

# C-ANCA-negative nekrotisierende Kleingefässvaskulitis (Panarteriitis nodosa) mit schweren gastrointestinalen Komplikationen

Michael Christian Sulz<sup>a</sup>, Alan Tyndall<sup>b</sup>, Thomas Daikeler<sup>b</sup>

Universitätsspital Basel

<sup>a</sup> Medizinische Klinik A, <sup>b</sup> Abteilung für Rheumatologie

## Summary

### C-ANCA-negative necrotising panarteritis nodosa with severe gastrointestinal complication

*We report the case of a 78-year-old patient with bowel perforation due to necrotising vasculitis in panarteritis nodosa (PAN). The difficulty of diagnosing PAN in oligosymptomatic patients is emphasised. The patient survived this usually fatal complication. PAN should be included in differential diagnosis in unclear, especially multisystemic inflammatory disease, since treatment must be started promptly if a fatal outcome is to be averted.*

Eine 78jährige Frau mit Diabetes Typ 2 wurde uns aufgrund neu aufgetretener neurologischer Ausfälle zur weiteren Abklärung zugewiesen. Sie fühlte sich schon seit zwei Monaten sehr schwach und hatte wegen Appetitlosigkeit und ungewollten Gewichtsverlustes (ungefähr 6–8 kg in zwei Monaten) ihren Hausarzt konsultiert. Mit Schwächegefühlen im linken Fuss, gefolgt von Doppelbildern wurde die Patientin zwei Tage später hospitalisiert.

Im Spital fanden sich bei Eintritt eine Fussheberparese sowie eine Sensibilitätsstörung im Bereich des linken Fusses, Doppelbilder bei Blick nach links sowie eine leichte Parese des Facialismandastes links. Das CT des Neurocraniums war unauffällig. Eine Liquorpunktion ergab Normalbefunde. Die neurologische Symptomatik war im Verlauf progredient mit neu aufgetretenen Parästhesien der Hände, links mehr als rechts, und einer leichten Pronation links im Armhalteversuch.

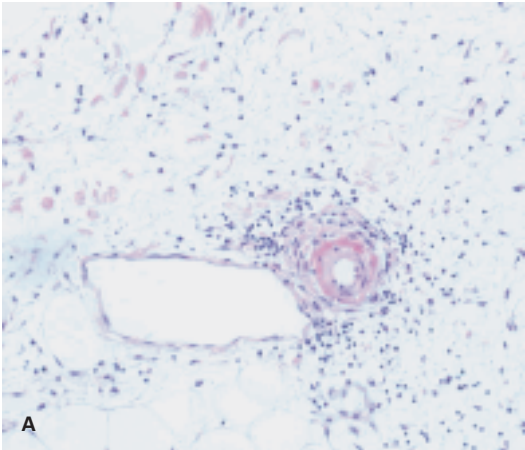
Bei Übertritt in unser Spital drei Tage später war die Patientin afebril, normoton und normofrequent. Es imponierten ein Fallfuss links sowie eine reduzierte Sensibilität beider Hände im Versorgungsgebiet des Medianus, eine leichte Synovitis der Metacarpophalangeal- und der proximalen Interphalangealgelenke sowie der Flexorsehnen beidseits. Die Blutsenkungsreaktion betrug 80 mm pro Stunde. Die Autoimmunserologie ergab lediglich einen erhöhten Titer der antinukleären Antikörper (ANA) (1:320; N: 1:40). Die Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (sog. ANA-Folgediagnostik), die Antikörper gegen Doppelstrang-DNA und die antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) waren negativ; ebenso das Hepatitis-B-

Oberflächen-Antigen. Das Kreatinin lag im Normalbereich (85 µmol/L; N: 45–93 µmol/L). Der Urinstatus inklusive Sediment war ohne nennenswerte Pathologien.

