

Hämolytisch-urämisches Syndrom mit akutem irreversiblen Nierenversagen und Pankreatitis nach Einnahme von nichtsteroidalen Entzündungshemmern bei Sklerodermie

D. D. Nitsch^a, S. Rügger^a, T. Lehmann^b, J. A. Laisue^c, F. J. Frey^d

Zusammenfassung

Wir beschreiben einen Patienten mit hämolytisch-urämischem Syndrom nach Einnahme von nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAR) bei unerkannter vorbestehender Sklerodermie, welcher im Verlauf Pankreaszysten entwickelte.

Eine der gefürchteten Komplikationen der Sklerodermie ist die Sklerodermie-assoziierte (renale) Krise, welche mit einer relativ hohen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet ist. In seltenen Fällen gehen solche Krisen mit einer mikroangiopathischen Hämolyse einher. Pankreatitiden und Pankreaszysten, wie hier beschrieben, sind in seltenen Fällen mit beiden Erkrankungen assoziiert.

Die Diagnose einer Sklerodermie basiert vorwiegend auf klinischen Kriterien. Die Wichtigkeit von ACE-Inhibitoren zur Prävention einer sklerodermen Nierenkrise, das Vermeiden von Volumendepletion, z.B. im Fall einer akuten Pankreatitis oder durch Diuretikagabe wird besonders betont. Therapeutisch verbessern ACE-Hemmer die Prognose der sklerodermen Nierenkrise deutlich. Die Diagnose eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) stellt sich bei Nachweis intravasaler Hämolyse, Thrombopenie und akutem Nierenversagen. Im Fall von HUS sind Plasmapheresen und Hämodialysen wirksam. Es wird auf die mögliche Mitbeteiligung der NSAR am schweren Verlauf dieses Falls eingegangen.

Fallbeschreibung

Ein 52jähriger Schweizer Heizungsmonteur wurde wegen akuter, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und hämolytischer Anämie unklarer Ätiologie überwiesen.

Der Patient hatte vor der Einweisung normale Kreatinin- (72,9 µmol/l 6 Monate vor Eintritt)

und Blutdruckwerte (ohne Therapie 140/80 mm Hg). Es bestanden ein Nikotinabusus von etwa 25 packyears, ein gelegentlicher Alkoholkonsum sowie seit etwa einem Jahr Raynaud-artige Beschwerden der Hände. Wegen ausgedehnter drittgradiger Verbrennungen der Beine musste sich der Patient seit dem 4. Lebensjahr wiederholt plastisch-chirurgischen Eingriffen zur Narbenkorrektur und Deckung von Ulzera unterziehen, zuletzt einen Monat vor der aktuellen Hospitalisation. Zur perioperativen Analgesie wurden Ketoralac 1 × 30 mg i.v., 2 × 30 mg p.o. und Mefenaminsäure 3 × 500 mg p.o./Tag verabreicht, was der Patient im Vorjahr problemlos toleriert hatte. Im Anschluss an die operativen Narbenkorrekturen kam es zur AZ-Verschlechterung mit Inappetenz, Gewichtsverlust, Nausea, zeitweise galligem Erbrechen, progredienter Dyspnoe und epigastrischen Beschwerden. Fieber und Nachtschweiss sowie Diarrhoe wurden verneint. Bei der Einweisung ins Regionalspital wurden beim afebrilen Patienten ein positiver hepato-jugulärer Reflux, Vesikulärratmen über der Lunge, ein Blutdruck von 174/106 mm Hg und ein regelmässiger Puls von 115/Minute festgestellt. Im Labor zeigte sich eine hämolytische Anämie (Hämoglobinkonzentration von 82 g/l, normozytär, normochrom, mit Fragmentozyten (15,1 × 10⁹/l, 75,5% Segmentkernige, 4% Eosinophile) und eine Thrombozytopenie (112 × 10⁹/l). Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Prothrombinzeit lagen im Normbereich. Weitere Laborwerte: Haptoglobin <0,3 g/l, Kreatinin 223 µmol/l, Bilirubin 31,9 µmol/l (Norm: <17,1 µmol/l), LDH 2310 U/l, Amylase 93 U/l und Lipase 114 U/l, Ferritin 1069 µg/l, CRP 86,9 mg/l sowie Proteinurie +++ (3,5 g/l).

