

Subakute Entzündungsreaktion

Halsschmerzen und Pulsanstieg nach COVID-Impfung

Annina Gerber^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Nina Kägi-Braun^b; Dr. med. Joel Capraro^b; Prof. Dr. Beat Müller^b; Prof. Dr. med. Philipp Schütz^c
^a Allgemeine Innere Medizin, Schlossberg Ärztezentrum AG, Islikon; ^b Endokrinologie, Kantonsspital Aarau AG, Aarau; ^c Allgemeine Innere Medizin, Kantonsspital Aarau AG, Aarau

Fallbeschreibung

Ein gesunder, sportlich sehr aktiver 50-jähriger Patient berichtete seiner Hausärztin, dass er vier Wochen zuvor nach der zweiten SARS-CoV-2-Impfung (Moderna) grippale Beschwerden entwickelt hätte. Bereits am Tag nach der Impfung seien Fieber und Nackenschmerzen aufgetreten, die sich durch Ibuprofen etwas hätten lindern lassen. Zusätzlich habe er einen stark erhöhten, störenden Ruhepuls mit 110 Schlägen pro Minute bemerkt, verbunden mit einem leichten thorakalen Druckgefühl. Die Tachykardie sei eindrücklich beim Auslesen seiner Puls-Uhr zu erkennen gewesen, die zuvor immer einen Ruhepuls von etwa 60/min angezeigt hätte. In den folgenden zwei Wochen seien Heiserkeit, häufiges Räuspern, leichte Schluck-

schmerzen und eine lokale Druckdolenz am Hals dazugekommen. Der Patient beschrieb auch ein Hitzegefühl (Körpertemperatur zu Hause mit 37,5–38,0°C gemessen), Nachtschweiss und eine Gewichtsreduktion um 2–3 Kilogramm seit der Impfung. Bei der körperlichen Untersuchung wurden ein feinschlägiger Tremor, feuchte, warme Haut und ein erhöhter Ruhepuls von 96/min bei einem Blutdruck von 140/90 mm Hg festgestellt. In der laborchemischen Untersuchung zeigten sich ein nicht messbares Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) <0,008 mU/l bei erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen (freies Tetraiodthyronin [fT4] 29,7 pmol/l [Norm: 9,0–19,0], freies Trijodthyronin [fT3] 8,8 pmol/l [Norm 2,5–5,8]).

Frage 1

Welche der folgenden Symptome fließt nicht in die Kriterien zur klinischen Diagnose einer Hyperthyreose (gemäss Zulewski-Score) ein?
a) Feinschlägiger Tremor
b) Gewichtsverlust
c) Druckschmerzhaftes Schilddrüse
d) Palpitationen
e) Hitzewallungen

Die anamnestischen Angaben und die klinischen Befunde des Patienten passten zu der laborchemisch festgestellten manifesten Hyperthyreose. Diese kann anhand des Zulewski-Scores quantifiziert werden, der anamnestische Angaben und körperliche Befunde kombiniert. Gegen eine manifeste Hyperthyreose spricht

Tabelle 1: Hyperthyreose-Score nach Zulewski [1]		
Kriterien	Spezifizierung	Initiale Punktzahlen des Patienten
Symptome		
Herzklopfen	Spontan bemerkt, ohne besondere Anstrengung	1
Vermehrtes Schwitzen	Im Vergleich zu früher Bevorzugung kühler Räume; auch bei kaltem Wetter wenig Kleidung ausreichend	1
Beschleunigte Darmpassage	Durchfall oder erhöhte Stuhlfrequenz	0
Vermehrte Nervosität / innere Unruhe	Selbst bemerkt; von anderen darauf aufmerksam gemacht worden	1
Schlafstörung oder neuer Gebrauch von Schlafmitteln	Einschlaf- oder Durchschlafstörung	1
Gewichtsabnahme	Mit Waage durch Patienten dokumentiert; Kleidung zu weit geworden	1
Zeichen		
Hyperkinesie, unruhige Person	Beim Betreten des Untersuchungszimmers und im Gespräch beobachtet	0
Hinweise für endokrine Orbitopathie	Exophthalmus, Lidschwellung, konjunktivale Injektion	1
Feuchte, warme Haut	Untersuchung von Händen, Gesicht, Oberkörper	1
Tastbare Schilddrüse	Palpation im Sitzen	1
Feinschlägiger Tremor	Auflegen eines Blattes Papier auf ausgestreckte, gespreizte Finger	1
Puls über 90/min	Gezählt über 30 Sekunden	1
Summe positiver Symptome und Zeichen		10

