP 322 mg/l, Blutsenkungsreaktion 100 mm/h) und in Immun-Serologien fanden sich erhöhte Proteinase-3-Antikörper von 40 U (Norm <7). Eine erneute HNO-Untersuchung zeigte eine schwere fibrinös-ulzeröse Rhinitis und Pharyngitis-Laryngitis (Abb. 1) mit Speichelseen und rechtsbetonter Tubenbeteiligung. Wir stellten die Verdachtsdiagnose einer GPA. Eine Biopsie der Nasenschleimhaut war histopathologisch mit einer GPA vereinbar (Abb. 2).

Therapie

Wir begannen gleichentags eine hochdosierte Steroidtherapie. Bei ausgeprägtem Larynx-Befall mit subjektiv erschwelter Atmung gingen wir von einer organbedrohenden GPA aus. Entsprechend initiierten wir



Andreas Höhn

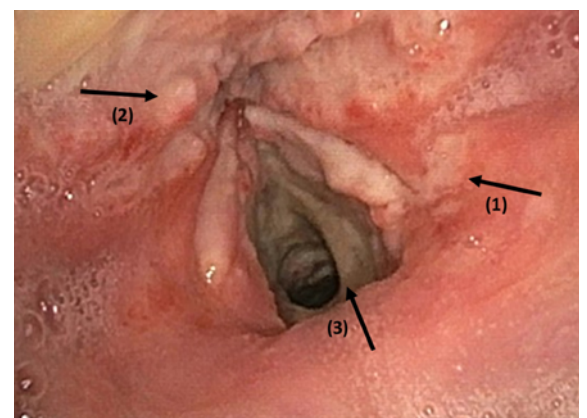


Abbildung 1: Schwere Laryngitis mit ulzerösen (1) und granulären (2) Läsionen sowie infraglottisch zirkulärem Schleimhautsegel (3).

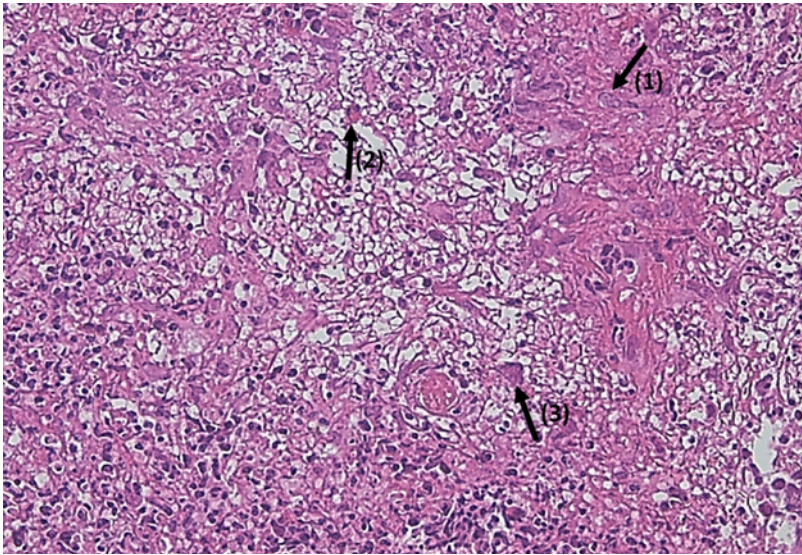


Abbildung 2: Granulom mit zentralem Zelldetritus umgeben von einem histiozytären Randsaum (1), eosinophilen Granulozyten (2), Lymphozyten und einer mehrkernigen Riesenzelle (3). Färbung Hämatoxylin & Eosin, Vergrößerung 400x.

