

Rasch erkennen und behandeln

Fallfuss und erhöhte Leberwerte

Julie Rossier^a, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Marten Trendelenburg^a; Prof. Dr. med. Thomas Daikeler^b;
Prof. Dr. med. Michael Osthoff^a; Dr. med. Samuel Etienne^a

Universitätsspital Basel, Basel: ^a Klinik für Innere Medizin; ^b Klinik für Rheumatologie

Fallbeschreibung

Ein 42-jähriger, bis anhin gesunder Patient berichtete über seit einer Woche progrediente Schmerzen und über eine Schwellung des linken Fusses ohne Rötung oder Überwärmung, ohne dass ein Trauma oder eine aussergewöhnliche Belastung stattgefunden hätten. Eine durch den Hausarzt eingeleitete empirische Therapie mit Prednisolon, Amoxicillin-Clavulansäure, Paracetamol und Ibuprofen war wirkungslos geblieben, weshalb sich der Patient im Regionalspital vorstellte.

In der klinischen Untersuchung zeigte er sich in gutem Allgemeinzustand, der Blutdruck lag bei 135/80 mm Hg, der Puls bei 72/min, die Körpertemperatur bei 36,5 °C. Es fiel eine Schwellung am linken Sprunggelenk und Fussrücken auf. Die Laborresultate sind in Tabelle 1 dargestellt.

Frage 1

Welche der folgenden Untersuchungen würden Sie bei diesem Patienten jetzt durchführen?

- Sonographie von Fuss und Sprunggelenk
- Sonographie der Leber
- Doppler-Sonographie der Beinvenen links
- Serologien für Hepatitis B und C
- Alle der oben stehenden Untersuchungen

Im Ultraschall zeigte sich kein Gelenkerguss. Das obere Sprunggelenk (OSG) wurde trotzdem punktiert, und im Gelenkspiral fanden sich wenige Leukozyten ohne weitere Zellen. Kristalle wurden nicht nachgewiesen. Die angelegten Kulturen blieben ohne Bakterienwachstum. Eine tiefe Beinvenenthrombose konnte mittels Dopplersonographie ausgeschlossen werden. Sonographisch wurde ein unauffälliges Leberparenchym mit unauffälligen Gallengängen gesehen. Computertomographisch konnte eine Ermüdungsfraktur oder pathologische Fraktur ausgeschlossen werden. Die Magnetresonanztomographie, die wegen Klaustrophobie frühzeitig abgebrochen werden musste, ergab ein subkutanes Ödem; es fanden

sich keine Hinweise für ein Knochenmarködem oder eine Osteomyelitis, Arthritis oder ein komplexes regionales Schmerzsyndrom.

Da eine bakterielle Gelenk- oder Weichteilinfektion als unwahrscheinlich erachtet wurde, wurde die antibiotische Therapie gestoppt. Die Hepatopathie wurde als möglicherweise medikamentös-toxisch nach Schmerzmittel- und Antibiotikaeinnahme gewertet. Hepatitis-Serologien wurden daher nicht abgenommen und die analgetische Therapie wurde auf Metamizol und Oxycodon/Naloxon umgestellt. Der Patient wünschte keine weiteren Massnahmen und trat nach Hause aus.

Aufgrund von persistierenden Beschwerden stellte er sich zehn Tage später am Zentrumsspital vor. Die Vitalzeichen waren normal. Im Status fielen eine Fussheber- und Grosszehenheberschwäche links bei erhaltener Sensibilität auf. Der restliche neurologische Status war unauffällig. Routinelaborwerte und Leberwerte ergaben keine neuen Aspekte. Das Serum-Kreatinin war normwertig, in den Urinuntersuchungen wurden eine nicht glomeruläre Mikrohämaturie und eine Mikroalbuminurie gesehen.

Tabelle 1: Auszug aus den Laborwerten bei Erstvorstellung

Untersuchung	Wert bei Erstvorstellung	Referenzbereich
Hämoglobin	136 g/l	140–180 g/l
Leukozyten	13 G/l	4–10 G/l
Thrombozyten	288 G/l	140–400 G/l
LDH	314 U/l	<248 U/l
ASAT	135 U/l	<50 U/l
ALAT	542 U/l	<50 U/l
γ-GT	154 U/l	8–66 U/l
Alkalische Phosphatase	163 U/l	40–129 U/l
Bilirubin	6,8 μmol/l	<21 μmol/l
Kreatinin	73 μmol/l	59–104 μmol/l
Kreatinkinase	62 U/l	<190 U/l
CRP	79 mg/l	<10 mg/l
D-Dimere	1,880 μg/l	0–399 μg/l
proBNP	206 pg/ml	0–300 pg/ml

Bei unserem Patienten ausserhalb der Norm befindliche Werte sind **fett** markiert.

