

# Digitale Ulzera, Calcinosis cutis und Kardiomegalie

Christian Müller<sup>a, d</sup>, Stefan Oertle<sup>b</sup>, Thomas Geiser<sup>c</sup>, Markus Schwerzmann<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Herzklinik Bern, Klinik Sonnenhof, Bern


<sup>b</sup> Praxis für Rheumatologie und Innere Medizin, Ostermundigen


<sup>c</sup> Universitätsklinik für Pneumologie, Interdisziplinäres PH-Board, Inselspital, Bern



<sup>d</sup> Universitätsklinik für Kardiologie, Interdisziplinäres PH-Board, Inselspital, Bern

## Fallbeschreibung

Ein 53-jähriger Immigrant aus Eritrea wurde uns aufgrund progredienter Anstrengungsdyspnoe für eine kardiologische Abklärung zugewiesen. Aufgrund einer Kardiomegalie in der Röntgenaufnahme des Thorax und eines systolischen Herzgeräusches vermutete der zuweisende Arzt eine symptomatische Aortenstenose. Anamnestisch bestand seit mehreren Wochen eine Dyspnoe NYHA III. Im klinischen Status fanden sich beim afebrilen Patienten ein Blutdruck von 110/70 mm Hg an beiden Armen, ein regelmässiger Puls von 80/min sowie eine Ruhesättigung von 92% unter Raumluft, am Finger gemessen. Die Halsvenen waren gestaut, der zentralvenöse Druck wurde auf 10 bis 15 cm H<sub>2</sub>O geschätzt. Auskultatorisch zeigte sich ein 3%-Holosystolikum rechts parasternal mit Zunahme des Geräusches in Inspiration, die Herztöne waren normal.

Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte eine zeltförmige Kardiomegalie und bilaterale Pleuraergüsse ohne Zeichen der pulmonal-venösen Kongestion (Abb. 1 ). Im EKG wurden Sinusrhythmus mit Deviation des QRS-Vektors nach rechts, ein kompletter Rechtsschenkelblock

sowie Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie erhoben. In der transthorakalen Echokardiographie zeigten sich ein schwer dilatierter, hypertropher rechter Ventrikel mit eingeschränkter systolischer Funktion, eine schwere Trikuspidalinsuffizienz sowie ein systolodiasistolisches D-Shaping des interventrikulären Septums als Hinweis auf eine rechtsventrikuläre Druck- und Volumenbelastung. Ebenso lag ein grosser zirkulärer Perikarderguss vor, allerdings ohne Zeichen einer Perikardtampnade (Abb. 2 ). Ein Vorhofseptumdefekt konnte nicht nachgewiesen werden, und die Lungenvenen schienen alle in den linken Vorhof zu münden. Anhand des systolischen Druckunterschiedes zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof konnte mittels Dopplermessung des Trikuspidalsignales der systolische Pulmonalarterien-Druck (PAP) auf >70 mm Hg geschätzt werden. Im Rechtsherzkatheter bestätigte sich die Druckerhöhung im kleinen Kreislauf mit einem mittleren PAP von 57 mm Hg (Normalwert <25 mm Hg). Der pulmonale Widerstand war mit 12,45 WU deutlich erhöht. Der transpulmonale Gradient wies mit 41 mm Hg auf eine präkapilläre pulmonal-arterielle Hypertonie hin. Die Reversibilitätstestung mit Ilomedin fiel negativ aus.