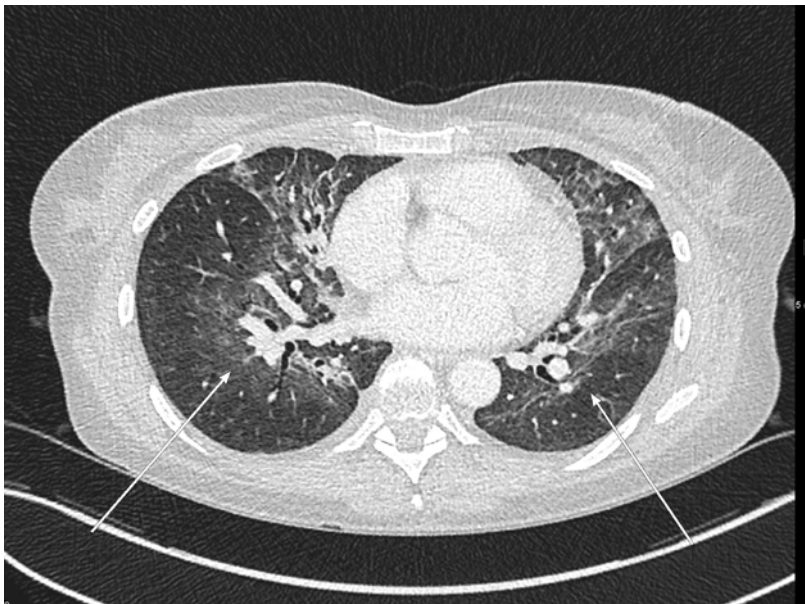


Abbildung 3: Thorakale Angio-Computertomografie mit ausgedehnten perihilären Milchglastrübungen (weisse Pfeile).

gemäss Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften [4] an den Tagen 8 und 22 modifiziert gemäss RITUXVAS-Protokoll [5] eine Induktionstherapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera, 1 g/d).

Verlauf

Der weitere Verlauf war fulminant: Eine am Tag 9 bei intermittierender Atemnot durchgeführte thorakale Angio-Computertomografie (Ausschluss Lungenembolie) zeigte ausgedehnte, perihiläre Milchglastrübungen (Abb. 3). Eine vermutete alveoläre Blutung konnte nicht bewiesen werden, da die Patientin während der Bron-

choskopie eine Schmalkomplextachykardie entwickelte. Im Verlauf zeigten sich an beiden Unterschenkeln petechiale Blutungen sowie sensomotorische Defizite im Sinne einer Mononeuritis multiplex. Am Tag 17 bemerkte die Patientin eine Sehverschlechterung des rechten Auges. Die ophthalmologische Untersuchung zeigte einen inkompletten Zentralarterienverschluss sowie weitere, arterielle Verschlüsse im gesamten Fundus mit Ödem der Retina (Abb. 4) und Visusreduktion auf 0,4.

Der zur Aktivitätserfassung von Kleingefäss-Vaskulitiden etablierte Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) lag bei 34/60 Punkten. Bei progredienter Erkrankung initiierten wir zusätzlich eine 5-tägige Immunglobulin-Gabe [6] (Privigen 25 g/d, Tage 19–23). Im Verlauf konnte die Patientin stabilisiert werden. Eine HNO-Kontrolle am Tag 22 zeigte eine deutliche Regredienz der Schleimhautläsionen in Nase, Pharynx und Larynx.

Drei Monate später stellte sich die Patientin trotz erfolgreicher Induktionstherapie mit laborchemisch kompletter Remission erneut mit Atemnot und inspiratorischem Stridor vor. In der Spirometrie zeigten sich in- und expiratorische Flusslimitierungen. Ursächlich konnte bronchoskopisch eine konzentrische, subglottische Einengung der Trachea bis auf ca. 6 mm Durchmesser nachgewiesen werden. Eine endoskopische Lumenerweiterung (Schnürring-Inzisionen und Ballondilatationen) und lokale Steroidinfiltrationen wurden durchgeführt. Im Verlauf der folgenden sechs Monate musste dieses Prozedere, bei zunehmend weniger entzündlichen, vermehrt narbigen Rezidiv-Stenosen dreimal wiederholt werden.