LDH: Laktatdehydrogenase; ASAT: Aspartat-Aminotransferase; ALAT: Alanin-Aminotransferase; γ-GT: Gamma-Glutamyltransferase; CRP: C-reaktives Protein; proBNP: inaktives Precursorprotein des B-Typ Natriuretischen Peptids

Frage 2

An welche möglichen Differentialdiagnosen denken Sie?

- Vaskulitis bei akuter Hepatitis-B-Infektion
- Unspezifische lokale Nervenschädigung (zum Beispiel durch unangepasstes Schuhwerk) und medikamentös-toxische Hepatopathie
- Mononeuritis bei Neurosarkoidose
- Nervenkompression durch einen Tumor mit Lebermetastasen
- Alle genannten Möglichkeiten kommen in Betracht.

Serologisch wurde jetzt eine akute Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion diagnostiziert (Tab. 2), bei negativer Serologie für Hepatitis C, Hepatitis D, Borrelien, Humanes Immundefizienzvirus (HIV) und Lues. Ein eindeutiger Transmissionsweg der HBV-Infektion konnte anamnestisch nicht eruiert werden. Klinisch wurde der Verdacht auf eine vorwiegend motorische Mononeuritis gestellt, die an das Vorliegen einer Vaskulitis denken liess. Im Labor fanden sich keine Anti-Neutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA).

Die Kombination einer Mononeuritis des Nervus peroneus links und einer akuten HBV-Infektion liessen jedoch an eine Panarteriitis nodosa (PAN) denken. Eine Neurosarkoidose kann sich ebenfalls als Mononeuritis manifestieren, die Assoziation mit einer Hepatitis B wäre aber untypisch. Anamnestisch und klinisch bestanden keine Hinweise auf eine lokale Nervenkompression. Lebermetastasen waren bereits in der Bildgebung ausgeschlossen worden.

Frage 3

Welche Untersuchungen würden Sie nun durchführen, um die Verdachtsdiagnose zu erhärten?

- Elektromyographie und Nervenbiopsie
- Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel zum Nachweis/Ausschluss von mesenterialen Gefässveränderungen oder Darmischämien
- Elektrokardiogramm und Bestimmung der kardialen Enzyme im Blut
- Hautbiopsie
- Nierenbiopsie

Zur Objektivierung der Fuss- und Zehenhebersparese links führten wir eine Elektromyographie des Nervus peroneus links durch. Hierbei zeigte sich eine primär axonale Affektion. In einer Nervenbiopsie fanden sich Zeichen einer Vaskulitis mit axonalen Untergängen (Abb. 1).

Eine mesenteriale Ischämie ist eine mögliche Komplikation der PAN. Bei unserem Patienten war jedoch wegen fehlender abdominaler Symptomatik die Durchführung einer Computertomographie nicht indiziert.

Tabelle 2: Resultate der Hepatitis-B-Serologien und Hepatitis-B-DNA-Untersuchungen

HBsAg	Reaktiv
Anti-HBs	Negativ
Anti-HBc total	Positiv
Anti-HBc IgM	Positiv
HBeAg	Positiv
Anti-HBe	Negativ
HBV-DNA	>170 Mio IU/ml

HB: Hepatitis B; s: surface; Ag: Antigen; c: core; Ig: Immunglobulin; e: exkretorisch; HBV: Hepatitis-B-Virus; DNA: Desoxyribonukleinsäure.