Kriterium nicht vorhanden: 0 Punkte; Kriterium vorhanden: 1 Punkt; max. 12 Punkte, ≤2 Punkte: euthyreot, >5 Punkte: hyperthyreot.

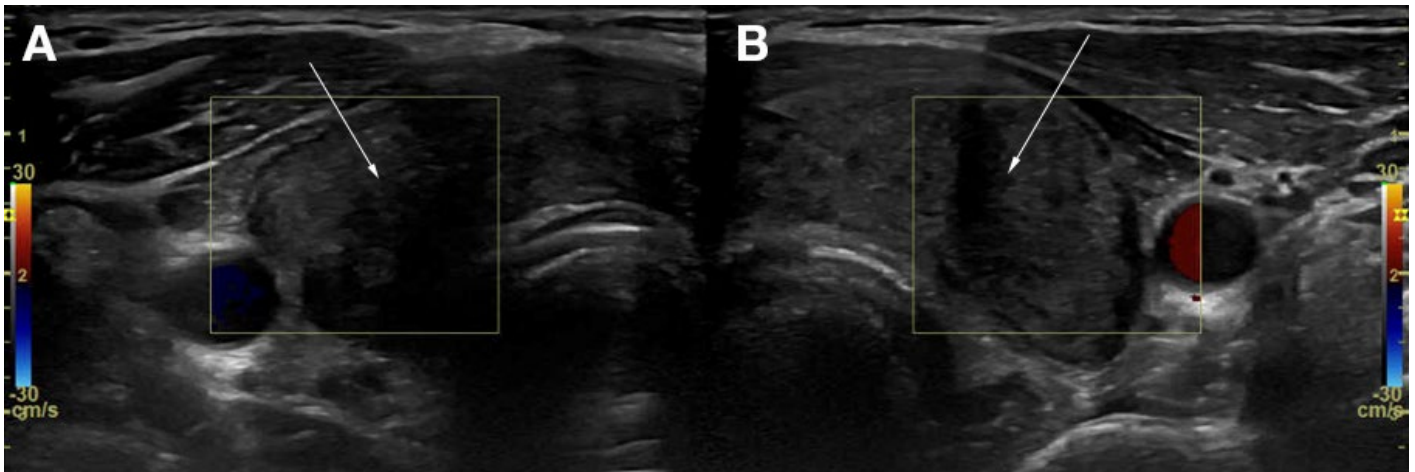


Abbildung 1: Sonographie der Schilddrüse. Diffuses hypoechogenes Areal jeweils im rechten (A) und linken Lappen (B).

ein Score von <3 Punkten, >5 Punkte sprechen dafür [1]. Der Patient erreichte 10 Punkte (Tab. 1).

Frage 2

Welche Zusatzdiagnostik würden Sie in der Hausarztpraxis nicht durchführen?

- a) Palpation der Schilddrüse
- b) Untersuchung der Augen
- c) Durchführung eines Anti-SARS-CoV-2-Antikörpertests
- d) Bestimmung der Entzündungswerte im Blut
- e) Bestimmung von Thyreoperoxidase-Antikörpern und TSH-Rezeptor-Antikörpern

Die Hausärztin untersuchte die Schilddrüse, die bis auf eine minime Druckdolenz keine Auffälligkeiten zeigte. Ebenfalls bestand kein Hinweis auf einen Exophthalmus. Die Entzündungswerte waren erhöht (C-reaktives Protein [CRP] 166 mg/l, Leukozyten 14,9 G/l, Ferritin 476 µg/l) und die Thyreoperoxidase-Antikörper (anti-TPO) sowie TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) waren nicht nachweisbar.

