

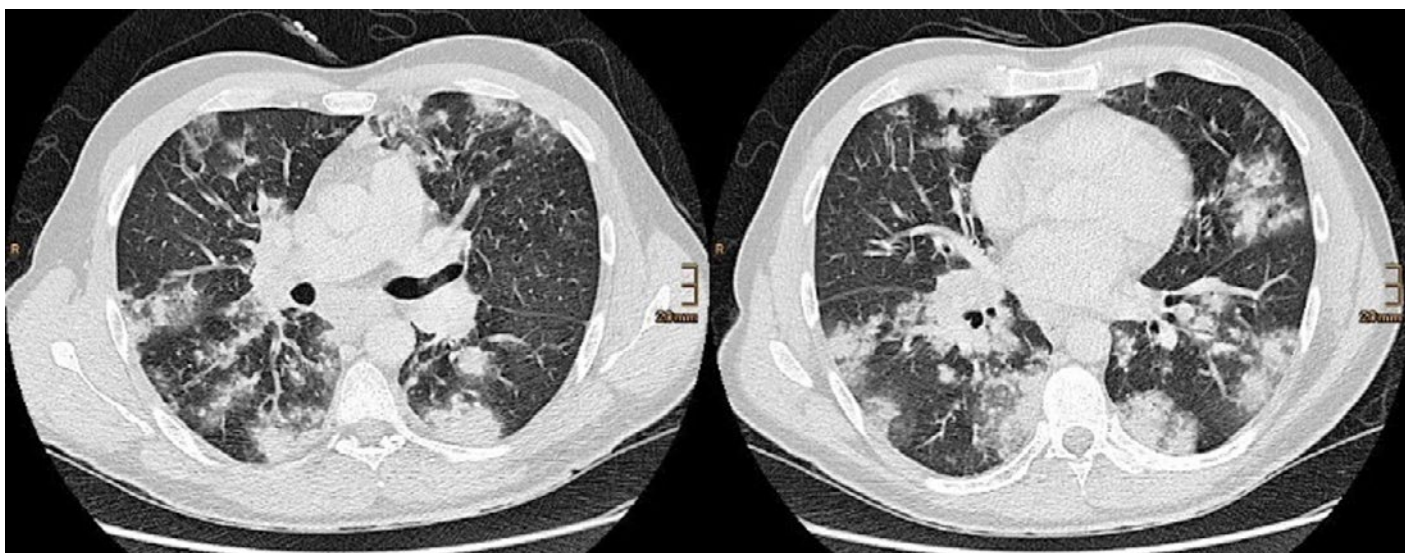


Abbildung 1: Computertomogramm des Thorax (Axialschnitte) bei der ersten Vorstellung im Spital. Bilateral verteilte Konsolidationen mit Ground-Glass-Opazitäten.

Es muss nicht immer COVID-19 sein

Vaskulitiden können verkannt werden

Karzan Nasih Ali^a, dipl. Arzt; Dr. med. Angelica Ramseier^b; Dr. med. Christian Caduff^b; Prof. Dr. med. Silvia Ulrich^a; Dr. med. Charlotte Berlier^c

^a Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^b Pneumologie, Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, Baar; ^c Pneumologie, Departement Innere Medizin, Stadtspital Zürich, Standort Waid, Zürich

Hintergrund

Auch in Zeiten der Coronavirus-Pandemie ist es wichtig, bei passenden respiratorischen Symptomen und Bildgebungsbefunden die Differentialdiagnosen breit zu halten und insbesondere bei repetitiv negativen SARS-CoV-2-Tests diese Verdachtsdiagnose gezielt durch weitere Anamnese und Untersuchungen zu ergänzen, um seltene, potentiell gefährliche Krankheitsbilder wie eine Vaskulitis nicht zu übersehen.