Diskussion

Mit diesem Fall beschreiben wir den in drei Aspekten speziellen Verlauf einer GPA:

Die initiale Präsentation mit ausschliesslichem Befall der oberen Atemwege

Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Verdachtsdiagnose GPA liegen bei unserer Patientin ca. fünf Monate. Eine verspätete Diagnosestellung ist bei dieser Erkrankung häufig [7]. Die initial unspezifische Klinik mit ausschliesslicher HNO-Beteiligung kam in diesem Fall erschwerend dazu. Das Auftreten limitierter GPA-Formen ohne Lungen- oder Nierenbeteiligung wird in der Literatur in 3,9 bis 22% der Fälle beschrieben [8]. Der klassische HNO-Befund einer schweren fibrinös-ulzerösen Rhinitis und Laryngitis und die erhöhten PR3-Antikörper machten die Diagnose schliesslich

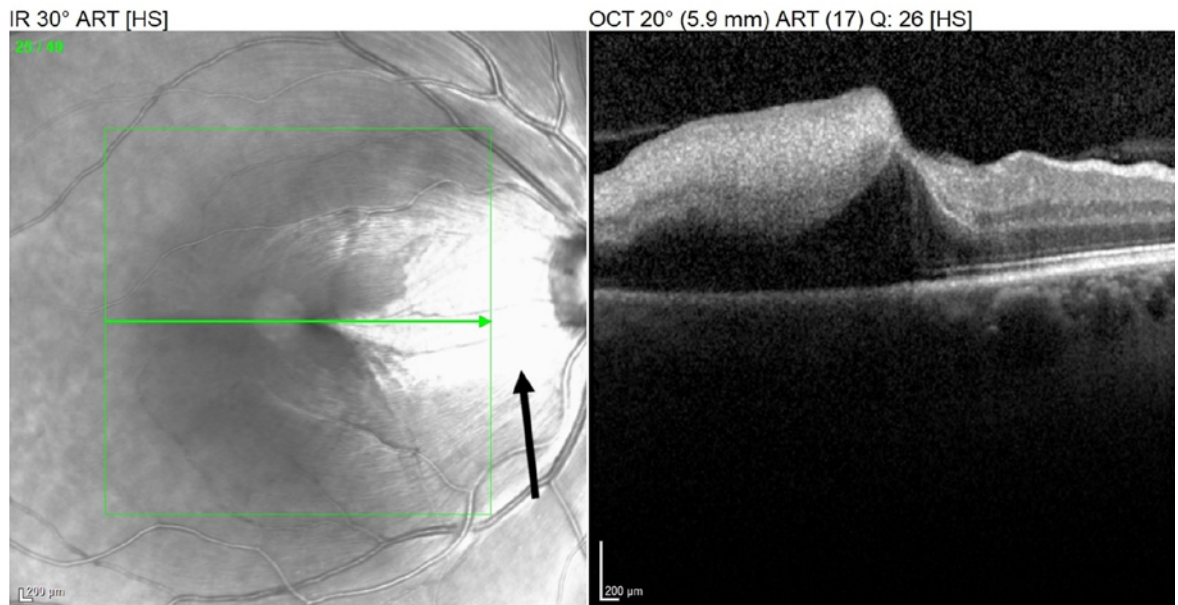


Abbildung 4: Optische Kohärenz-Tomografie (OCT) mit Ischämie und Ödem der Retina (schwarzer Pfeil). Axonschwellung und Ischämie-bedingte Funktionsstörung des neuroaxonalen Transportes.

äusserst wahrscheinlich. Die Biopsie der Nasenschleimhaut war mit der klinischen Diagnose vereinbar, zeigte jedoch wie häufig nicht das histopathologische Vollbild einer GPA. Eine zusätzliche biopsische Sicherung sollte aufgrund der weitreichenden therapeutischen Konsequenzen möglichst angestrebt werden. Bei diffusen Milchglastrübungen der Lungen kann der Nachweis einer alveolären Hämorrhagie, als Ausdruck einer Kapillaritis der Lunge, im passenden klinisch-laborchemischen Kontext diagnostisch sein. Eine Lungenbiopsie, meist als Thorakoskopie erforderlich, sollte nur bei solitärem Lungenbefall und bei Fokalpathologien erwogen werden. Bei Hinweisen auf einen renalen Befall wird niederschwellig eine Nierenbiopsie vorgenommen. Bei unserer Patientin verzichteten wir darauf bei normaler Nierenfunktion, fehlender Mikrohämaturie und nur transients Proteinurie.