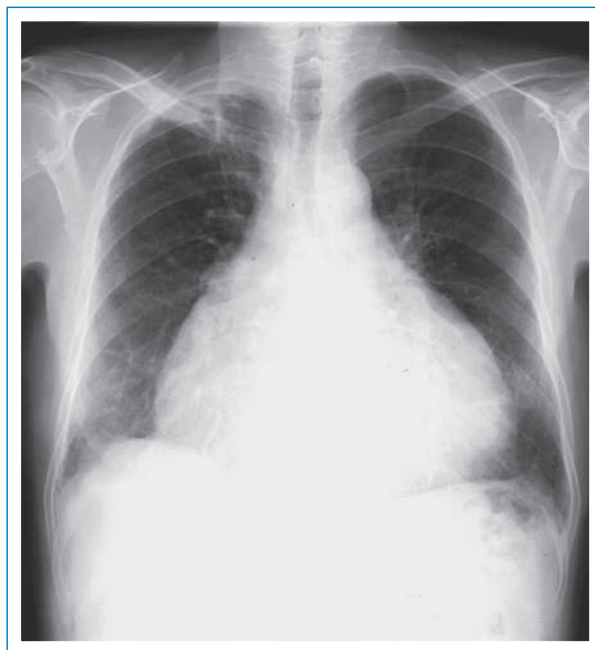
Im Bereich der Fingerspitzen fanden sich zudem kleine Ulzera (Abb. 3 ) und am dorsalen Unterarm links subkutane Knötchen, radiologisch subkutanen Verkalkungen entsprechend (Abb. 4 ).

Aufgrund der Befunde wurde eine limitierte kutane Form der Systemsklerose (früher CREST genannt) mit pulmonal-arterieller Hypertonie diagnostiziert. Die antinukleären Antikörper waren positiv, die anti-Scl-70- und anti-Zentromer-Antikörper negativ. Der modifizierte Rodnan-Score betrug 6.

Die Einschränkung der Lungendiffusionskapazität (39%) sowie ein Mosaikpattern im Lungenparenchym in der Computertomographie des Thorax wurden bei fehlenden Hinweisen auf eine interstitielle Pneumopathie auf die pulmonale Hypertonie zurückgeführt.

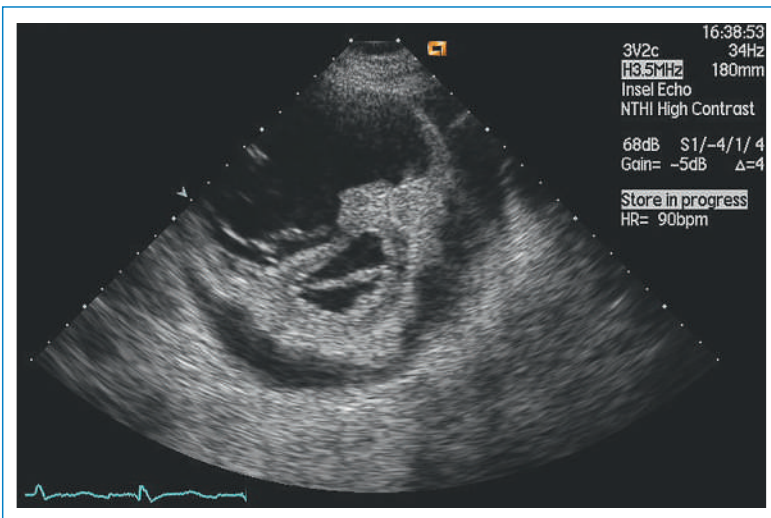
Eine vasoaktive Therapie mit dem Endothelinantagonisten Bosentan wurde eingeleitet und sechs Monate später um Sildenafil ergänzt. Im Verlauf zeigte sich eine Resolution des Perikardergusses.

4 Jahre nach Diagnosestellung besteht weiterhin eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit (NYHA II) mit einer Gehstrecke von 450 m. Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist immer noch schwer. Prognostisch ungünstig sind ein weiterhin dilatierter rechter Ventrikel mit eingeschränkter systolischer Funktion und das erhöhte NT-pro-BNP um 1000 pg/ml. Ein weiterer Ausbau der pulmonalen vasoaktiven Therapie wird diskutiert.