Es wurden Captopril (4 × 12,5 mg p.o.) und Prednison (80 mg p.o.) verabreicht und ins-

^a Housestaff Innere Medizin

^b Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie/Allergologie

^c Pathologisches Institut

^d Abteilung für Nephrologie Inselspital, Bern

Korrespondenz:
Frau Dr. med. D. D. Nitsch
Spitalzentrum Biel
Im Vogelsang 84
CH-2502 Biel

gesamt 3 Erythrozytenkonzentrate infundiert. Wegen Hypotonie musste am Folgetag Dopamin (200 µg/Minute i.v.) eingesetzt werden. Die BSR stieg auf 79 mm/1 h, die antinukleären Antikörper (ANA) waren mit 1:2560 deutlich positiv, Subsets gegen Scl 70 und dsDNS negativ. Innert weniger Tage verschlechterte sich die Nierenfunktion dramatisch (Kreatinin 547 µmol/l, Harnstoff 41,7 mmol/l, Kreatininclearance 8,8 ml/Minute), weiterhin blieben die Anämie (Hb 83 g/l) und Thrombozytopenie ($72 \times 10^9/l$) bestehen. Der Patient wurde nach 4 $\frac{1}{2}$ Tagen ins Tertiärspital verlegt.

Nebst den bereits beschriebenen Befunden fielen bei Eintritt eine Mikrostomie mit typischer radiärer Hautfältelung sowie eine Sklerodaktylie mit makroskopisch multiplen Splinterhämorrhagien unter den Fingernägeln auf. Die Kapillarmikroskopie zeigte stark torquierte, verminderte Kapillaren und Blutungen. Zusammengefasst wurde jetzt die Diagnose einer sklerodermen Nierenkrise mit assoziiertem hämolytisch-urämischem Syndrom gestellt. Therapeutisch wurde der ACE-Hemmer weitergegeben und eine Hämodialyse- sowie Plasmapheresebehandlung mit Substitution von «fresh frozen plasma» (FFP) eingeleitet.

Stuhlkulturen auf verotoxinproduzierende *E. coli* waren negativ [1], und es wurden normale Werte der von Willebrand-Faktor(vWF)-spaltenden Protease gemessen [2]. Die Lungenfunktion war vorwiegend obstruktiv verändert, initiale Thoraxröntgenbilder zeigten ein Lungenödem mit bilateralen Pleuraergüssen und eine Vergrößerung beider Ventrikel, spätere Bilder waren bis auf die linksventrikuläre Vergrößerung unauffällig. Im Ösophagus wurde keine schwerwiegende Motilitätsstörung gefunden (Breischluck). Wegen septischer Gonarthrit bei *Staphylococcus-aureus*-Sepsis, die als Komplikation der Immunsuppression bei Plasmapherese gewertet wurde, musste die letztere nach 8 Sitzungen sistiert werden. Bei persistierender Dialysepflichtigkeit und nach Normalisierung der Gerinnung und Thrombozytenzahl wurde eine Nierenbiopsie gewonnen, deren Histologie mit hämolytisch-urämischem Syndrom und Sklerodermie vereinbar war. Der gesamte Verlauf war zusätzlich durch schwerste epigastrische Beschwerden mit der Klinik eines akuten Abdomens kompliziert. Dies erklärten wir im Rahmen des Vorliegens grosser Pankreaspseudozysten mit mechanischer Kompression (Abbildung 1). Der Patient blieb weiterhin dialysepflichtig und hatte eine persistierende Hypertonie. Er wurde nach zweimonatiger Hospitalisation entlassen.

Abbildung 1.

Kernspintomographie des Oberbauches. Rechtsseitig im Bereich der Leber ist eine kleinere Pankreaszyste dargestellt. Im linken Oberbauch verdrängt die grosse Pankreaspseudozyste den Darm. Die Nieren zeigen einen fehlenden Cortex.



Diskussion

Die systemische Sklerose ist eine Erkrankung unklarer Ätiologie. Von Liebhabern nosologischer Klassifizierungen wird sie in die Gruppe von Autoimmunerkrankungen aus dem Formenkreis der Konnektivitiden eingereiht. Die Hautveränderungen («Sklerodermie») sind klinisch das sensitivste Merkmal für die Diagnose der Sklerodermie, weshalb diese in der ARA-Klassifikation erscheinen [3]. Wesentliche Elemente für die Diagnose Sklerodermie bei unserem Patienten waren die Hautveränderungen an den Fingern (Abbildung 2), die Raynaud-Symptomatik, die Mikrostomie und die Kapillarmikroskopie.