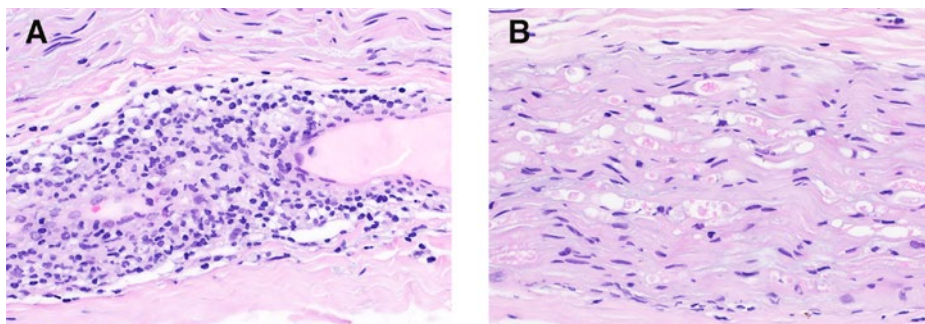


Abbildung 1: Nervenbiopsie unseres Patienten (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 40-fach vergrössert.; Markierung entspricht 20 µm): **A)** Dargestellt ist ein Blutgefäss mit Entzündungsinfiltrat und einigen Kerntümmern (Nekrosen). **B)** Zu erkennen sind Myelinkammern (aktiver axonaler Zerfall infolge der Durchblutungsstörungen).

Myokardischämien oder -infarkte, die durch einen Befall der Koronargefässe verursacht sein können, sind eine seltene Komplikation der PAN. Eine Basis-Elektrokardiographie kann daher sinnvoll sein. Auf die Bestimmung der kardialen Enzyme (Troponin und Kreatinkinase[CK]-MB) im Blut wurde bei Fehlen von thorakalen Beschwerden jedoch verzichtet.

Hautmanifestationen sind bei der PAN häufig. Eine Biopsie kann bei der Diagnosestellung sehr hilfreich sein, jedoch hätte diese bei fehlenden Effloreszenzen keine hohe Diagnosewahrscheinlichkeit gehabt.

Auch auf eine Nierenbiopsie wurde bei nicht eindeutiger Nierenbeteiligung verzichtet.

Das «American College of Rheumatology» (ACR) hat im Jahr 1990 Kriterien erstellt, die die Klassifikation von Patientinnen und Patienten mit möglicher PAN unterstützen.

Frage 4

Welches ist kein Kriterium für die Klassifizierung einer PAN?

- Diastolische arterielle Hypertonie (>90 mm Hg)
- Erhöhte Nüchternblutzuckerwerte
- Ungewollter Gewichtsverlust von >4 kg

- Muskelschmerzen oder Kraftminderung
- Erhöhte Nierenretentionsparameter (Kreatinin oder Harnstoff)

Sind mindestens 3 von 10 Kriterien erfüllt, liegen Spezifität und Sensitivität für das Erkennen einer PAN bei 82 respektive 87%. Unser Patient erfüllte 4 der 10 Kriterien (Tab. 3). Zu bemerken bleibt jedoch, dass die ACR-Kriterien nicht als Diagnosekriterien eingesetzt werden können und es bislang keinen validierten Diagnose-Score gibt.

Frage 5

Welche Therapie würden Sie bei diesem Patienten einleiten (mehrere Antworten möglich)?

- Hochdosierte Steroidtherapie (1 mg/kg/d)
- Tenofovir
- Cyclophosphamid
- Hydroxychloroquin
- Plasmapherese

Wird die PAN durch eine zugrunde liegende Erkrankung ausgelöst, sollte diese behandelt werden. Bei unserem Patienten wurde daher eine Therapie der akuten Hepatitis B mit Tenofovir 245 mg/d zur Viruskontrolle eingeleitet.

Was ist Ihre Diagnose?

Tabelle 3: ACR-Kriterien für die PAN, nach [8]

Unerklärter Gewichtsverlust von >4 kg

Livedo reticularis

Hodenschmerzen

Myalgien, Muskelschwäche oder Beinschmerzen**Mononeuropathie oder Polyneuropathie**

Neu aufgetretene diastolische arterielle Hypertonie

Erhöhte Kreatinin- oder Harnstoffwerte im Blut

Hepatitis-B-Infektion

Typische arteriographische Veränderungen

Biopsie einer kleinen oder mittelgrossen Arterie mit Nachweis einer Neutrophilen-InfiltrationDie bei unserem Patienten vorliegenden Kriterien sind **fett** markiert.

ACR: American College of Rheumatology; PAN: Polyarteritis nodosa.