Frage 3

Welches ist die wahrscheinlichste Verdachtsdiagnose?

- a) TRAK-negativer Morbus Basedow
- b) Fokale Autonomie
- c) Bakterielle Thyreoiditis
- d) Thyreoiditis de Quervain
- e) Medikamenteninduzierte Hyperthyreose

Bei Verdacht auf ein toxisches Adenom wurde von der Hausärztin eine Therapie mit Carbimazol 3 × 15 mg täglich initiiert, und es erfolgte eine Zuweisung in die endokrinologische Sprechstunde. Dort wurde erneut eine

Blutuntersuchung durchgeführt. Nach sechs Tagen unter thyreostatischer Therapie mit Carbimazol zeigte sich weiterhin eine manifeste Hyperthyreose ohne Therapieansprechen. Ausserdem waren die Entzündungswerte weiterhin hoch (Blutsenkungsreaktion [BSR] 86 mm, CRP 53 mg/l), ebenso das Thyreoglobulin (91,3 µg/l; Norm <60 µg/l). In der Sonographie zeigten sich ein inhomogenes Schilddrüsengewebe mit fleckigen Hypoechogenitäten und eher verminderter Perfusion (Abb. 1) sowie leicht vergrösserte gut differenzierte Lymphknoten im rechten lateralen und zentralen Kompartiment.

Frage 4

Welcher dieser neuen Befunde lässt an der Diagnose «fokale Autonomie» zweifeln?

- a) Fehlendes Ansprechen auf Carbimazol
- b) Erhöhte Entzündungswerte
- c) Erhöhter Thyreoglobulin-Wert
- d) Sonographiebefund
- e) Alle oben genannten Befunde

In Zusammenschau der Befunde wurde die Diagnose einer De-Quervain-Thyreoiditis gestellt. Hierzu passend waren neben der Hyperthyreose die typische Klinik mit Schmerzen im Halsbereich, die erhöhten Entzündungsparameter, das erhöhte Thyreoglobulin und der sonographische Befund mit eher verminderter Durchblutung und inhomogenem Parenchym mit diffusen Hypoechogenitäten. Grundsätzlich kann eine manifeste Hyperthyreose einer von zwei Kategorien zugeteilt werden: den Produktionshyperthyreosen (z.B. Morbus Basedow, fokale Autonomie, Amiodaron-induzierte Hyperthyreose Typ 1) oder den destruktiven Hyperthyreosen (z.B. Thyreoiditis de Quervain, Amiodaron-induzierte Hyperthyreose Typ 2, «silent thyroiditis» mit typischerweise postpartalem Auftreten). Produk-

tionshyperthyreosen sprechen auf eine thyreostatische Therapie an, destruktive Hyperthyreosen wie die Thyreoiditis de Quervain dagegen nicht, denn bei ihnen kommt es durch einen inflammatorischen Prozess zu einer Freisetzung der bereits produzierten Schilddrüsenhormone. Die wichtigsten zwei Differentialdiagnosen der Thyreoiditis de Quervain sind Produktionshyperthyreosen: der Morbus Basedow, bei dem aber eine Hyperperfusion in der Sonographie und erhöhte TRAK typisch wären, und die fokale Autonomie, wobei hier sonographisch Schilddrüsenknoten zu erwarten wären. Bei beiden Differentialdiagnosen ist die schmerzhafte Schilddrüse nicht typisch und zudem wäre allenfalls ein Rückgang der peripheren Schilddrüsenhormone unter Thyreostatika zu erwarten gewesen, wobei der Therapiestart in unserem Fall erst eine Woche vor der Verlaufskontrolle erfolgt war. Auf eine Szintigraphie verzichteten wir bei eindeutiger Diagnose.