**Abbildung 1**  
Röntgen-Thorax pa mit deutlicher Kardiomegalie und bilateralen Pleuraergüssen.

Stefan Oertle hat von Actelion Pharma Schweiz AG Honorare für Vorträge zum Thema pulmonale Hypertonie erhalten und als Investigator an Multicenter-Studien teilgenommen. Die anderen Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



**Abbildung 2**  
Transthorakale Echokardiographie mit Dilatation des rechten Ventrikels, Abflachung des interventrikulären Septums und zirkulärem Perikarderguss (parasternale Kurzachse).



**Abbildung 3**  
Ulzera an Fingerspitzen der rechten Hand.

## Diskussion

Das englische Akronym *CREST* steht für *Calcinosis cutis*, *Raynaud phenomenon*, *Esophageal dysmotility*, *Sclerodactyly* und *Teleangiectasia* und bezeichnete früher die limitierte (kutane) Form der Systemisklerose (SSc).

Die Prävalenz der Systemisklerose ist insgesamt niedrig und weist eine geographische Variabilität auf (Europa 0,003 bis 0,007%, USA 0,024%). Die SSc ist von allen Konnektivitiden mit dem höchsten Risiko einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PHT) assoziiert, die Prävalenz der PHT bei SSc liegt zwischen 8 und 12% [1, 2]. Als Risikofaktoren für eine PHT bei SSc wurden neben der limitierten Form der Erkrankung zusätzlich das Raynaud-Phänomen, eine verminderte CO-Diffusionskapazität, ein Quotient FVC/DLCO unter 1,6 und positive Autoantikörper identifiziert. Zusätzlich steigt das Risiko einer PHT mit zunehmendem Alter bei Krankheitsmanifestation [1, 2].

Die Prognose für Patienten mit SSc-assoziiierter PHT ist deutlich schlechter als bei idiopathischen Formen der PHT. Das 1- und 3-Jahres-Überleben betrug in einer retrospektiven Analyse aus dem PHT-Register der Johns-

Hopkins-Universität in Baltimore nur gerade 88 bzw. 49%, verglichen mit 95 und 84% für die idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie [3].

Angesichts der schlechten Prognose und der mittlerweile vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten ist die Früherfassung der PHT besonders bei Sklerodermie-Patienten wichtig. Die Screening-Untersuchung der Wahl ist die Echokardiographie, welche bei Patienten mit SSc einmal jährlich erfolgen sollte. Neben dem Abschätzen des pulmonal-arteriellen Druckes erlaubt sie die Beurteilung der rechtsventrikulären Dimension und Funktion sowie den Nachweis allfälliger Linksherzpathologien. Über das Signal der Trikuspidalinsuffizienz lässt sich dopplersonographisch der systolische rechtsventrikulär-rechtsatriale Gradient bestimmen, der zusammen mit dem vorgeschalteten rechtsatrialen Druck den geschätzten systolischen pulmonal-arteriellen Druck ergibt. Umgekehrt lässt eine Pulmonalinsuffizienz mit derselben Methode die Abschätzung des diastolischen pulmonal-arteriellen Druckes zu. Bei einem systolischen Gradienten von >36 mm Hg gilt eine PHT als wahrscheinlich, und die Durchführung eines Rechtsherzkatheters zur Bestätigung der Diagnose ist notwendig. Die invasive Bestimmung der Hämodynamik wird auch für Patienten mit SSc und einem niedrigeren RV/RA-Gradienten von >25 mm Hg und Dyspnoe unklarer Ätiologie empfohlen [2].

Als Therapieoptionen kommen die Endothelinrezeptorantagonisten, Sildenafil und die Prostacyclinanaloga in Frage. Der unselektive Endothelinrezeptorantagonist Bosentan verbessert das Überleben im Vergleich mit historischen Kontrollen (1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 82, 67 bzw. 64% versus 45, 35 bzw. 28%) und wird häufig als das Medikament der ersten Wahl eingesetzt, da es zusätzlich das Auftreten von «Rattenbiss»-Nekrosen günstig beeinflusst [4]. Eine Alternative zu Bosentan stellt der selektive Endothelinrezeptorantagonist Ambrisentan dar.