Die neurophysiologische Untersuchung bestätigte eine asymmetrische, axonale Polyneuropathie. Zur weiteren Differenzierung führten wir eine Biopsie des Muskelnervenbündels durch, die keine vaskulitische Veränderung, jedoch wenige perivaskuläre Entzündungsinfiltrate, Zeichen der axonalen Neuropathie und eine diskrete Myositis zeigte. Bei Verdacht auf eine Mononeuritis multiplex und ausgeprägter Allgemeinsymptomatik sowie stark erhöhten Entzündungszeichen wurde die Verdachtsdiagnose einer Panarteriitis nodosa (PAN) gestellt. Am zweiten Hospitalisationstag wurde aus diesem Grund eine Steroidstosstherapie mit Prednison (500 mg/d als Kurzinfusion) eingeleitet. Unter der Behandlung waren die neurologischen Befunde teilweise regredient, die Kribbelparästhesien der Hände klangen weitgehend ab, die sensiblen Defizite des linken Fusses persistierten jedoch grösstenteils.

Bereits während der dreitägigen Hospitalisation in der zuweisenden Klinik hatte die Patientin über rechtsseitige Abdominalschmerzen geklagt. Bei erhöhten Cholestaseparametern und erhöhten Entzündungszeichen war dort differentialdiagnostisch eine mögliche Cholangitis/Cholezystitis in Betracht gezogen worden. Bei uns hatte die Patientin vor allem Druckschmerzen im linken Unterbauch. Das abdominopelvine CT zeigte entzündliche Veränderungen im linken Unterbauch. Radiologisch war nicht zu unterscheiden, ob es sich um einen entzündlichen Prozess der rechten Adnexe handelte, der die perifokalen Dünndarmschlingen involvierte, oder ob primär eine Dünndarmentzündung mit sekundärer Beteiligung der Adnexe vorlag. Die daraufhin durchgeführte gynäkologische Beurteilung konnte einen gynäkologischen pathologischen Prozess mit grosser Wahrscheinlichkeit ausschliessen.

Im Verlauf besserten sich zunächst die Abdominalbeschwerden. Drei Tage nach dem Therapiebeginn mit Prednison traten erneut stark progrediente Schmerzen im Bereich des gesamten Abdomens mit Peritonismus auf. Radiologisch konnte freie Luft nachgewiesen werden. In der

sofort durchgeführten Laparotomie fand sich eine Darmischämie mit sekundärer Nekrose. Es wurde eine Dünndarmteilresektion durchgeführt. Die Histologie des Dünndarmresektates zeigte eine nekrotisierende Kleingefässvaskulitis, die mit der Diagnose einer PAN vereinbar war (Abb. 1 ).

Wir leiteten in der Folge eine immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid (Endoxan®) und Prednison nach dem Fauci-Schema [1] ein. Unter dieser Medikation sanken die CRP-Werte von 210 mg/L bei Eintritt auf 7 mg/L. Entsprechend wurde die Steroidmedikation vor Austritt reduziert. Klinisch persistierten eine distale Hypästhesie der Füße und Hände sowie eine Fussheberparese links. Die Kribbelparästhesien der Hände waren abgeklungen oder gar verschwunden. Die Patientin konnte in deutlich verbessertem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

### Kommentar

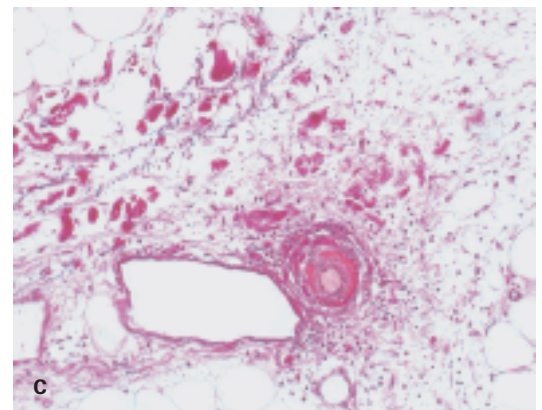
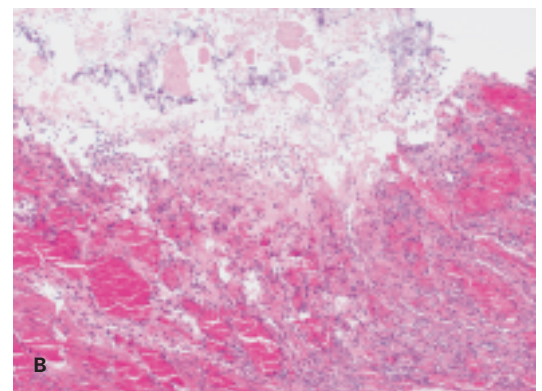
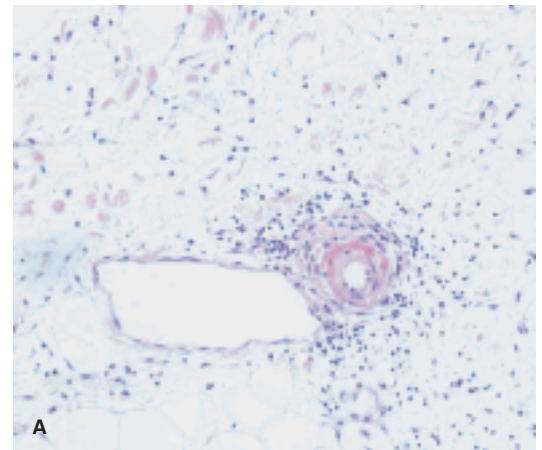
Der Fall unserer Patientin zeigt exemplarisch die diagnostischen Schwierigkeiten bei Kleingefässvaskulitiden:

- Oligosymptomatisch
- Keine spezifischen Marker bei PAN (ANCA-negativ)
- Negative Biopsie bei «skip lesions» (Sprungverletzungen)
- Rascher Handlungsbedarf

Die Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR) für die PAN umfasst zehn Kriterien [2]. Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer PAN betragen 82 bzw. 87%, falls mindestens drei der folgenden zehn Kriterien vorhanden sind:

- Unklarer Gewichtsverlust (>4 kg)
- Livedo reticularis
- Hodenschmerzen
- Myalgie, Muskelschwäche oder Polyneuropathie
- Mononeuritis multiplex
- Neu aufgetretener erhöhter Blutdruckanstieg (diastolisch >90 mm Hg)
- Erhöhte Kreatinin- oder Harnstoffwerte (Kreatinin >132 µmol/L)
- Serologischer Nachweis einer Hepatitis-B-Infektion
- Charakteristische Arteriographiebefunde (Mikroaneurysmen)
- Histologisch Nachweis einer nekrotisierenden Vaskulitis

Diagnosekriterien sind wichtig, um für Studien eine homogene, vergleichbare Population zusammenstellen zu können. Eine immunsuppressive Therapie sollte, bei dringendem Verdacht auf eine PAN, nicht daran scheitern, dass der Patient nicht alle Kriterien der Diagnose erfüllt.



**Abbildung 1**

Histologie des Darmresektates.

A) Arteriole im Meso mit mononukleärem entzündlichem Infiltrat (HE-Färbung 10×).

B) Jejunum mit diffuser Nekrose der Mukosa und kongestierten Gefässen in der Submukosa und der Muscularis propria (HE-Färbung 5×).

C) Trichromfärbung einer Arteriole mit Fibrose (EVG 10×).

Die Mononeuritis multiplex mit motorischen und sensiblen Defiziten ist eines der häufigsten Zeichen bei Patienten mit einer PAN [3] und kann auch als einzige Manifestation auftreten.

Die Zeichen und Symptome einer systemischen Vaskulitis mit Befall des Gastrointestinaltrakts sind durch die mesenteriale Ischämie bedingt. Zwischen 25 und 63% der Patienten entwickeln gastrointestinale Symptome (Darminfarkt, intestinale Angina, Gewichtsverlust, Übelkeit/Erbrechen).

chen, blutige und nichtblutige Diarrhoe usw.), entweder als Erstmanifestation oder im Verlauf der Erkrankung [4–6].

Eine schwere gastrointestinale Beteiligung ist – neben einem Alter von >65 Jahren oder einer Hepatitis-B-Infektion – bei Patienten mit einer PAN ein Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität [7]. Peritonitis, Darmperforation, Ischämie/Infarkt und intestinale Okklusion sind gemäss der Multivariat-Analyse von Pagnoux et al. [8] die einzigen gastrointestinalen Manifestationen, die signifikant mit einer erhöhten Mortalität (hazard ratio 4,1–5,7) assoziiert sind.

In den letzten 25 Jahren zeigten mehrere Fallserien bei Patienten mit akuter gastrointestinaler Symptomatik eine sehr hohe Mortalität. So beschrieb Travers et al. [9] 17 Patienten mit einer Panarteriitis nodosa, von denen elf (65%) abdominelle Symptome entwickelten. Alle drei Patienten mit einem Darminfarkt starben an dieser Komplikation. In einer anderen Serie mit 53 Patienten [10] konnte bei 14 (26%) eine gastrointestinale Beteiligung festgestellt werden, sechs von acht Patienten mit einem mesenterialen Infarkt, einer Perforation oder einer Blutung starben.

Levine et al. [5] überprüften, ob sich unter dem medizinischen Fortschritt das Outcome solcher Patienten verändert hat. In dieser retrospektiven Studie wurden aus der Datenbank des Johns

Hopkins Vasculitis Center (1986–2000) von 54 Patienten 24 mit gastrointestinaler Beteiligung erfasst, von denen 13 (54%) ein akutes Abdomen entwickelten. Die Mortalität dieser Untergruppe betrug 23% (3 von 13), die der Patienten mit nichtakuter abdomineller Symptomatik (Nausea, Melaena, Diarrhoe u.a.) 9% (1 von 11). Die im Vergleich zu älteren Studien insgesamt verbesserte Prognose ist im wesentlichen auf den Einsatz von Cyclophosphamid zurückzuführen.

### Fazit – Merkpunkte für die Praxis

- Schwierige Diagnostik
- Hohe Mortalität bei gastrointestinaler Manifestation
- Vor allem bei älteren Patienten mit unklarer systemischer Entzündung (altersabhängige Inzidenz) ist an eine PAN zu denken.

### Danksagung

Für die freundliche Überlassung des histologischen Bildmaterials danken wir Frau Dr. med. Katharina Glatz-Krieger, Abteilung Pathologie, Universitätsspital Basel.

### Literatur

- 1 Fauci A, Wolff S. Wegeners granulomatosis: studies in 18 patients and a review of the literature. *Medicine* 1973;52:53–61.
- 2 Lightfoot RW, Michet BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088–93.
- 3 Moore PM. Neurologic manifestations of vasculitis. Update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol* 1995;37(Suppl 1):131.
- 4 Stone JH. Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002;288:1632–9.
- 5 Levine SM, Hellmann DB, Stone JH. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa (1986–2000): presentation and outcomes in 24 patients. *Am J Med* 2002;112:386–91.
- 6 Morgan MD, Savage COS. Vasculitis in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol* 2005;19:215–33.
- 7 Gayraud M, Guillevin L, Le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666–75.
- 8 Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:115–28.
- 9 Travers RL, Allison DJ, Brettie RP. Polyarteritis nodosa: a clinical and angiographic analysis of 17 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:184–99.
- 10 Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM. Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarthritis. *Mayo Clin Proc* 1980;55:146–55.

Korrespondenz:  
Dr. med. Thomas Daikeler  
Abteilung für Rheumatologie  
Universitätsspital  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
daikelert@uhbs.ch