

Entzündliche Multisystemerkrankung

Pulmonale Raumforderungen mit überraschendem Befund

Dr. med. univ. (AT) Oray Kahraman^a; Dr. med. Samuel Henz^a; Dr. med. Yella Rottländer^b; Prof. Dr. med. Andrea Rubbert-Roth^bKantonsspital St.Gallen, St. Gallen: ^a Klinik für Allgemeine Innere Medizin; ^b Klinik für Rheumatologie

Hintergrund

Vaskulitiden sind Multisystemerkrankungen, ihre Klassifikation erfolgt nach der Grösse der betroffenen Gefässe (gemäss Kriterien der «Chapel Hill Consensus Conference»). Zu den Vaskulitiden gehören die Anti-Neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper-(ANCA-)assoziierten Vaskulitiden (AAV). Dabei handelt es sich typischerweise um nekrotisierende Vaskulitiden der kleinen und mittelgrossen Gefässe (Kapillaren, Venen, Arteriolen, kleine Arterien). Laborchemisch ist der Nachweis von ANCA gegen Myeloperoxidase (MPO-ANCA) oder Proteinase 3 (PR3-ANCA) charakteristisch. Zu den AAV zählen die mikroskopische Polyangiitis (MPA), die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) [1]. Bei der GPA ist das Zielantigen in 95% der Fälle die Proteinase 3 und in 5% der Fälle die Myeloperoxidase. Der ANCA-Nachweis ist in der Initialphase bei circa 50% der Betroffenen, in der Generalisationsphase bei circa 90% von ihnen positiv [2].

Die GPA zeichnet sich durch eine nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis aus, die meist die oberen und unteren Atemwege sowie die Nieren befällt. Im Weiteren können Granulome auch in anderen Organen wie der Lunge oder retroorbital auftreten [1]. Selten sind weitere Organsysteme betroffen, wie bei der Otitis mit Hörverlust.

Initial sind Symptome der oberen Atemwege wie Sinusitiden, blutiges Nasensekret und Krustenbildung typisch. Auch beim Auftreten pulmonaler Granulome wird noch von einer lokalisierten Form der GPA ausgegangen. Ohne immunsuppressive Therapie kann sich die Vaskulitis systemisch manifestieren und zur Beteiligung der Nieren, des Nerven-

systems und der Haut oder zu einer alveolären Hämorrhagie führen. Selten kommt es zu einer Beteiligung des Gastrointestinaltrakts [2, 3].

Fallbericht

Anamnese und Status

Eine 73-jährige Patientin wurde mit systemischen Entzündungszeichen und erhöhten Leberwerten zugewiesen. Seit zwei Wochen litt sie an Schmerzen zwischen den Schulterblättern mit Ausstrahlung in den Nacken und unteren Rücken. Sie berichtete im Weiteren über eine seit zwei Wochen bestehende Rhinitis sowie Nachtschweiss. Bei der klinischen Untersuchung zeigten sich eine klopfdolente Hals- (HWS) und Brustwirbelsäule (BWS), ansonsten ergaben sich keine wegweisenden Befunde. An Vorerkrankungen war bisher nur eine arterielle Hypertonie bekannt, die mit Candesartan gut eingestellt war.

Befunde und Diagnose

Laboranalytisch zeigten sich bei der Erstvorstellung ein C-reaktives Protein (CRP) von

227 mg/l, leicht erhöhte Leberwerte (Aspartat-Aminotransferase [ASAT] 80 U/l, Alanin-Aminotransferase [ALT] 59 U/l, alkalische Phosphatase [AP] 194 U/l, γ -Glutamyltransferase [GGT] 103 U/l), ein Hämoglobin von 118 g/l, eine Leukozytose von 13,2 G/l mit unauffälliger Verteilung und eine Thrombozytose von 668 G/l. Das Kreatinin war normwertig, der Urin-Status unauffällig. Die Patientin war afebril und ihr Gewichtsverlauf war stabil.

Bei der computertomographischen Untersuchung des Thorax (Abb. 1A), die ambulant bereits durch den Hausarzt veranlasst worden war, kamen malignitätsverdächtige hilomedastinale Raumforderungen und pulmonale Rundherde beidseits zur Darstellung, die in der daraufhin durchgeführten Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT; Abb. 1B) einen stark erhöhten 18F-Fluorodesoxyglukose-(FDG-)Uptake aufwiesen.

