

Das Reynolds-Syndrom

Ulla Guggiari, Brenno Balestra


Reparto di medicina interna, Ospedale della Beata Vergine, Mendrisio

Fallbeschreibungen

Fall 1

Eine 47-jährige Patientin wurde uns zur Abklärung eines Raynaud-Phänomens an beiden Händen zugewiesen, das seit etwa 25 Jahren bestand. Zudem war eine primär biliäre Leberzirrhose (serologische Diagnose mit positiven antimitochondrialen Antikörpern, anti-M2) seit 15 Jahren bekannt. Bei der klinischen Untersuchung imponierten eine diskrete Sklerodaktylie mit «pitting scars» an einem Zeigefinger, einzelne punktförmige Teleangiektasien an den Fingerkuppen und am unteren Lippenrand sowie Hautverkalkungen am rechten Ellenbogen und am linken Ohr. Eine leichte Dysphagie war auch vorhanden, hingegen bestand keine Sicca-Symptomatik bei normalem Schirmer-Test. Die Kapillarmikroskopie zeigte eine verminderte Schlingendichte mit vereinzelt Riesenkappen («early scleroderma pattern»). Die antinukleären und Anti-Zentromer-Antikörper wiesen einen hohen positiven Titer auf. Die diagnostischen Kriterien für eine limitierte systemische Sklerose (CREST-Syndrom) waren somit erfüllt. Eine pulmonal-arterielle Hypertonie wurde echokardiographisch ausgeschlossen. Die Assoziation zwischen primär biliärer Zirrhose und systemischer Sklerose wird in der Literatur als Reynolds-Syndrom bezeichnet.

Fall 2

Eine 48-jährige Patientin mit bekannter primär biliärer Leberzirrhose (serologische und biopsische Diagnose) wurde wegen Polyarthralgien, Raynaud-Phänomen an beiden Händen und Xerostomie mit Xerophthalmie sowie intermittierenden Parotisschwellungen abgeklärt. Klinisch beobachtete man leichte diffuse Fingerschwellungen («puffy fingers») mit Sklerodaktylie. Beide Parotiden waren leicht geschwollen bei sonst unauffälligem Gesicht (kein Skleroderma, keine Mikrostomie); punktförmige Teleangiektasien waren am unteren Lippenrand vorhanden. Der Schirmer-Test war pathologisch und die Anti-SSA-Antikörper mit hohem Titer vorhanden; die Biopsie der Speicheldrüsen am unteren Lippenrand bestätigte (Focus-Score = 3) das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms (Abb. 1 ) Die Nagelfalzkapillaroskopie zeigte allerdings eindeutig ein «early scleroderma pattern» mit einigen Riesenkappen, die man sonst nicht beim Sjögren-Syndrom findet. Wir vermuteten somit auch in diesem Fall das Vorliegen eines Reynolds-Syndroms. Im 10-jährigen Verlauf verblieb die Leberzirrhose stabil (Child A) und das Sjögren-Syndrom mit niedrig dosierten Steroiden asymptomatisch. Das (inkomplette) CREST-

Syndrom bestätigte sich mit langsam progredienter Sklerodaktylie, leichter Facies sclerodermica, Zunahme der Teleangiektasien und Auftreten einer Verkalkung am linken Ohr. Die Kapillarmikroskopie dokumentierte eine Zunahme der Riesenkappen und der Blutungen mit leichtem Kapillarschwund («active scleroderma pattern»). Eine pulmonal-arterielle Hypertonie trat bisher nicht auf.

Fall 3

Eine 80-jährige Patientin wurde wegen Allgemeinzustandsverschlechterung, Gewichtsverlust, Arthralgien und subfebrilen Temperaturen ins Spital eingeliefert. Eine chronische cholestatische Lebererkrankung unklarer Genese war seit einigen Jahren bekannt. Nach Ausschluss einer chronischen Infektionskrankheit und einer Tumorerkrankung wurde klinisch, aufgrund der Laborwerte und morphologisch (Ultraschall und CT), eine Leberzirrhose (Child A) diagnostiziert. Ätiologisch wurde nach Ausschluss anderer häufigerer Ursachen eine primär biliäre Zirrhose vermutet (antimitochondriale Antikörper [Anti-M2]). Auf eine Leberbiopsie wurde verzichtet. Die Patientin beklagte zusätzlich eine störende Sicca-Symptomatik. Der Schirmer-Test war eindeutig pathologisch, das ENA-Screening allerdings negativ. Die Lippenbiopsie zeigte eine Fibrose mit Sialadenitis (Focus-Score >1), also gut vereinbar mit einem Sjögren-Syndrom. Auffällig war auch eine Sklerodaktylie bei Raynaud-Phänomen seit 3 Jahren. Andere Hinweise auf eine systemische Sklerose lagen nicht vor, ausser einer kleinen Hautverkalkung am linken Ohr. Die Kapillarmikroskopie war aber eindeutig pathologisch mit starkem Verlust von Kapillaren, erweiterten Schlingen, Blutungen und Zeichen von Neoangiogenese: Es lag also ein «late scleroderma pattern» vor. Wir postulieren auch in diesem Fall die Assoziation einer primär biliären Zirrhose mit sekundärem Sjögren-Syndrom und (inkompletter) limitierter systemischer Sklerose (Reynolds-Syndrom).