Der fulminante systemische Verlauf

Bei initial limitiertem HNO-Befall wäre auch eine Therapie mit Methotrexat möglich gewesen. Aufgrund des schweren Larynxbefalls entschieden wir uns mit Rituximab jedoch für ein Therapieschema, welches bei organbedrohender GPA zur Anwendung kommt. Das explosionsartige Übergreifen der Krankheit auf die Lungen, das rechte Auge sowie Nerven und Haut der unteren Extremitäten unterstützte diese Entscheidung. Unser Fall unterstreicht, dass wir es bei der GPA mit einer teilweise hochdynamischen Systemerkrankung zu tun haben, die neben Nieren und Atemwegen zahlreiche weitere Organe betreffen kann.

Die rezidivierenden subglottischen Stenosen

Wie bei der beschriebenen Patientin treten die rezidivierenden subglottischen Stenosen oft in kompletter Remission und laborchemisch ohne entzündliche Aktivitätszeichen auf. Die verminderte Aussagekraft des ANCA-Verlaufs bezüglich extrarenaler GPA-Rezidive konnte auch in einer holländischen Studie gezeigt werden [9]. Die lokalisatorische Prädisposition der Atemwegsstenosierung im infraglottischen Bereich bleibt eines der vielen Geheimnisse dieser Erkrankung.

Verdankung

Wir bedanken uns bei Dr. med. Ahmed Maher, Institut für Radiologie, Kantonsspital Baden und Dr. med. Piotr Gaca, Augenzentrum Kiener Baden, die uns die Abbildungen 3 und 4 freundlicherweise zur Verfügung gestellt haben.

Andreas Höhn
Innere Medizin
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
hoehn_andreas[at]
yahoo.com

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei therapieresistenten Beschwerden des Respirationstraktes ist GPA eine seltene, aber wichtige Differenzialdiagnose (daran denken!).
- Als ulcerierende, granulomatöse Vaskulitis ist die GPA eine Systemerkrankung, welche in 70% der Fälle auch die Nieren betrifft.
- Bei Beschwerden des Respirationstraktes mit Erhöhung von cANCA sind rasches Handeln und wenn immer möglich eine biopsische Diagnosesicherung angezeigt (einschneidende therapeutische Konsequenzen!).
- Eine Erythrozyturie ist mittels Urinsediment abzuklären, um eine Glomerulonephritis frühzeitig zu erkennen.
- Die Therapie der GPA soll interdisziplinär und von Ärzten mit Erfahrung mit diesem Krankheitsbild erfolgen.

Disclosure Statement

JHB: Zuschüsse vom Schweizerischen Nationalfonds und der Schweizerischen Herzstiftung. Die übrigen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Daikeler T, Regenass S, Heijnen I, Tyndall A, Vogt T. ANCA und assoziierte Erkrankungen. *Swiss Med Forum* 2010;10(50):871–874.
- 2 Sinico RA, Radice A. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) Testing: Detection Methods and Clinical Application. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(3 Suppl 82):112–7.
- 3 Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine* 2017;17(No 1):60–4.
- 4 Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1583–1594.
- 5 Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363:211–220.
- 6 Jayne DRW, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJ Med* 2000;93:433–439.
- 7 Pearce FA, Hubbard RB, Grainge MJ, Watts RA, Abhishek A, Lanyon PC. Can granulomatosis with polyangiitis be diagnosed earlier in primary care? A case-control study. *QJ Med* 2018;39–45.
- 8 Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 2010;69:1934–1939.
- 9 Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, Winkens B, Peters J, van Paassen P, et al. ANCA as a Predictor of Relapse: Useful in Patients with Renal Involvement but not in Patients with Nonrenal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:537–542.