Frage 5

Welches szintigraphische Bild würde man bei der Thyreoiditis de Quervain erwarten?

- a) Normalbefund
- b) Diffus erhöhter Jod-Uptake
- c) Keine Jod-Anreicherung
- d) Vergrösserte Schilddrüse
- e) Fokal erhöhter Jod-Uptake

Szintigraphisch zeichnen sich Produktionshyperthyreosen durch eine vermehrte Aufnahme von Jod-123 aus (Morbus Basedow: diffus, Autonomie: fokal), während die destruktiven Hyperthyreosen keinen Jod-Uptake zeigen (Hintergrundrauschen in Schilddrüsenloge, oft Speicheldrüsen mit relativ höherer Anreicherung).

Aufgrund der ausgeprägten Symptomatik des Patienten wurde eine Steroidtherapie ver-

Was ist Ihre Diagnose?

ordnet (Prednison 50 mg als Startdosis, dann rasche Reduktion). Zusätzlich wurde die bereits durch die Hausärztin eingeleitete symptomatische Therapie mit Propranolol fortgesetzt. Die Carbimazol-Einnahme wurde gestoppt.

Zwei Wochen nach Beginn der Steroidtherapie berichtete der Patient über eine deutliche Besserung der Beschwerden. Es persistierten Palpitationen, weshalb er weiterhin Propranolol einnahm. Sein Zulewski-Score-Wert normalisierte sich (2 Punkte). Die peripheren Schilddrüsenhormonwerte waren nach erfolgreichem Steroidstoss deutlich rückläufig, bei messbarem TSH (0,06 mU/l; T3 1,09 nmol/l, fT4 14,5 pmol/l). Einen Monat später war der Patient komplett asymptomatisch, es zeigte sich eine subklinische Hypothyreose (TSH 7,72 mU/l). Noch einen Monat später hatten sich die Schilddrüsenwerte komplett normalisiert.

Diskussion

Dieser Fall zeigt einen typischen Verlauf einer Thyreoiditis de Quervain mit schneller Regression der Beschwerden unter Steroidtherapie. Die Thyreoiditis de Quervain (auch subakute Thyreoiditis genannt) ist eine selbstlimitierende Schilddrüsenerkrankung, bei der es zu einem Zerfall der Schilddrüsenfollikel mit einer konsekutiven unregulierten Freisetzung von im Follikellumen gelagerten Schilddrüsenhormonen kommt. Typischerweise treten Nackenschmerzen und Halsschmerzen/zervikale Druckempfindlichkeit auf, wobei es auch symptomarme Formen gibt («Silent»-Formen). Die Krankheit geht mit einem typischen Verlauf der Schilddrüsendysfunktion einher: Nach einer hyperthyreoten Phase folgt typischerweise eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktion, zum Teil noch gefolgt von einer vorübergehenden Schilddrüsenunterfunktion. Üblicherweise kommt es so zu einer Spontanheilung, daher sollte die Therapie lediglich symptomorientiert erfolgen (nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], Betablocker). Die entzündungshemmende Steroidtherapie ist nicht immer erforderlich und die Notwendigkeit einer solchen im Einzelfall je nach Ausprägung der Beschwerden abzuschätzen.

Spannend ist der zeitliche Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Impfung.

Frage 6

Was weiss man bisher über die Ätiologie und Pathogenese der De-Quervain-Thyreoiditis?

- Ein gehäuftes Auftreten konnte bei vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren beobachtet werden.
- Eine Kontrastmittelexposition kann das Auftreten begünstigen.

- Sie tritt vor allem bei jungen, sportlichen Männern auf.
- Es handelt sich am ehesten um eine inflammatorische Reaktion, ausgelöst durch virale Infekte und so möglicherweise auch durch Impfungen.
- Thyreoglobulin-Antikörper spielen bei der Entstehung eine wichtige Rolle.