Fallbericht

Anamnese

Ein 35-jähriger Patient mit seit elf Jahren bekanntem Asthma bronchiale, Polyposis nasi und einem Diabetes mellitus Typ 1 stellte sich aufgrund von stechenden thorakalen Schmerzen links sowie Anstrengungs-

dyspnoe und Kältegefühl bei seinem Hausarzt vor. Bei Nachweis von Transparenzminderungen im Röntgenbild des Thorax, einer Leukozytose (Blutbild ohne Differenzierung durchgeführt) und einem erhöhten C-reaktiven Protein (CRP) wurde eine antibiotische Therapie mit Co-Amoxicillin ambulant begonnen. Der durchgeführte COVID-19-Test war negativ. Nach fünf Tagen musste der Patient aufgrund von Fieber, Verschlechterung des Allgemeinzustands und einer Sauerstoffsättigung (SpO₂ 89%) in einem Spital hospitalisiert werden. Radiologisch zeigten sich in der Computertomographie (CT) des Tho-

rax beidseitig symmetrisch verteilte, konsolidierte Infiltrate mit umgebenden Ground-Glass-Opazitäten sowie eine mediastinale und hiläre Lymphadenopathie (Abb. 1).

Trotz weiterhin negativem COVID-19-Abstrich war der Befund mit einem konsolidierten Stadium und bakterieller Superinfektion bei COVID-19-Pneumonie vereinbar. Die Suche nach typischen und atypischen Erregern blieb ergebnislos. Nach Eskalation der antibiotischen Therapie auf Ceftriaxon und Clarithromycin und Ergänzung um orale Steroide konnte der Patient nach drei Tagen entlassen werden. Nach Beendigung der Therapie verschlechterte sich sein Zustand aber erneut, so dass der Hausarzt ihn in ein anderes Spital einweisen musste.

Status und Befunde

Auf der Notfallstation war der Patient tachypnoeisch (Atemfrequenz 28/min), tachykard



Karzan Nasih Ali, dipl. Arzt
Klinik für Pneumologie,
Universitätsspital Zürich, Zürich

Der besondere Fall

(Herzfrequenz 135/min), normoton (Blutdruck 132/75 mm Hg) und leicht subfebril (Temperatur 37,5 °C). Die Sauerstoffsättigung lag bei 95% unter Raumluft. Auskultatorisch konnten ubiquitär ein endexpiratorisches Giemen sowie bibasale Rasselgeräusche festgestellt werden. Die Herztöne waren rhythmisch und tachykard, der Patient hatte keine Beinödeme und keine juguläre Stauung, der hepatojuguläre Reflex war negativ. Der restliche Status war unauffällig.

Im Blutbild fand sich eine ausgeprägte Eosinophilie mit 4,43 G/l (Norm 0–0,7 G/l), entsprechend 19,6% der Leukozytengesamtzellzahl, mit leichter Leukozytose und normaler Thrombozytenzahl. Laborchemisch zeigten sich ein erhöhtes CRP von 48 mg/l (Norm <5 mg/l) bei normalem Procalcitonin, deutlich erhöhte kardiale Biomarker mit einem hochsensitiven (hs) Troponin T von 798 ng/l (Norm <14 ng/l), einer Kreatinkinase (CK) von 257 U/l (Norm <190 U/l) und einem N-terminalen «pro brain natriuretic peptide» (NT-proBNP) von 3551 ng/l (Norm <85,8 ng/l). Die Nieren- und Leberfunktionswerte waren normal, ebenso die Elektrolyte. Auch das Urinsediment war unauffällig. Der SARS-CoV-2-Polymerasekettenreaktions-(PCR-)Test fiel erneut negativ aus.