Die Bronchoskopie war unauffällig, aber im endobronchialen Ultraschall (EBUS) konnte eine grosse Raumforderung dorsal am Abgang des Oberlappens dargestellt werden. In der bron-

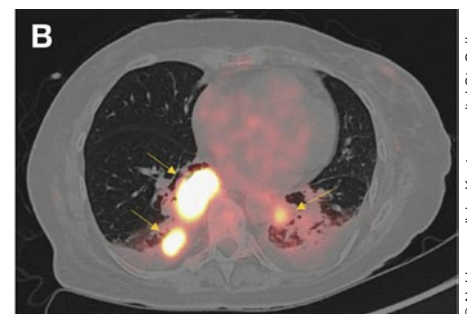


Abbildung 1: **A)** Computertomogramm des Thorax, Transversalebene: pulmonale hilomedastinale und pleuraständige Raumforderungen der rechten Lunge (Pfeile). **B)** Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie (PET/CT) des Thorax, Transversalebene: kräftiger 18F-Fluorodesoxyglukose-(FDG-)Uptake der pulmonalen hilomedastinalen und pleuraständigen Raumforderungen beidseits (Pfeile).

© Nuklearmedizin, Kantonsspital St. Gallen

choalveolären Lavage (BAL) war die Gesamtzellzahl mit 108 M/l normal, mit Vermehrung der Lymphozyten (35,7%) und der neutrophilen Granulozyten (15,5%). Der CD4/CD8-Quotient war mit 7,3 deutlich erhöht. Maligne Zellen oder Mykobakterien konnten nicht nachgewiesen werden. Ebenfalls konnten in den abgenommenen Kulturen keine Mykobakterien nachgewiesen werden. Eine Sarkoidose wurde erwogen, angesichts der nicht erhöhten Gesamtzellzahl in der BAL aber als nicht wahrscheinlich angesehen.

Nach der Bronchoskopie entwickelte die Patientin ein tachykardes Vorhofflimmern und einen Schlaganfall bei Verschluss eines grossen Astes der Arteria cerebri media links, am ehesten aufgrund eines embolischen Geschehens. Ein intermittierendes Vorhofflimmern war nicht bekannt, und es wurde umgehend eine Antikoagulation mit Apixaban eingeleitet. Nach klinischer Stabilisierung fanden sich Immunglobulin-gamma-(IgG-)Antikörper gegen *Francisella tularensis* bei negativem IgM. Bei passender Klinik wurde vorübergehend Ciprofloxacin gegeben. Es zeigte sich jedoch keine Besserung der Entzündungsparameter, sodass bei negativem Polymerase-Kettenreaktions-(PCR-)Test aus dem Lymphknotenbiopsat die Verdachtsdiagnose einer Tularämie wieder abkam.

Bei ansteigenden Entzündungsparametern (CRP bis 260 mg/dl) und Leberwerten (ALAT bis 804 U/l, AP bis 960 U/l) sowie einer Zunahme der Thrombozytose (bis 959 G/l) wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die eine minimale portale Entzündung mit hepatozellulären Einzelzellnekrosen zeigte. In einer thorakalen Lymphknotenbiopsie war eine granulomatöse Entzündung mit Nekrosen nachweisbar. In der Autoimmundiagnostik konnten PR3-ANCA mit 22 U/ml (Referenzwert: <2 U/ml) nachgewiesen werden. In Zusammenschau der laborchemischen, radiologischen und histologischen Befunde wurde daher der hochgradige Verdacht auf eine GPA mit Lungen- und Leberbefall geäussert.

Therapie und Verlauf

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind, insbesondere bei Vorliegen einer Organbeteiligung, potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen. Die rasche Einleitung einer immun-suppressiven Therapie ist für die Prognose der Erkrankung wesentlich. Bei neu aufgetretenen Organmanifestationen, lebensbedrohlichen Komplikationen oder in der Rezidivsituation wird mit einer Induktionstherapie begonnen. Bei einer relevanten Organbeteiligung und hohen Entzündungswerten werden Methylprednisolon und Cyclophosphamid oder Rituximab eingesetzt [4]. Wir initiierten daher eine Therapie mit Methylprednisolon in einer Dosis von 500 mg intravenös für drei Tage, danach

wurde eine orale Prednison-Therapie (initial 50 mg/d) begonnen. Zusätzlich erhielt die Patientin eine Therapie mit 700 mg Cyclophosphamid. Darunter beobachteten wir eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik sowie rückläufige Entzündungsparameter.