In der Literatur wird zwischen systemischer Sklerose mit limitiertem und diffusum Hautbefall, einer linearen Sklerodermie in der Form einer Morphea und einer chemisch induzierten Sklerodermie (Silikatstaub, Polyvinylchlorid, Bleomycin) unterschieden. Ferner gibt es sklerodermieähnliche Krankheitsbilder, wie z.B. die chronische Graft-versus-host-Reaktion oder die digitale Sklerose bei Diabetes mellitus (Cheiroarthropathie). Lokale Faktoren scheinen bei dieser Erkrankung eine wesentliche Rolle zu spielen: Klinisch normal wirkende Haut passt sich nach Transplantation in sklerotische Zonen bei Sklerodermie der Um-

gebung an und wird selbst sklerotisch [4], was vielleicht unter anderem die Notwendigkeit zu häufigen Korrekturoperationen bei unserem Patienten erklärt.

Die Sklerodermie beschränkt sich manchmal auf einen limitierten Hautbefall mit nur geringer Beteiligung innerer Organe (CREST: Calcinosis cutis circumscripta, Raynaud-Syndrom, Esophagus-Dysmotilität, Sklerodaktylie und Teleangiektasien). Die Langzeitprognose der Systemsklerose ist jedoch vor allem vom Lungen- und Nierenbefall bestimmt.

Bei mitbefallener Lunge entwickelt sich typischerweise über wenige Jahre eine Lungenfibrose und sekundär, in seltenen Fällen auch primär, eine pulmonal-arterielle Hypertonie, an deren Folgen die Patienten häufig versterben. Eine weitere Komplikation ist die skleroderme Nierenkrise. 80% dieser Krisen treten weniger als 5 Jahre nach Beginn der Krankheit auf, häufiger bei Männern als bei Frauen. Die Patienten entwickeln meist eine maligne arterielle Hypertonie und ein akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen. Im Urin lassen sich häufig eine Proteinurie (wie in unserem Fall) und eine Mikrohämaturie nachweisen [5]. Als Risikofaktoren einer sklerodermen Nierenkrise gelten laut Literatur der diffuse Hautbefall im frühen Krankheitsverlauf, eine rasche Progredienz des Hautbefalls, laut einer Fall-Kontroll-Studie [6] die Anwendung von Kortikosteroiden, und möglicherweise das Vorliegen von Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörpern.

Die skleroderme Nierenkrise ist allerdings wahrscheinlich meist eine iatrogene Komplikation. Patienten mit Sklerodermie klagen über geschwollene Gelenke, die klinisch z.T. ödematös aussehen, jedoch nie auf Flüssigkeitsretention zurückzuführen sind. Um diese sogenannten Ödeme und allenfalls eine Hypertonie zu behandeln, verabreichen unerfahrene Ärzte Diuretika. Diese führen zu einer Volumendepletion mit sekundärer Stimulation des Renin-Aldosteron-Systems, das bei der Sklerodermie meist bereits enorm stark aktiviert ist. Angiotensin ist ein potenter Vasokonstriktor und stimuliert die Proliferation von Gefäßzellen. Dieser Mechanismus führt innerhalb weniger Tage oder Wochen zur Zerstörung der Nieren durch Verschluss arterieller Gefässe mit zwiebel-schalenförmig angeordneten proliferierenden Zellen.

Deshalb gilt als Regel: **Nie** Diuretika ohne vorgängige Blockade des Renin-Aldosteron-Systems mit ACE-Hemmern bei Patienten mit Sklerodermie. Die Bedeutung der ACE-Hemmer zur Prävention der sklerodermen Nierenkrise ist derart eindrücklich durch klinische Beobachtungen dokumentiert, dass es unethisch wäre, eine kontrollierte Studie durchzuführen. Bis vor der Ära der ACE-Hemmer starben fast alle Patienten mit renaler Beteiligung innerhalb eines Jahres [7]. Nach Einführung des Captoprils konnte die Überlebensrate von 15% auf 76% gesteigert werden [8]. ACE-Hemmer (insbesondere Captopril) sind deshalb heute die Therapeutika der ersten Wahl in dieser Situation bzw. in der Behandlung einer Hypertonie bei Sklerodermiepatienten schlechthin.