Im CT des Thorax zeigten sich weiterhin die bilateral verteilten Konsolidationen mit Ground-Glass-Opazitäten. Das CT des Sinus zeigte eine Pansinusitis. In der Elektrokardiographie (EKG) fand sich ein tachykarder Sinusrhythmus mit ST-Streckenhebungen in den Ableitungen I und aVL sowie minimal auch in V5 und V6, ansonsten fanden sich keine anderen De- oder Repolarisationsstörungen. In der transthorakalen Echokardiographie fand sich eine leicht reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (49%) bei vom

Aspekt her ausgedehnter ödematöser Wandverdickung mit Hypokinese infero- und anterolateral von basal bis apikal sowie auch bis septal reichend – bei normal grossen Herzhöhlen und ohne Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie.

Zusammenfassend bestanden eine massive Eosinophilie, multiple pulmonale Konsolidationen, erhöhte kardiale Biomarker, ein bekanntes Asthma bronchiale und eine Polyposis nasi mit Pansinusitis im CT, so dass der hochgradige Verdacht auf eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) mit kardialer Beteiligung gestellt werden konnte.

Therapie und Verlauf

Aufgrund der kardialen Mitbeteiligung wurde der Patient an ein Zentrum verlegt, um aufgrund der ST-Hebungen und bei bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 als kardiovaskulärem Risikofaktor eine Koronarangiographie durchzuführen. Diese zeigte stenosefreie Koronarien und eine normale linksventrikuläre Funktion in der Ventrikulographie. Auf Grundlage dieses Befundes wurden die erhöhten kardialen Biomarker als kardiale Beteiligung bei einer EGPA interpretiert. Die ergänzenden rheumatologischen Laborwerte zeigten ein leicht erhöhtes Immunglobulin E (IgE), aber negative antinukleäre zytoplasmatische Antikörper (ANCA) sowie Normwerte für Anti-Myeloperoxidase (Anti-MPO) und Anti-Proteinase-3 (Anti-PR3). Die antinukleären Antikörper (ANA) waren ebenfalls negativ.

Aufgrund der schweren kardialen Mitbeteiligung wurde unverzüglich intravenös 1 g Methylprednisolon verabreicht und die Be-

handlung in dieser Dosierung für drei Tage fortgeführt – bei persistierender Tachykardie unter Überwachung auf der «Intermediate Care Unit». Unter der Therapie waren die eosinophilen Granulozyten innerhalb von zwölf Stunden im Normbereich (von 4,43 auf 0,47 G/l; Tab. 1). Der Patient blieb ohne diuretische Therapie kardial kompensiert und sein Zustand verbesserte sich rasch.

Nach Reduktion der Steroide und Umstellung auf Prednison 75 mg ab dem vierten Tag der Hospitalisation kam es zu einem erneuten Anstieg der Eosinophilen sowie des hs-Troponin T. Gleichzeitig kam es zu steroidinduziert erhöhten Blutzuckerwerten bei vorbestehendem Diabetes mellitus Typ 1, so dass wir uns für eine Therapie mit Cyclophosphamid mit vorgängiger Spermienkryokonservierung entschieden. Die erste Dosis Cyclophosphamid wurde stationär verabreicht und wurde gut vertragen. Diese Therapie wurde ambulant initial zweimal wöchentlich bis zur dritten Gabe, danach alle drei Wochen fortgeführt.

Unter dieser Therapie waren die Eosinophilen und die kardialen Biomarker rückläufig. In der Verlaufs-Echokardiographie objektivierten wir eine Normalisierung der linksventrikulären Auswurfraction und eine weitgehende Erholung der regionalen Wandbewegungsstörungen (mit Ausnahme des lateralen Bereichs) mit jedoch persistierenden Wandödemen. Die zwei Wochen später durchgeführte Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzes zeigte eine hochnormale systolische linksventrikuläre Funktion (Auswurfraction 76%), keine regionalen Wandbewegungsstörungen, jedoch ein Midwall-Late-Gadolinium-Enhancement mit myokardialen Ödem und somit Zeichen der Inflammation anterolateral basal bis midventrikulär sowie lateroapikal.