Der Phosphodiesterasehemmer Sildenafil verbessert wie die Endothelinrezeptorantagonisten die Morbidität und die Hämodynamik. Ob Sildenafil das Überleben verbessert, ist unklar. Es wird deshalb bei Kontraindikationen für eine Therapie mit einem Endothelinrezeptorantagonisten bzw. in Ergänzung zu Bosentan empfohlen [4]. Sildenafil und Bosentan sind beides Substrate des CYP-3A4-Cytochroms. Weil Bosentan das Enzymsystem induziert, kommt es unter einer Kombinationstherapie zum Anstieg des Bosentanspiegels im Serum, während die Sildenafilkonzentration abnimmt. Im klinischen Alltag ist diese Interaktion von untergeordneter Bedeutung [1]. Die Prostacyclinanaloga für die kontinuierliche intravenöse Verabreichung oder die kontinuierliche subkutane Applikation sind den Patienten mit fortgeschrittenen, schweren Formen des Krankheitsbildes (NYHA IV) vorbehalten.

Für die kontinuierliche i.v.-Applikation ist die Einlage eines permanenten zentralvenösen Katheters notwendig, und ein akuter Unterbruch der Infusion birgt das Risiko eines lebensgefährlichen Rebounds. Eine wesentliche Kontraindikation stellt die okklusive Erkrankung der Lungenvenen (pulmonary veno-occlusive disease) dar, welche bei Patienten mit SSc gehäuft auftritt und zum



**Abbildung 4**  
Röntgen des linken Ellbogens mit Calcinosi cutis am proximalen dorsalen Unterarm.

Lungenödem führt, falls in dieser Situation pulmonale Vasoaktiva eingesetzt werden [1, 4]. Der Nutzen einer oralen Antikoagulation ist bei PHT mit Konnektivitis unklar. Bei Patienten mit SSc besteht im Zusammenhang mit intestinalen Teleangiectasien theoretisch ein erhöhtes Blutungsrisiko [1]. Neuere Substanzen wie Tyrosinkinaseinhibitoren sind in der Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie aufgrund pathophysiologischer Überlegungen vielver-

sprechend. Ob sich diese Substanzen auch für Patienten mit SSc oder anderen Bindegeweserkrankungen eignen, bleibt abzuwarten [1]. Neben der medikamentösen Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie ist bei pulmonaler Mitbeteiligung die gleichzeitige Therapie der Lungenparenchymerkrankung wichtig, da sich eine durch Diffusionsverminderung bedingte Belastungshypoxämie ungünstig auf die pulmonale Hypertonie auswirken kann.

Unter Therapie sind regelmässige Verlaufskontrollen notwendig. Die klinische Untersuchung zur Festlegung der NYHA-Klasse, Durchführung eines 6-Minuten-Gehstests und Bestimmung des NT-pro-BNP-Spiegels wird alle 3 bis 6 Monate empfohlen. Echokardiographie und Lungenfunktionsprüfung sollten mindestens einmal jährlich erfolgen, bei pulmonaler Mitbeteiligung je nach klinischer Präsentation und Therapieintensität häufiger. Der Rechtsherzkatheter spielt für die Bestätigung der Diagnose eine grosse Rolle und dient bei klinischer Verschlechterung der Objektivierung der Hämodynamik.

#### Danksagung

Wir danken dem Universitätsinstitut für Diagnostische, interventionelle und pädiatrische Radiologie des Inselspitals Bern (Direktor: Prof. Dr. P. Vock) für die Röntgenaufnahmen.

#### Korrespondenz:

Dr. med. Christian Müller  
Herzlinik Bern  
Buchserstrasse 30  
CH-3006 Bern

[Christianmueller\[at\]sonnenhof.ch](mailto:Christianmueller[at]sonnenhof.ch)

#### Literatur

- 1 Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30:429–9.
- 2 Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic-sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care.* 2010;181:1285–93.
- 3 Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3043–50.
- 4 Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620–8.