Kompliziert wurde der weitere Verlauf durch einen Abfall des Hämoglobins und das Auftreten von Meläna. In der Gastroskopie konnte keine aktive Blutungsquelle gefunden werden, jedoch zeigten sich in der Koloskopie mehrere Ulzerationen. Im Rahmen der Biopsie kam es zu einer Perforation, die sofort mit zwei Clips versorgt werden konnte. Noch am selben Abend entwickelte die Patientin ein akutes Abdomen, sodass die Indikation zur Laparotomie gestellt wurde. Intraoperativ zeigten sich mehrere Dünndarmperforationen, sodass eine Dünndarm-Segmentresektion von etwa 50 cm mit Anlage eines Ileostomas erfolgte. In der Histologie zeigte sich eine ulzerierende und perforierende Entzündung mit fibrös-eitriger Serositis. Trotz fehlendem Nachweis von Granulomen interpretierten wir die Befunde im Rahmen einer gastrointestinalen Beteiligung der GPA.

Bei fortgesetzter Therapie mit Steroiden und Cyclophosphamid zeigte sich zunächst eine weitere klinische Besserung, und die PR3-ANCA fielen von 22 U/ml auf 5,4 U/ml ab. Im Verlauf zeigten sich jedoch kontinuierlich ansteigende Leberwerte (ASAT 637 U/l, ALAT 804 U/l, AP 958 U/l, GGT 1690 U/l, Bilirubin 24 µmol/l). Bei unauffälliger Abdomensonographie und Hepatitisserologie interpretierten wir den Transaminasenanstieg als möglicherweise medikamentös-toxisch bedingt. Paracetamol, Mir tazapin, Cotrimoxazol und Cyclophosphamid wurden pausiert, die Steroidmonotherapie wurde fortgesetzt. Eine erneute Leberbiopsie zeigte eine minimale portale und lobuläre Entzündung ohne Hinweis auf eine Vaskulitis. Unter diesen Massnahmen verbesserten sich die Laborwerte rasch.

Erfreulicherweise konnte im Verlaufs-PET/CT eine vollständige Regredienz der Weichteilformationen in der Lunge gesehen werden. Zudem zeigte sich eine Schleimhautschwellung im Sinus sphenoidalis links. Klinisch entwickelte die Patientin unter der Steroidmonotherapie eine langsam progrediente Hörminderung, eine sichere Zuordnung zur Grunderkrankung wurde jedoch im Hals-Nasen-Ohren-(HNO-)ärztlichen Konsil nicht bestätigt.

Nach Normalisierung der Transaminasen und Stoma-Rückverlegung konnte eine immun-suppressive Therapie mit Azathioprin begonnen werden. Eine Therapie mit Rituximab wurde, im Rahmen der damals herrschenden Corona-Pandemie, trotz Überlegenheit in der Erhaltung der Remission von der Patientin abgelehnt [5].

Diskussion

In der hier dargestellten Fallpräsentation konnte die Diagnose einer GPA mit Beteiligung der Lunge und des Gastrointestinaltrakts diagnostiziert werden. Initial gingen wir aufgrund des CT-Befundes am ehesten von einer malignen Raumforderung aus, weshalb die Diagnose der GPA erst sekundär neben einer möglichen Sarkoidose oder infektiösen Erkrankung in Betracht gezogen wurde.

Die Diagnose einer GPA basiert auf einer Kombination aus klinischen Manifestationen im Sinne einer Multiorgan- oder lokalisierten Erkrankung, dem Nachweis von PR3- respektive MPO-ANCA sowie dem histologischen Nachweis einer Vaskulitis aus einer relevanten Organbiopsie, beispielsweise von Haut, Lunge oder Niere. Bei unserer Patientin zeigten sich die PR3-ANCA mit 22 U/ml erhöht. In der entnommenen Lymphknotenbiopsie fand sich eine unspezifische granulomatöse Entzündung, die mit einer GPA vereinbar, aber nicht für diese beweisend ist. Die Histologie von Gewebe des rechten Hemikolons und des Dünndarmteilresektats aus dem Jejunum zeigten eine ulzerierende Entzündung. Somit hatte die hier vorgestellte Patientin zwar eine entzündliche Systemerkrankung mit Nachweis von PR3-ANCA, wobei der formelle Nachweis von Granulomen jedoch ausblieb.

Bei der Differentialdiagnostik pulmonaler Raumforderungen muss neben einem Bronchialkarzinom oder Metastasen auch das Vorliegen einer granulomatösen Erkrankung in Erwägung gezogen werden. Eine Anreicherung im PET/CT kann diese Erkrankungen nicht zuverlässig differenzieren, sodass als Goldstandard die biopsische Klärung eines derartigen Befundes angesehen wird. In unserem Fall waren der Nachweis einer granulomatösen Entzündung im Lymphknotenbiopsat sowie der Nachweis von PR3-ANCA diagnostisch wegweisend [6].