Die genaue Pathogenese der De-Quervain-Thyreoiditis ist noch nicht geklärt. Man geht davon aus, dass eine virale Infektion oder eine postvirale inflammatorische Reaktion vorausgehen («immunological mimicry»). Häufig berichten die Betroffenen über einen Infekt der oberen Atemwege etwa zwei Wochen vor Beginn der Thyreoiditis-Symptomatik. Der Schweregrad des Infektgeschehens hat dabei keinen Einfluss auf das Auftreten einer Thyreoiditis. Es wurden Fälle im Zusammenhang mit verschiedenen Virus-Infektionen beschrieben, unter anderem durch Adeno-, Influenza-, Zytomegalie-, Rubella-, Epstein-Barr-, Coxsackie-, Mumps- und Masern-Viren [2]. Auch nach SARS-CoV-2-Infektionen sind Fälle von subakuten Thyreoiditiden aufgetreten [3–7]. Es wird angenommen, dass das «angiotensin-converting enzyme 2» und die transmembrane Serinprotease 2 eine wichtige Rolle bei der Infiltration der Follikel spielen, da deren Rezeptoren in den Follikelzellen stark exprimiert werden [8].

Ausserdem fand man eine Assoziation mit dem Vorhandensein einiger Humaner-Leukozytenantigen-(HLA-)Genotypen, insbesondere HLA-B35 [9]. Eine verbreitete Hypothese ist, dass ein Antigen (entweder viralen Ursprungs oder durch Virus-bedingten Gewebeschaden freigesetzt) an HLA-B35 bindet. Dieser Komplex aktiviert dann zytotoxische T-Zellen, die die Follikelzellen in der Schilddrüse zerstören.

Bei einer Impfung könnte es zu einem ähnlichen Mechanismus bei genetisch prädisponierten Personen kommen. Es gibt ältere Fallbeschreibungen von subakuten Thyreoiditiden nach Hepatitis-B- und Influenzaimpfungen [10–14].

Bei den SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffen finden sich einige unserem Fall ähnliche Fallbeschreibungen in der Literatur. Kürzlich wurden zwei Fälle aus Deutschland publiziert; eine Person entwickelte ebenfalls nach einer Impfung mit dem mRNA-Impfstoff von Moderna eine subakute Thyreoiditis, im anderen Fall war es nach einer Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca [15]. Auch aus den USA gibt es einen «Case Report» einer jungen Frau, die nach der zweiten Impfung von Pfizer-BioNTech mit einer Thyreoiditis vorstellig war [16]. Aus der Türkei gibt es ausserdem insgesamt vier Fälle nach Verabreichung des inaktivierten

SARS-CoV-2-Impfstoffs von Sinovac [17, 18]. Es wurde eine Kreuzreaktion zwischen Antigenen von Schilddrüsenzellen und den durch die Impfung gebildeten SARS-CoV-2-Spike-Proteinen postuliert [19], wobei wie erwähnt auch Fälle nach Impfstoffen mit anderen Wirkmechanismen beschrieben wurden.

Eine Kontraindikation für eine SARS-CoV2-Impfung stellen eine durchgemachte Thyreoiditis De Quervain und ihre Behandlung nicht dar, auch dann nicht, wenn ihr Auftreten Vakzin-assoziiert war. Besteht allerdings eine febrile Hyperthyreose, gilt es wie bei allen Impfungen, die Fieberursache zunächst zu behandeln oder bei unkomplizierten fieberhaften Infekten das Abklingen abzuwarten.

Antworten

Frage 1: c. Frage 2: c. Frage 3: d. Frage 4: e. Frage 5: c. Frage 6: d.

Korrespondenz

Annina Gerber
Allgemeine Innere Medizin
Schlossberg Ärztezentrum AG
Schöntalweg 5
CH-8546 Islikon
annina.gerber[at]schlossberg-aerzte.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

PS hat angegeben, Zuschüsse erhalten zu haben von Nestle, Abbott, Thermofisher. Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2022.09267>.



Annina Gerber, dipl. Ärztin
Allgemeine Innere Medizin,
Schlossberg Ärztezentrum AG, Islikon