Die Assoziation zwischen sklerodermer Nierenkrise und hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) wie bei unserem Patienten scheint sehr selten zu sein. Aus der Literatur sind etwa 30 Fälle bekannt. Das Vorliegen der klinischen Entität HUS sollte wie in diesem Fall vermutet werden, wenn sich ein Patient mit folgenden klinischen und laborchemischen Befunden präsentiert: hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten, Thrombopenie mit Purpura und akute Niereninsuffizienz. Der Coombs-Test ist negativ. Vor kurzem wurde gezeigt, dass bei vielen Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) und zusätzlichen neurologischen Manifestationen im Gegensatz zum HUS eine verminderte Aktivität der Von-Willebrand-Faktor (vWF)-spaltenden Protease gefunden wird [2]. Unser Patient hatte vor Beginn der Plasmapheresen normale gemessene Aktivitäten dieser Protease. Wichtig ist die Abgrenzung vom HUS zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), welche meist mit Sepsis oder Schock assoziiert ist. Die DIC ist charakterisiert durch einen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und damit Verlängerung der PT- und aPTT-Zeit, wohingegen

Abbildung 2.
Hand des Patienten mit distalem Substanzdefekt der Finger.



beim HUS bzw. der TTP ein Plättchenverbrauch im Vordergrund steht. Die wichtigste Therapieform bei HUS bzw. TTP sind derzeit Plasmapheresen mit anschliessender Gabe von «fresh frozen plasma» (FFP) [9].

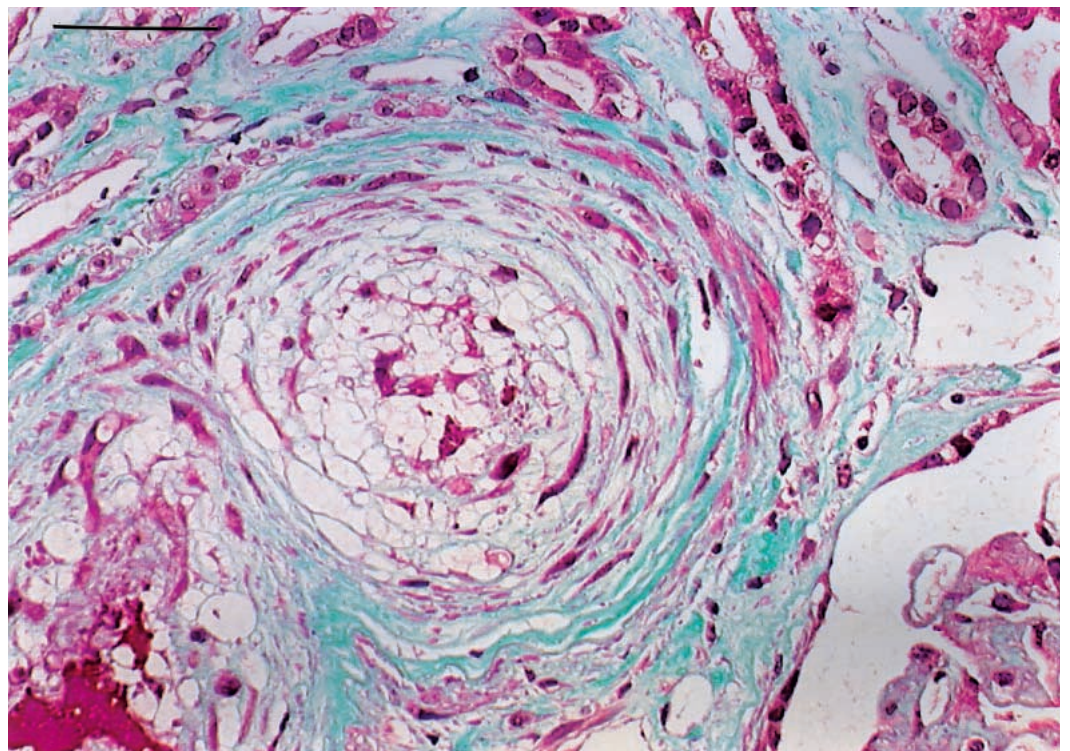
Die Histologie der Glomeruli kann die klinisch gestellten Diagnosen von Sklerodermie oder HUS/TTP nicht beweisen, nur untermauern [10]. Bei unserem Patienten wiesen die erhaltenen Glomeruli fokale betonte Veränderungen auf, wie hypozelluläre, etwas verbreiterte Mesangien und oft verdickte, z.T. gerunzelte Konturen peripherer Schlingen, ferner eine segmental betonte, ausgeprägte Reaktivität für Komplementkomponenten (C3, C5-9). Zeichen der floriden Mesangiolyse und deutlich doppelkonturierte Schlingen wurden nicht festgestellt. Besonders subkapsulär war etwa die Hälfte der Glomeruli obsolezent. Derartige, z.T. «chronische» glomeruläre Läsionen gelten als nicht spezifisch und treten überall dort auf, wo Endothelläsionen pathogenetisch im Vordergrund stehen, so bei maligner Hypertonie, HUS, Eklampsie oder Abstossung von Allotransplantaten. Aussagekräftiger für die Diagnose der sklerodermen renalen Krise ist die histologische Analyse der kleinen Nierengefässe. Solch markante Veränderungen renaler Arterien unseres Patienten sind in Abbildung 3 dargestellt. Es können zwei Formen des HUS unterschieden werden. Bei der Form, die mit Diarrhoe assoziiert ist, tritt Tage bis Wochen nach Beginn einer z.T. blutigen Kolitis durch verotoxinproduzierende *E. coli* ein akutes Nierenversagen

auf. Es handelt sich um die häufigste Ursache von Dialysepflichtigkeit im Kindesalter [1]. Ein hämolytisch-urämisches Syndrom ohne Diarrhoe kommt eher sporadisch und häufiger bei Erwachsenen vor. Einige Patienten haben eine nachweisbare Ursache wie eine Immunsuppression (z.T. im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation) mit Ciclosporin A, eine Chemotherapie mit Mitomycin C, Cisplatin oder 5-Fluorouracil. Gelegentlich kommen auch als auslösende Faktoren maligne Erkrankungen, Vaskulitiden oder eine vorbestehende maligne Hypertonie [11] in Frage. Es wurden mehr als 50 Fälle von HIV und HUS beschrieben [12]. Bei unserem Patienten spielt keiner der oben aufgeführten Ursachen für HUS eine Rolle.

Einzig die NSAR, die der Patient im Rahmen der Operation erhielt, könnten evtl. mit für diesen schweren Krankheitsverlauf verantwortlich sein. In der WHO-Datenbank sind für Mefenaminsäure 4 Fälle einer TTP zu finden. Fast alle nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) können auf dem Boden einer schon hämodynamisch beeinträchtigten Nierenfunktion durch Prostaglandinhemmung ein akutes, meist reversibles Nierenversagen auslösen [13], dies konnte jedoch nicht für NSAR im Fall einer Sklerodermie gezeigt werden [6]. Ketoralac, ein potentes NSAR, welches meist perioperativ eingesetzt wird, hat (wenn es Nebenwirkungen verursachte) bis jetzt in den meisten Fällen zu akutem Nierenversagen geführt [14, 15], in einem Fall zu HUS [16]. In den zitierten Berichten wurde etwa die gleiche Gesamtdosis

Abbildung 3.

Nierenbiopsie mit kleiner glomerulusnaher Arterie (Glomerulus links oben) mit einem äusseren Durchmesser von ungefähr 160 µm. Die Intima ist verdickt, hypozellulär, sehr ödematös und weist eine konzentrische, schalenförmige Schichtung auf. Sie enthält wenig reifes Kollagen, wenige myointimale Zellen, einzelne kleine schollige Kerntrümmer sowie etwas dunkelrotes fibrinoides Material (oben rechts). Endothelien geschwollen, vereinzelt fehlend. Lumen fast obliteriert. Schistozyten sind hier nicht erkennbar. Die Media ist sehr dünn und etwas sklerosiert. Die direkte Immunfluoreszenz ergab eine deutliche intimale Reaktivität für IgM, C3, C5b-9 und Fibrin/Fibrinogen. Die Veränderungen sind zwar nicht spezifisch, passen aber mit «akuten» Läsionen bei systemischer Sklerose gut zusammen. Balken = 50 µm.



Ketoralac wie bei unserem Patienten appliziert, was weniger als die von der Firma angegebene Maximaldosis ist. Attraktiv erscheint bei unserem Patienten die Hypothese eines medikamentös mit-induzierten HUS, wobei eventuell die NSAR als «second hit» auf die unerkannte zugrundeliegende Sklerodermie wirken.