Die Behandlung der Vaskulitis orientiert sich an der Schwere der PAN-Manifestationen. Bei leichten Formen wird eine hochdosierte Steroidtherapie empfohlen, bei schwerer Organbeteiligung ein zusätzliches Immunsuppressivum – wobei ein möglicher negativer Einfluss auf den Verlauf der zugrunde liegenden Infektion (zum Beispiel Hepatitis B) berücksichtigt werden muss.

Zusätzlich zur antiviralen Therapie erhielt unser Patient primär eine hochdosierte Steroidtherapie. Allerdings trat darunter neu auch ein Nervenbefall am kontralateralen Fuss und an der linken Hand auf, sodass die Therapie auf eine Steroidstosstherapie mit zusätzlicher Plasmapherese eskaliert wurde. Darunter konnte der Krankheitsverlauf stabilisiert werden. Der Patient konnte nach 28 Tagen in eine stationäre neurologische Rehabilitation entlassen werden. In einer Verlaufskontrolle nach drei Monaten berichtete er über eine leichte Regredienz der Fussheberschwäche.

Frage 6

Welcher Faktor ist mit einer erhöhten Mortalität bei PAN verbunden?

- a) Kardiale Beteiligung
- b) Gastrointestinale Beteiligung
- c) Niereninsuffizienz (Kreatinin >150 µmol/l)
- d) Alter >65 Jahre
- e) Alle genannten Faktoren

Diskussion

Die PAN (englisch «polyarteritis nodosa») ist eine systemische, nekrotisierende Vaskulitis, die hauptsächlich mittelgrosse und kleine Arterien betrifft [1]. Die «Chapel Hill Consensus Conference» (CHCC; 1994, Revision 2012), die die Nomenklatur der systemischen Vaskulitiden vereinheitlicht hat, beschreibt die PAN als

«necrotizing arteritis of medium or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules, and not associated with ANCA» [2].

Die Ätiologie und Pathophysiologie der PAN bleiben ungeklärt. Es wird davon ausgegangen, dass die Ablagerung bestimmter Immunkomplexe in den Gefässwänden eine Rolle in der Pathogenese spielt. Ein wichtiger Auslöser der PAN ist die HBV-Infektion. Auch eine Hepatitis-C-Infektion, eine HIV-Infektion oder bestimmte Leukämien (Haarzell-Leukämie) können eine PAN auslösen. Die entzündlichen Veränderungen in der Gefässwand führen zu Lumenverengungen und einem thrombogenen Zustand, was zu Minderdurchblutungen und Infarkten der betroffenen Versorgungsareale, aber typischerweise auch zur Ausbildung von Aneurysmata führen kann [1, 3].

Da einzelne oder mehrere Organe betroffen sein können, sind die Manifestationen der PAN sehr heterogen. Häufig beklagen die Betroffenen Allgemeinsymptome wie Fieber, Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Gelenkschmerzen oder Muskelschmerzen. Die am häufigsten betroffenen Organe sind die Haut, das periphere Nervensystem, der Gastrointestinaltrakt und die Nieren. Der Hautbefall kann sich unter anderem als Purpura oder Livedo reticularis manifestieren. Auch Ödeme treten häufig auf. Der neurologische Befall zeigt sich in der Regel als Mononeuritis multiplex mit motorischem und sensorischem Funktionsausfall. Die gastrointestinalen Symptome können von der Angina abdominalis über gastrointestinale Blutungen bis zur mesenterialen Ischämie mit Darmperforation reichen. Die Minderdurchblutung oder Infarzierung des Nierenparenchyms führt zu einer Nierenfunktionseinschränkung und über die Aktivierung

des Renin-Angiotensin-Systems zu einem erhöhten arteriellen Blutdruck [1, 3, 4].

Es gibt keine beweisende Laboruntersuchung für die PAN. Häufig wird eine starke Akute-Phase-Reaktion beobachtet [1, 3]. Die Diagnose wird klinisch gestellt und sollte, wann immer möglich, durch eine Biopsie untermauert werden. Die Trefferquote von Biopsien ist am höchsten, wenn diese an klinisch befallenen Organen entnommen werden (circa 65–83% versus circa 33% bei «blinder» Biopsie) [1, 3]. Wenn eine Biopsie nicht möglich ist, können angiographische Charakteristika wichtige Hinweise auf eine PAN liefern. Typische Befunde bei der PAN sind Mikroaneurysmata der Nieren-, Leber- und Mesenterialarterien, oft in Kombination mit Stenosen. Die oben beschriebenen ACR-Kriterien können in der Beurteilung von Patientinnen und Patienten mit (möglicher) PAN hilfreich sein. Eine negative ANCA-Testung hilft, die PAN gegenüber ANCA-positiven Vaskulitiden abzugrenzen [1, 3].

Ohne Therapie hat die PAN eine schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 13% [3]. Gemäss einer Studie von 2005 liegt die Gesamtüberlebensrate bei entsprechender Therapie nach sieben Jahren bei 79% [5].

Um die optimale Therapie der PAN zu bestimmen, muss das Ausmass der Organbeteiligung berücksichtigt werden. Die Schwere der PAN kann anhand der Prognosekriterien für die systemischen, nekrotisierenden Vaskulitiden «Five Factor Score» (FFS) der «French Vasculitis Study Group» (FVSG) abgeschätzt werden [6, 7]. Leichte Formen werden in der Regel alleine mit Kortikosteroiden behandelt. Bei schweren, lebensbedrohlichen Formen der PAN wird eine intravenöse Gabe von Methylprednisolon empfohlen. Bei Organbefall wird zudem ein weiteres Immunsuppressivum gegeben, typischerweise Cyclophosphamid. Bei Personen mit HBV-assoziiierter PAN wird eine Kombination aus kurzzeitiger Steroidtherapie, Plasmapherese (zur Clearance der Immunkomplexe) und antiviraler Therapie empfohlen [1, 7].

Fazit

Die PAN ist eine seltene Erkrankung. Sie kann die erste Manifestation einer akuten HBV-Infektion sein. Aufgrund ihrer potentiell raschen Entwicklung und der im unbehandelten Zustand dramatischen Auswirkungen sollte sie rasch erkannt und behandelt werden. Die Diagnose wird klinisch gestellt und sollte durch eine Biopsie untermauert werden.

Antworten

Frage 1: e. Frage 2: a. Frage 3: a. Frage 4: b. Frage 5: a, b. Frage 6: e.

Korrespondenz

Dr. med. Samuel Etienne
Klinik für Innere Medizin
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
samuel.etienne[at]usb.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Verdankung

Die Autoren danken Herrn Dr. med. Jürgen Hench, Oberarzt der Neuropathologie, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, für die Bereitstellung und Kommentierung des Bildmaterials.

Disclosure Statement

MT hat deklariert, den Projektzuschuss Nr. 320030_200423 des Schweizerischen Nationalfonds sowie Unterstützung für die Teilnahme an Sitzungen und/oder Reisen durch einen Honorarpool der Klinik Innere Medizin des Universitätsspitals Basel erhalten zu haben (ohne Bezug zum Manuskript). Des Weiteren ist er gewähltes Vorstandsmitglied des European Complement Network (ECN), gewählter Präsident des Vereins der Schweizer SLE-Kohortenstudie und Mitglied der Evaluationskommission Postdoc.Mobility im Bereich Biologie und Medizin des Schweizerischen Nationalfonds (SNF), Abteilung Karrieren.

MO hat deklariert, Zuschüsse vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und dem Botnar-Forschungszentrum für Kindergesundheit erhalten zu haben, des Weiteren Beratungshonorare für das Institut sowie Prüfpräparate für eine vom Prüfer initiierte Studie von der Firma Pharming Technologies B.V.

Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. J Autoimmun. 2014;48-49:84–9.
- 2 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.
- 3 Merkel PA. Clinical manifestations and diagnosis of polyarteritis nodosa in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [abgerufen am 25.9.2022]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polyarteritis-nodosa-in-adults>
- 4 Teichman JM, Mattrey RF, Demby AM, Schmidt JD. Polyarteritis nodosa presenting as acute orchitis: a case report and review of the literature. J Urol. 1993;149(5):1139–40.

1993;149(5):1139–40.

5 Bourgarit A, Toumelin PL, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Guern VL et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. Medicine (Baltimore). 2005;84(5):323–30.

6 Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore). 2011;90(1):19–27.

7 Merkel PA. Treatment and prognosis of polyarteritis nodosa [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [abgerufen am 25.9.2022]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-polyarteritis-nodosa>

8 Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1088–93.



Julie Rossier, dipl. Ärztin

Klinik für Innere Medizin,
Universitätsspital Basel, Basel