Tabelle 1: Verlauf der Laborparameter unter Therapie

	Tag 1	Tag 2	Tag 4	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 30	3 Monate
Eosinophile (Norm: 0–0,7 G/l, 0–7%)	4,43 G/l (19,6%)	0,47 G/l (3,6%)	0,02 G/l (0,1%)	1,11 G/l (7,6%)	0,49 G/l (3,9%)	0,29 G/l (2,4%)	0,47 G/l (4%)	0,01 G/L	0,09 G/L
hochsensitives Troponin T (Norm <14 ng/l)	798 ng/l	456 ng/l	665 ng/l	810 ng/l	491 ng/l	381 ng/l	309 ng/l	12 ng/l	12 ng/l
C-reaktives Protein (Norm <5 mg/l)	48 mg/l	38 mg/l	13 mg/l	4,2 mg/l	2,8 mg/l	2,1 mg/l	1,4 mg/l	<0,6 mg/l	0,8 mg/l
Therapie	Beginn Methylprednisolon 1 g	Methylprednisolon 1 g	Prednison 75 mg	Prednison 75 mg	Prednison 50 mg Cyclophosphamid 1 g	Prednison 50 mg	Prednison 50 mg	Prednison 30 mg Cyclophosphamid (6 Zyklen)	Prednison 20 mg Azathioprin 100 mg

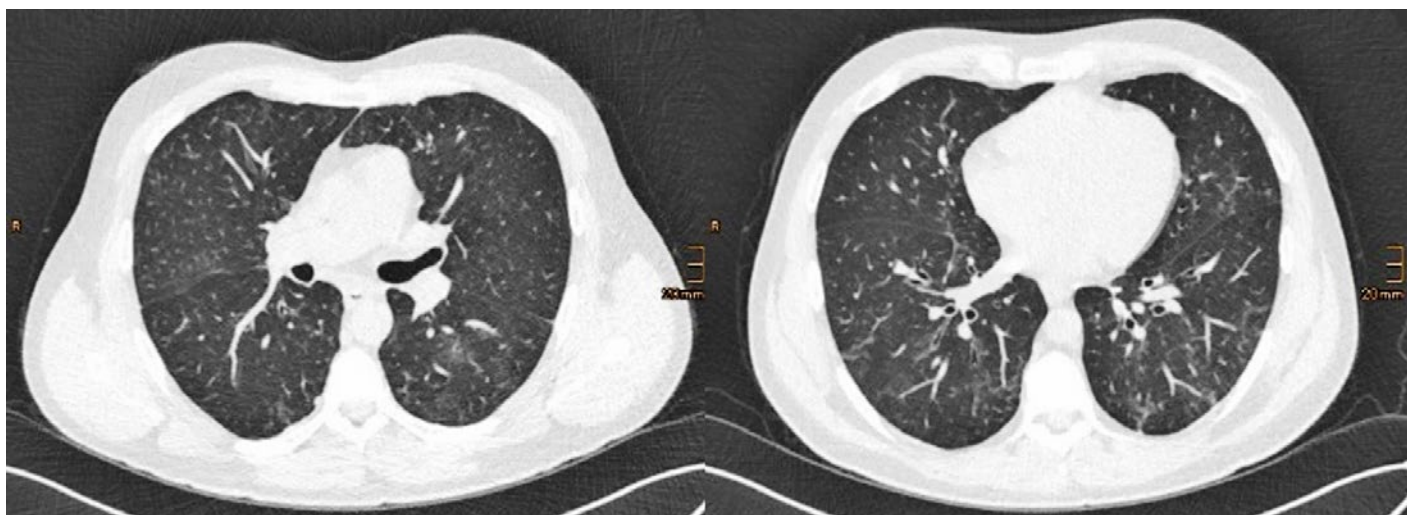


Abbildung 2: Computertomogramm des Thorax (Axialschnitte) zwei Monate nach Therapiebeginn. Lungenparenchym mit annähernd normalem Befund.

Nach insgesamt sechs Gaben von Cyclophosphamid und konkomittierender Prednison-Reduktion auf 20 mg/d zeigten sich in einem erneuten MRT des Herzes drei Monate später keine entzündlichen Veränderungen mehr, bei stets normalem hs-Troponin T. Im CT zeigten sich die pulmonalen Veränderungen nahezu vollständig zurückgebildet (Abb. 2).

In einem nächsten Schritt wurde eine Behandlung mit Azathioprin im Sinne einer steroidsparenden Therapie eingeleitet.

Diskussion

Die EGPA ist eine allergische granulomatöse Angiitis überwiegend der kleinen Gefässe, die mit extravaskulären Granulomen und einer systemischen Hypereosinophilie einhergeht [1]. Die Ätiologie und die exakte Pathogenese sind unbekannt. Typisch ist eine Eosinophilie durch verminderte Apoptose und Störung der Immunantwort sowie die abnormale Funktion der eosinophilen Granulozyten.

Klinisch manifestieren sich drei Phasen: Die Prodromalphase drückt sich als atopische Erkrankung aus, beispielsweise eine allergische Rhinitis oder ein Asthma bronchiale. Im Verlauf entwickelt sich die eosinophile Phase mit Bluteosinophilie und Invasion von Eosinophilen in mehrere Organe, insbesondere die Lungen. Anschliessend tritt die vaskulitische Phase ein, die durch eine lebensbedrohliche systemische Vaskulitis der mittleren und kleinen Gefässe gekennzeichnet ist, die oft mit einer vaskulären und extravaskulären Granulomatose verbunden ist. Die vaskulitische Phase tritt im Durchschnitt zwölf Jahre nach der Asthmad Diagnose ein [2, 3].

Die Diagnose beruht nach den Klassifikationskriterien des «American College of Rheu-

matology» (ACR) auf dem Nachweis folgender Befunde [4, 5]:

1. Asthma;
2. Eosinophilie (>10% der Gesamtzellzahl der Leukozyten);
3. migrierende oder transitorische pulmonale Infiltrate;
4. paranasale Rhinosinopathie;
5. extravaskuläre eosinophile Gewebeeinfiltration (biopsisch nachgewiesen);
6. Mono- oder Polyneuropathie.

Treffen mindestens vier der sechs Kriterien zu, lässt sich die Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit stellen (Spezifität 99%, Sensitivität 85%), die Diagnosesicherung mittels Histologie ist dann nicht mehr erforderlich [4].

Im Labor finden sich bei 30–60% der Betroffenen positive ANCA, bei 96% sind diese spezifisch für MPO und bei 4% für PR3 [2]. Radiologisch können im konventionellen Thorax-Röntgenbild periphere Konsolidationen nachgewiesen werden. Im CT der Lunge finden sich vor allem periphere und multiple Konsolidationen mit Ground-Glass-Opazitäten. Weniger häufig sind zentrilobuläre Noduli, bronchiale Wandverdickungen und Bronchiektasien zu finden. Eine alveoläre Hämorrhagie ist sehr selten und tritt vor allem bei ANCA-Positivität auf. Eine Kavitation der Läsionen ist untypisch.

In der Bronchoalveolären Lavage findet sich typischerweise eine ausgeprägte Eosinophilie (circa 30%). Zur Bestätigung der Diagnose können die betroffenen Organe biopsiert werden, wobei sich extravaskuläre Granulome, eine Eosinophilie, eine nekrotisierende Angiitis sowie Gewebeeinfiltrationen durch Eosinophile zeigen. Eine renale Beteiligung muss gesucht werden, ist aber seltener als bei anderen Vaskulitiden.

Eine Herzbeteiligung tritt bei etwa 15–60% der EGPA-Fälle auf, besonders bei Patientinnen und Patienten, die ANCA-negativ sind. Sie kann sich in Form einer Myokarditis, Perikarditis, Arrhythmie, Koronararteriitis, Valvulopathie und schlussendlich einer Herzinsuffizienz manifestieren. Trotz klinischen Fehlens einer kardialen Symptomatik und von EKG-Veränderungen kann bei etwa 40% der Fälle das Herz beteiligt sein. Eine initiale Echokardiographie ist somit in jedem Fall indiziert. Bei auffälliger Echokardiographie sollte eine Herz-MRT erfolgen. Eine Koronarangiographie und eine Endomyokardbiopsie sind nur selten indiziert. Wichtig ist die unverzügliche Therapie, da eine klinisch manifeste Herzbeteiligung mit einer schlechten Prognose einhergeht und 50% der EGPA-assoziierten Todesfälle verursacht.

Die EGPA wird mit Kortikosteroiden behandelt [6]. Je nach Schwere der Erkrankung werden ergänzende immunsupprimierende Medikamente, konventionell Cyclophosphamid, Methotrexat oder Azathioprin, verordnet. Rituximab führte in einer Studie bei fast der Hälfte der Patientinnen und Patienten nach zwölf Monaten zu einer Remission und einer Reduzierung der Kortikosteroiddosis [6]. Mepolizumab (Anti-Interleukin-5-Antikörper) ist für die Therapie der EGPA zugelassen und scheint eine glukokortikoidsparende Wirkung zu haben [7].

Die Prognose der EGPA bei isolierter Lungenbeteiligung ist aufgrund des guten Ansprechens auf Kortikosteroide gut. Eine schlechtere Prognose liegt bei kardialer und gastrointestinaler Beteiligung, einer Proteinurie >1g/Tag, einer Niereninsuffizienz oder bei Zentralnervensystem-Beteiligung vor. Hier ist eine prolongierte, meist kombinierte Therapie mit

Der besondere Fall

Kortison und steroidsparenden Medikamenten nötig [6].

Als Differentialdiagnosen der EGPA kommen die «Aspirin-exacerbated respiratory disease», eine chronische eosinophile Pneumonie, eine allergische bronchopulmonale Aspergillose, ein Hypereosinophilie-Syndrom oder andere Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis, Mikroskopische Polyangiitis) infrage [3].

Die Differentialdiagnosen der pulmonalen Konsolidationen, wie sie bei unserem Patienten vorlagen, beinhalten eine kryptogen organisierende Pneumonie (COP) sowie bakterielle oder virale Infekte, vor allem eine COVID-19-Pneumonie, wobei bei letzterer die mediastinale Lymphadenopathie atypisch wäre.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei negativem SARS-CoV-2-Test sollte auch bei vermeintlich typischen respiratorischen Symptomen, passender Bildgebung und Vor-testwahrscheinlichkeit bei Pandemie rasch an andere Differentialdiagnosen, insbesondere an Vaskulitiden, gedacht werden.
- Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist in der Regel eine systemische Erkrankung mit Asthma bronchiale, Eosinophilie und chronischer Rhinosinusitis, assoziiert mit einer Vaskulitis der kleinen und mittleren Arterien.
- Zur Diagnose können die Klassifikationskriterien des «American College of Rheumatology» von 1990 angewendet werden.
- Eine unverzüglich eingeleitete, hochdosierte systemische Kortikosteroid-Therapie kann lebensbedrohliche Zustände verhindern.
- Bei der kardialen Beteiligung sind eine prompte Diagnosesicherung und ein rechtzeitiger Therapiebeginn prognostisch entscheidend.

Korrespondenz

Karzan N. Ali
Klinik für Pneumologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[karzan.nasih.ali\[at\]gmail.com](mailto:karzan.nasih.ali[at]gmail.com)

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

1 Hauser T, Mahr A, Metzler C, Coste J, Sommerstein R, Gross WL, et al. The leucotriene receptor antagonist

montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax*. 2008;63(8):677–82.

2 Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun*. 2014;48–49:99–103.

3 Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J*. 2016;48(5):1429–41.

4 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11.

5 Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1094–100.

6 Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545–53.

7 Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921–32.