Akute Pankreatitiden können ein HUS verursachen [17]. Unser Patient hatte keine erhöhte Amylase bei Eintritt, die Klinik war jedoch suggestiv für eine Pankreatitis, die später festgestellten Pankreaszysten können nur mit einer abgelaufenen Pankreatitis im Zusammenhang stehen. Zudem klagte der Patient schon einige Tage vor der Hospitalisation über Oberbauchbeschwerden. Mit der normalen Amylase bei Eintritt kann eine Pankreatitis nicht hundertprozentig ausgeschlossen werden, da die Sensitivität des Testes trotz gleichzeitig gemessener Lipase nach 4–5 Tagen deutlich abnimmt [18]. Wir hatten keine Hinweise für einen signifikanten Alkoholabusus, der ein Auslöser einer chronischen Pankreatitis sein könnte.

Hingegen sind chronische kalzifizierende Pankreatitiden sind bei sklerodermen Patienten beschrieben worden [19, 20]. Verkalkungen des Pankreas sind bei unserem Patienten nicht sichtbar gewesen. Eine chronische Pankreatitis ist bei kindlichem HUS gelegentlich beschrieben [21].

Eine junge Patientin mit «mixed connective tissue disease» mit klinischem Mischbild eines systemischen Lupus erythematoses und Sklerodermie wurde bei HUS und Herzversagen hospitalisiert und verstarb an den Folgen einer Pankreatitis mit grossen Pankreaszysten [22]. Der vorliegende, sehr ähnliche Fallbericht bei einem Adulten mit Sklerodermie, HUS und komplizierenden Pankreaszysten zeigt erneut die Ernsthaftigkeit der Multiorganbeteiligungen dieser Erkrankungen auf. Die frühzeitige, adäquat dosierte Gabe von ACE-Hemmern und das Vermeiden von Volumendepletion ist entscheidend zum Vorbeugen einer sklerodermen Nierenkrise und zur Verbesserung der Prognose.

Literatur

- Boyce TG, Swerlow DL, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:364-8.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee: preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthr Rheum* 1980;23:581-90.
- Herrick AL, Marcuson R, Freemont AJ, Jayson MI. Clinically normal skin becomes scleromatous when transplanted into a sclerodermatous area. *Br J Rheumatol* 1992;31:707-9.
- Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RM, Steen VD, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis: Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine* 1983;62:335-51.
- Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthr Rheum* 1998;41:1613-9.
- Medsger TA, Masi AT. Survival with Scleroderma. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 US veteran patients. *J Chron Dis* 1973;26:647.
- Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352-7.
- Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:367-86.
- Matsumae T, Takebayashi S, Naito S. The clinico-pathological characteristics and outcome in hemolytic-uremic syndrome of adults. *Clin Nephrol* 1996;45:153-62.
- Neild GH. Haemolytic uremic syndrome. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford University press 1996: 3196-202.
- Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 1992;80:1890-5.
- Gutthann SP, Rodriguez G, Raiford DS, Oliart AD, Romeu JR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med* 1996;156:2433-9.
- Patel NY, Landercasper J. Ketoralac-induced postoperative acute renal failure: a case report. *Wisc Med J* 1995;94:445-7.
- Boras-Ueber LA, Brackett NC. Ketoralac-induced acute renal failure. *Am J Med* 1992;92:450-2.
- Randi ML, Tison T, Luzzatto G, Girolami A. Haemolytic uraemic syndrome during treatment with ketoralac trometamol. *Br Med J* 1993;306:186.
- Silva VA. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome secondary to pancreatitis. *Am J Hematol* 1995;50:53-6.
- Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mossner J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998;16:45-9.
- Hortas C, Las Heras G, Lopez-Ariaz MJ, Martin L, Pons-Romero F. Chronic calcifying pancreatitis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1995;54:77-8.
- Watts RA, Isenberg DA. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Sem Arthr Rheum* 1989;19:158-69.
- Grodinsky S, Telmesani A, Robson WL, Fick G, Scott RB. Gastrointestinal manifestations of hemolytic uremic syndrome: recognition of pancreatitis. *J Ped Gastro Nutr* 1990;11:518-24.
- Braun J, Sieper J, Schwarz A, Hiepe F, Lenz T, Keller F, et al. Widespread vasculopathy with hemolytic uremic syndrome, perimyocarditis and cystic pancreatitis in a young woman with mixed connective tissue disease. Case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 1993;13:31-6.