Eine gastrointestinale Beteiligung wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von circa 10–24% eher selten berichtet. Die am häufigsten beschriebenen makroskopischen Veränderungen bei gastrointestinalem Befall sind Ulzerationen, Darmwandnekrosen und Perforationen. Endoskopisch entnommene Biopsien zeigen häufig nur eine unspezifische Entzündung – so auch in unserem Fall [7]. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass die endoskopisch gewonnenen Biopsien häufig sehr oberflächlich entnommen werden, die Gefässe mit kleinem und mittlerem Durchmesser jedoch eher in der tieferen Schicht der Submukosa liegen [8].

Die Nasen- und Nasennebenhöhlen gehören zu den häufigsten Lokalisationen der GPA im HNO-Bereich – bei bis zu 85–100% aller an GPA Erkrankten –, während ein otologischer

Der besondere Fall

Befall in etwa 35% der Fälle gefunden wird [9]. Insbesondere im initialen Verlauf der GPA sind otologische Manifestationen nicht ungewöhnlich [10]. Auch wenn formal eine HNO-Beteiligung bei unserer Patientin nicht nachgewiesen werden konnte, so wäre die im PET/CT dargestellte Schwellung im Bereich des Sinus sphenoidalis grundsätzlich mit einer HNO-Manifestation vereinbar.

Differentialdiagnostisch hatten wir initial auch an eine Sarkoidose gedacht. Dazu passend zeigte sich ein initial erhöhter CD4/CD8-Quotient in der BAL, ein erhöhter Wert für den löslichen Interleukin-2-Rezeptor (sIL2R) bei jedoch unauffälligem «angiotensin converting enzyme» (ACE). Untypisch wären hingegen der Nachweis von PR3-ANCA sowie die gastrointestinale Beteiligung und eine nachfolgend unauffällige BAL.

Konklusion

Unsere Kasuistik zeigt, dass die GPA eine wichtige Differentialdiagnose bei der Abklärung pulmonaler Raumforderungen ist. Insbesondere bei Vorliegen weiterer Organsymptome, beispielsweise der Nieren, im HNO-Bereich, an der Haut oder im Gastrointestinaltrakt, sollte daher an eine GPA gedacht werden. Eine frühe Diagnosestellung und die rasche Einleitung einer immunsuppressiven Therapie sind wichtig im Hinblick auf die Mortalität und Morbidität der Erkrankung.

Korrespondenz

Dr. med. univ. Oray Kahraman
Innere Medizin
Spital Herisau
Spitalstrasse 6
CH-9100 Herisau
oray.kahraman[at]svar.ch

Verdankung

Die Bilder wurden mit freundlicher Genehmigung der Nuklearmedizin des Kantonsspitals St. Gallen bereitgestellt.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 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.
- De Groot K, Reinhold-Keller E. Wegener-Granulomatose und mikroskopische Polyangiitis. *Z Rheumatol.* 2009;68(1):49–64.
- Ahmad I, Lee WC, Nagendran V, Wilson F, Shortridge RT. Localised Wegener's granulomatosis in otolaryngology: a review of six cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2000;62(3):149–55.
- 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. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583–94.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei einer pulmonalen Raumforderung mit systemischen Entzündungszeichen oder Symptomen der Atemwege wie Rhinitis oder Otitis sollte die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) als eine mögliche Differentialdiagnose bedacht werden.
- Die frühe Diagnostik und Therapie haben einen wesentlichen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität.
- Selten können massive gastrointestinale Ulcerationen und Perforationen bei Personen mit GPA auftreten. Ein Hämoglobin-Abfall mit zunehmender Abdominalgie gehören abgeklärt.

5 Charles P, Perrodeau E, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):179–87.

6 Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014;48–49:94–8.

7 Masiak A, Zdrojewski Ł, Zdrojewski Z, Bullo-Piontecka B, Rutkowski B. Gastrointestinal tract involvement in granulomatosis with polyangiitis. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(4):270–5.

8 Camilleri M, Pusey CD, Chadwick VS, Rees AJ. Gastrointestinal manifestations of systemic vasculitis. *Q J Med.* 1983;52(206):141–9.

9 Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(2):151–9.

10 Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):76–85.



Dr. med. univ. (AT) Oray Kahraman
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen