

Seltene Differentialdiagnose

Therapierefraktäre Epididymitis

Meglana Dokova^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Raphael Micheroli^b; Dr. med. Konstantin Ebauer^c; PD Dr. med. Thomas Brack^a

^a Abteilung Innere Medizin, Kantonsspital Glarus, Glarus; ^b Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^c Urologie, Kantonsspital Glarus, Glarus

Fallbeschreibung

Ein 67-jähriger Patient wird hausärztlicherseits aufgrund von zunehmenden, beidseitigen testikulären Schmerzen seit zehn Tagen und erhöhten Entzündungswerten auf die Notfallstation zugewiesen. Vorbekannt sind eine arterielle Hypertonie, ein Vorhofflimmern unter Antikoagulation mit Phenprocoumon, ein Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) sowie eine benigne Prostatahyperplasie. Dys- und Algurie sowie abdominelle Beschwerden werden verneint. Inspektorisch fällt eine rechtsbetonte testikuläre Schwellung mit deutlicher Druckdolenz beidseits auf. Der übrige Status einschliesslich rektaler Untersuchung ist unauffällig.

Frage 1

Welche Differentialdiagnose ist zu diesem Zeitpunkt am wahrscheinlichsten?

- a) Hodentorsion
- b) Hydatidentorsion
- c) Hydrocele testis
- d) Epididymitis
- e) Orchitis

Sowohl die Hoden- als auch die Hydatidentorsion (Verdrehung skrotaler Adnexe) sind trotz der akuten Schmerzen in Anbetracht des Patientenalters weniger wahrscheinlich. Die Hydrozele kommt in allen Lebensdekaden vor und bezeichnet eine Flüssigkeitskollektion, jedoch ohne Aufschluss über die Ätiologie. Sie findet sich unter anderem bei Entzündungen wie zum Beispiel Orchitis und Epididymitis. Letztere entsteht meist im vorgerückten Alter vor dem Hintergrund einer Harnretention bei Prostatahyperplasie. Die Orchitis hingegen ist klassisch bei Kindern und jungen Erwachsenen.

Laborchemisch imponieren ein C-reaktives Protein (CRP) von 265 mg/l und eine Leukozytenzahl von $13,6 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Urinstatus, die Urinkultur und der Urethralabstrich auf *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* sind ohne pathologischen Befund.

Frage 2

Welche Untersuchung der Skrotalregion ist im nächsten Schritt die Methode der Wahl?

- a) Dopplersonographie
- b) Computeromographie (CT) mit Kontrastmittel (KM)
- c) Magnetresonanztomographie (MRT) mit KM
- d) Bestimmung von α -Fetoprotein
- e) Biopsie

Die Sonographie mit Doppler-Modus ist aufgrund ihrer hohen Sensitivität, Spezifität und breiten Verfügbarkeit der Goldstandard zur Evaluation von skrotalen Pathologien [1, 2]. CT und MRT bieten keinen diagnostischen Vorteil gegenüber dem Ultraschall und sind aufwändiger. α -Fetoprotein, zusammen mit dem β -humanen Choriongonadotropin (β -HCG), ist zu erheben, insbesondere bei schmerzlosen Indurationen oder sonographisch tumorverdächtigem Befund. Auch eine invasive Massnahme ist in dieser Situation vor dem Ultraschall nicht gerechtfertigt.

Sonographisch zeigt sich eine Hyperperfusion der Epididymalgefässe mit rechtsbetonter, echoarmer Flüssigkeitskollektion, vereinbar mit einer infektiösen Epididymitis und Begleithydrozele. Therapeutisch werden Ciprofloxacin 500 mg 2×/Tag per os für 14 Tage begonnen, nach drei Tagen sucht der Patient aber aufgrund von persistierenden Schmerzen und febriler Allgemeinzustandsreduktion erneut die Notfallstation auf. Klinisch sind die Testes grössenstationär, das Skrotum ist gerötet, mit aktuell linksseitig ausgeprägter Druckdolenz. Die Sonographie ist unverändert zum Vorbefund, der Urinstatus, die Urin- und Blutkulturen sind wiederum negativ. Bei Verdacht auf eine infektiöse Epididymitis mit Nichtansprechen auf Ciprofloxacin erfolgt die Hospitalisation zur intravenösen Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure 2,2 g 3×/Tag und Analgesie.

Der weitere Verlauf ist unbefriedigend: Persistierendes Fieber, Abgeschlagenheit, Nachtschweiss und lokale Schmerzexazerbation bei ansteigenden Entzündungsparametern drängen eine rasche Neubeurteilung auf.

Frage 3

Welche dringende Massnahme ist jetzt indiziert?

- a) Notfallmässiges infektiologisches Konsil zur Evaluation seltener Erreger
- b) CT-Thorax und -Abdomen zur Tumorsuche
- c) Notfallmässige Epididymektomie
- d) Hodenbiopsie
- e) Antibiotikawechsel auf Doxycyclin plus Rifampicin

Nach zwei nicht erfolgreichen Antibiotikatherapien sollte an seltenere Epididymitisursachen (*Mycobacterium tuberculosis*, Brucellen) und Hodentumoren gedacht werden. Gleichzeitig gilt es, möglichst rasch diagnostische und sichere therapeutische Fortschritte zu erzielen. Obwohl ein infektiologisches Konsil und eine Tumorsuche grundsätzlich sinnvoll sind, stellt bei dieser konservativ nicht beherrschbaren Epididymitis allein die notfallmässige Epididymektomie eine Massnahme mit diagnostischer Histologie und gleichzeitig sofortiger Schmerzlinderung dar. Bei jüngeren Patienten wäre die Biopsie zwecks Erhalts der Fertilität der operativen Entfernung vorzuziehen. Doxycyclin und Rifampicin zielen auf eine Brucellose, decken jedoch nicht andere Differentialdiagnosen bei therapierefraktärer Epididymitis ab, sodass hierdurch kein kurativer Ansatz geboten ist.

Nach Durchführung der beidseitigen Epididymektomie sind die testikulären Schmerzen regredient und der Allgemeinzustand bessert sich zusehends. Histologisch imponieren bei fehlenden Malignitätszeichen gemischtzellige

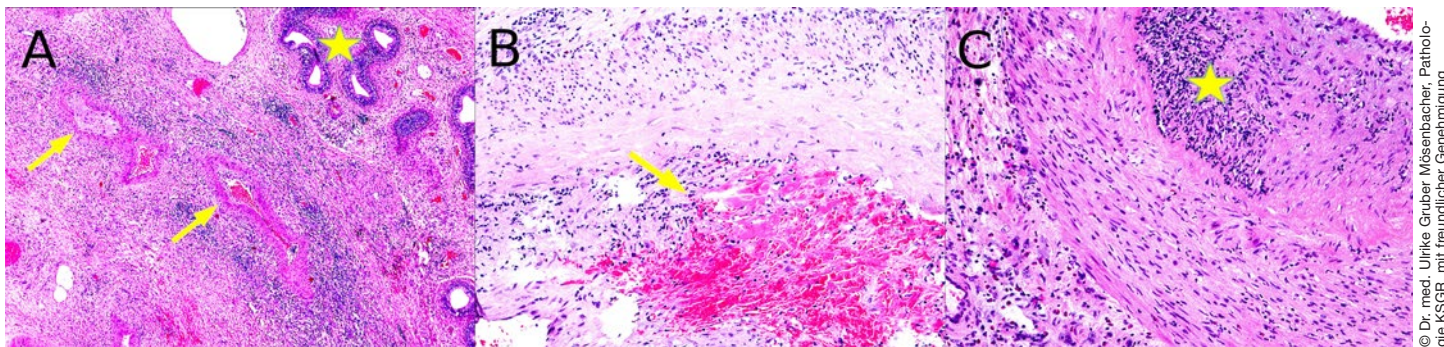


Abbildung 1: Epididymispräparat (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). **A)** Vergrößerung $\times 100$: mittelgrosse und kleine Arterien mit verdickter Intima und chronischem gemischtzelligem Infiltrat, vorwiegend Lymphozyten, in der erweiterten Adventitia (Pfeile); Epididymis-Canaliculi (*). **B)** Vergrößerung $\times 200$: Nekrose der Elastica durch das entzündliche Infiltrat, Thrombus innerhalb der verdickten Intima (Pfeil). **C)** Vergrößerung $\times 200$: mittelgrosse Arterie mit akutem entzündlichen Infiltrat in der Intima (*) und chronischer Entzündung in der Adventitia.

© Dr. med. Ulrike Gruber Mösenbacher, Pathologie KSGH, mit freundlicher Genehmigung

nicht granulomatöse Infiltrate der kleinen und mittelgrossen Arterienwände mit Nekrose und intraluminalen Thrombi (Abb. 1) – das Bild einer nekrotisierenden Vaskulitis.

Zur weiteren Diagnostik und Therapie erfolgt die Hospitalisation des Patienten auf der medizinischen Abteilung. Seit Symptombeginn waren bei ihm rezidivierender Nachtschweiss, Myalgien, Inappetenz und Gewichtsverlust von circa 10 kg registriert worden. Das CRP beträgt zum aktuellen Zeitpunkt 193 mg/l bei einer Leukozytenzahl von $12,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ und einer Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSR) von 110 mm/Stunde. Der Hämoglobin-(Hb-)Wert von $9,8 \times 10^6/\mu\text{l}$ weist auf eine Anämie im Rahmen des chronisch-entzündlichen Zustandes hin. Der Urinstatus und die Blutkulturen einschliesslich der Infektionsserologie auf Hepatitis B, C, das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und *Treponema pallidum* sind negativ. Rheumafaktor (RF), Antikörper gegen citrullinierte Proteine (Anti-CCP), gegen Myeloperoxidase-(MPO) und Proteinase-3-(PR3-)spezifische antizytoplasmatischen Antikörper (ANCA), antinukleäre Antikörper (ANA) sowie die Komplementfaktoren C3 und C4 sind normwertig. Das kontrastmittelverstärkte CT von Thorax und Abdomen zeigt einen unauffälligen Gefässstatus.

Frage 4

Zu welcher Vaskulitis passen die erhobenen Befunde am besten?

- Ciprofloxacin-induzierte Vaskulitis
- Infektassoziierte Vaskulitis
- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)
- IgA-Vaskulitis (IgA-Vas)
- Polyarteriitis nodosa (PAN)

Die seltene Ciprofloxacin-assoziierte Vaskulitis zeigt insbesondere eine kutane Manifestation mit leukozytoklastischem histologischen Bild [3], das hier nicht vorliegt. Weder konnte ein Erreger isoliert noch eine Neoplasie oder eine rheumatologische Grunderkrankung

detektiert werden, womit nicht eine sekundäre, sondern eine primäre (idiopathische) Ätiologie plausibel ist. Die histologisch gesicherte Affektion der kleinen und mittelgrossen Arterien weist in der vorliegenden Konstellation vor allem in Richtung auf eine GPA, IgA-Vas und PAN. Für die Diagnose einer GPA fehlen klinische Hinweise (Nasen-, Lungen-, Nierenbeteiligung), positive PR3-ANCA oder histologisch eine Granulomatose mit Riesenzellen. Obwohl die IgA-Vas selten einen Skrotalbefall aufweist, zeigt sie klassischerweise auch Hauterscheinungen, Abdominal- und Gelenksbeschwerden oder nephritische Symptome; weiterhin imponieren histologisch IgA-Immunkomplexe in den kleinen Arterien.

Somit kann der dringende Verdacht auf eine PAN gestellt und therapeutisch eine Immunsuppression mit Prednison 60 mg/Tag installiert werden, auf die der Patient gut anspricht. Im weiteren Verlauf tritt bei ihm unter Methotrexat-Therapie (MTX) 25 mg/Woche subkutan eine Remission (klinisch und laborchemisch) ein.

Diskussion

Die PAN gehört mit einer Inzidenz von 0,1–1,6 Fällen/Million Einwohnerinnen und Einwohner [4] und einer Prävalenz von 31 Fällen/ Million Einwohnerinnen und Einwohner [5, 6] zu den seltensten Vaskulitiden und die PAN-Epididymitis tritt in circa 16% der Fälle auf. Der testikuläre Befall kommt häufiger isoliert als im Rahmen einer generalisierten PAN vor [7, 8] und ist seltener bilateral [9]. Dabei ist der Epididymis nach dem Orchis am zweithäufigsten betroffen [9].

Der Hodenbefall, der Leitsymptom in unserer Kasuistik ist, wurde in Autopsieserien eruiert – in fast allen Fällen lag eine testikuläre, meist klinisch stumme Inflammation vor [9, 10]. Auch entfallen auf die PAN mehr als 60% aller Vaskulitiden der Hoden [7, 9], gefolgt von GPA mit circa 20%. Daher wird die testikuläre Manifestation, obwohl selten, als pathognomonisch für die PAN angesehen.

Die PAN hat eine Prädisposition für das männliche Geschlecht und für die 4.–6. Lebensdekade [7, 12–14]. Der autoimmunvermittelte Pathomechanismus der primären Form ist nicht vollständig geklärt, wohingegen bei der sekundären PAN eine Immunkomplexablagerung bekannt ist, zum Beispiel für die Hepatitis-B-Virus-assoziierte PAN [15–17]. Letztere war die häufigste PAN-Form bis zur Einführung der Immunisierung (circa $\frac{1}{3}$ aller Fälle) mit starkem Rückgang seit 1990 (auf etwa 10%) [18] und gilt heute als separate Entität.

Infolge der Destruktion der Arterienwände mittleren Kalibers entstehen Aneurysmata mit Potential für Infarkte, Embolien, Blutungen und lebensbedrohliche Komplikationen, was die PAN zu einer bedeutsamen Differentialdiagnose macht. Wie in unserem Fall führt meist bei testikulärer PAN-Affektion erst der operative Eingriff zur Diagnose [7, 9, 10, 19]. Zusätzlich zu den konstitutionellen unspezifischen Symptomen (Abgeschlagenheit, Fieber, Inappetenz, Gewichtsverlust, Muskel-, Gelenkschmerzen – in ungefähr 60% der Fälle) kommen bei klassischer PAN Mononeuritiden (in circa 60% der Fälle), abdominelle Schmerzen (in circa 40% der Fälle), kardiale und zerebro-ischämische Ausfälle [20] hinzu.

Da kein diagnostischer Algorithmus existiert, bedarf die Diagnosestellung bei PAN breiter klinischer, laborchemischer, radiologischer und histologischer Abklärungen zum Ausschluss entzündlicher Systemerkrankungen einschliesslich Infektionen und anderer Vaskulitiden. Die Angiographie des Abdomens ist obligat, da sie die Beurteilung des Befallsmusters und die Diagnose der klassischen (generalisierten) Form ermöglicht – pathognomonisch dafür sind die auf Aneurysmata zurückzuführenden, perlchnurartigen Veränderungen der Arterien («string of beads»).

Die Histologie ist richtungsweisend, aber nicht spezifisch, da das Infiltrat aus Neutrophilen, Makrophagen und Lymphozyten mit fibrinoider Nekrose mehreren Vaskulitiden

Was ist Ihre Diagnose?

Tabelle 1: Kriterien des «American College of Rheumatology» für die Klassifikation der Panarteriitis nodosa [21]

Kriterium (3 oder mehr erforderlich)	Definition
Gewichtsverlust	Gewichtsverlust von 4 kg oder mehr seit Symptombeginn ohne Diät und andere Einflüsse
Testikuläre Schmerzen oder Druckdolenz	Schmerzen oder Empfindlichkeit der Testes ohne Trauma oder andere Einwirkungen
Myalgien oder Beinschwäche	Diffuse Myalgien, Muskelschwäche oder Empfindlichkeit der Beine
Livedo reticularis	Livides Netzmuster der Haut an den Extremitäten und/oder am Torso
Mono- oder Polyneuropathie	Mononeuropathie(n) oder Polyneuropathie
Diastolischer Blutdruck >90 mm Hg	Neuaufgetretene arterielle Hypertonie mit diastolischem Blutdruck >90 mm Hg
Erhöhung von Harnstoff oder Kreatinin	Erhöhung von Harnstoff >14 mmol/l oder Kreatinin >130 µmol/l ohne Dehydratation oder Harnretention
Hepatitis-B-Virus	Nachweis von HBs-Antigen oder Anti-HBs im Serum
Angiographische Auffälligkeiten	Aneurysmata oder Läsionen an den Viszeralarterien in Abwesenheit von Arteriosklerose, fibromuskulärer Dysplasie oder anderen Ursachen
Biopsie der kleinen oder mittelgrossen Arterie(n) mit gemischtem polymorphonukleärem Infiltrat	Histologischer Nachweis von Infiltraten der Gefässwand mit Granulozyten oder Granulozyten und Lymphozyten/Monozyten

HBs-Antigen: Hepatitis-B-Surface-(Oberflächen-)Antigen; Anti-HBs: Antikörper gegen HBs-Antigen.
Copyright © 1990 American College of Rheumatology. Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung.

gemeinsam ist. Zur Klassifikation werden die Kriterien des «American College of Rheumatology» (ACR) herangezogen (Tab. 1) [21]. Hier ist zu bedenken, dass diese nicht zur primären Diagnostik, sondern zur Differenzierung innerhalb der Vaskulitis-Familie entwickelt wurden. In unserem Fall sind vier von drei für die PAN-Diagnose erforderliche Punkte vorhanden: testikuläre Schmerzen, Gewichtsverlust >4kg, Myalgien und histologisch gemischt-entzündliches Infiltrat der Arterienwände.

Das Behandlungskonzept bei PAN berücksichtigt Form und Schweregrad der Erkrankung und basiert auf Immunsuppressiva. Steroide sind wegen der zahlreichen Nebenwirkungen dauerhaft nicht tolerabel, aber unerlässlich im Erstmanagement [22]. Zur Remissionserhaltung werden unter Ausschleichen der Steroide Cyclophosphamid, Azathioprin oder MTX eingesetzt, wobei die Wahl in unserem Fall aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der einfachen Applikation auf Letzteres fiel.

Frage 5

Wie ist die Prognose bei unserem Patienten? (mehrere Antworten möglich)

- a) Gut bei Ansprechen auf die Immunsuppressiva
- b) Schlecht aufgrund des Lebensalters
- c) Gut aufgrund des Einzelorganbefalls
- d) Gut aufgrund der fehlenden kardialen und abdominalen Beteiligung
- e) Schlecht aufgrund der Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, DM Typ 2, Vorhofflimmern)

Die prognostischen Faktoren für PAN sind gut erforscht und werden zum Five-Factor-Score zusammengefasst, der jeweils einen Punkt für Alter >65 Jahre, kardiale Symptome, gastrointestinalen Befall und Niereninsuffizienz vergibt. Bei unserem Patienten beträgt somit der Score 1, was mit einer guten Prognose einhergeht.

Antworten

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

Korrespondenz

Meglana Dokova
Abteilung Innere Medizin
Kantonsspital Glarus
Burgstrasse 99
CH-8750 Glarus
Mdmmd[at]aetheomed.net

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autorin und die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Empfohlene Literatur

- 7 Brimo F, Lachapelle J, Epstein JI. Testicular Vasculitis: A Series of 19 Cases. *Urology*. 2011;77(5):1043–8.
9 Hernández-Rodríguez J, Tan CD, Koenig CL, Khasnis A, Rodríguez ER, Hoffman GS. Testicular Vasculitis: Findings Differentiating Isolated Disease From Systemic Disease in 72 Patients. *Medicine*. 2012;91(2):75–85.
15 Schirmer JH, Holl-Ulrich K, Moosig F. Polyarteriitis nodosa: Differenzialdiagnostik und Therapie. *Z Rheumatol*. 2014;73(10):917–27.

**Literatur**

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2023.1137076985>



Meglana Dokova, dipl. Ärztin
Abteilung Innere Medizin,
Kantonsspital Glarus, Glarus