Die Patientin verstarb im darauffolgenden Jahr an einer dekompensierten Leberzirrhose.

Kommentar

Autoimmunerkrankungen können sich als Organ- (z.B. Thyreoiditis Hashimoto, Uveitis, Pemphigus usw.) oder als Systemerkrankungen (z.B. Konnektivitiden und Vasculitiden) manifestieren. Nicht selten treten sie in Kombination und mit Overlap-Formen auf.

Wir stellen hier drei Fälle von primär biliärer Leberzirrhose vor, die bei genauer Beobachtung und im klinischen

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

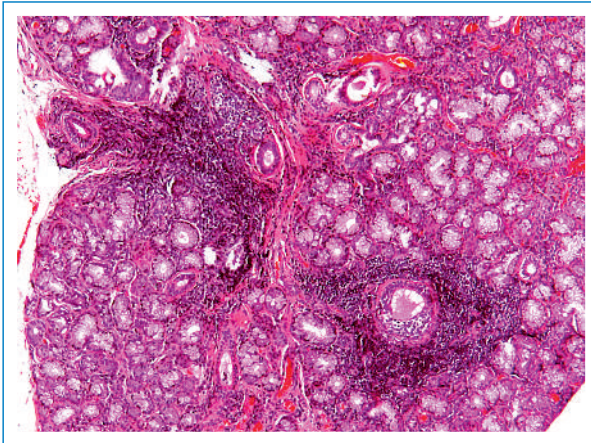


Abbildung 1
Biopsie der Speicheldrüsen am unteren Lippenrand:
typische lymphozytäre Aggregate bei Sjögren-Syndrom
(mit freundlicher Genehmigung: Prof. Dr. med. L. Mazzucchelli,
Pathologisches Institut, Locarno).

Verlauf mit einem (sekundären) Sjögren-Syndrom und vor allem mit einer Systemsklerose assoziiert waren (was das seltene Reynolds-Syndrom definiert).

Die primär biliäre Zirrhose (PBZ) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, die eine progressive Zerstörung der Epithelzellen und der kleinen biliären Ductuli mit sich bringt. In der Literatur scheint die Assoziation mit einem Sjögren-Syndrom fast die Regel zu sein; Thyreopathien und andere Autoimmunerkrankungen kommen seltener vor.

Die Kombination von PBZ und Sklerodermie wurde als Reynolds-Syndrom bezeichnet. Reynolds et al. beschrieben 1971 sechs Patienten mit PBZ und CREST-Syndrom. In der Literatur wurden bisher nur spärlich Artikel diesem aussergewöhnlichen Krankheitsbild gewidmet. Die Häufigkeit der Systemsklerose bei PBZ variiert nach diesen Studien zwischen 3 und 17%. Die meisten Patientinnen zeigten eine limitierte Form (CREST-Syndrom), wobei eine diffuse Sklerodermie mit schwerem Befall der inneren Organen sehr selten scheint.

In der Tat war die Systemsklerose auch bei unseren drei Patientinnen nicht im Vordergrund, und das klinische Bild war hauptsächlich von der PBZ oder vom sekundären Sjögren-Syndrom geprägt.

Bei PBZ-Patienten sollte daher immer nach einer Sicca-Symptomatik gefragt werden und mit einem einfachen Schirmer-Test die verminderte Tränensekretion bestätigt werden. Serologisch sollte nach Anti-SSA- und Anti-SSB-Antikörpern gesucht werden. Die Speicheldrüsenbiopsie am unteren Lippenrand scheint gerade bei diesen Patienten eine ganz besondere Rolle zu spielen. Der erfahrene Pathologe sollte gleichzeitig die typischen Veränderungen des Sjögren-Syndroms (entzündliche lymphozytäre Aggregate mit Focus-Score >1) mit Zeichen der PBZ (lymphozytäre perikanalikuläre Infiltrate mit Nekrose der exkretorischen Ductus-Epithelzellen) beobachten; zusätzlich wäre bei Systemsklerose (Reynolds-Syndrom) eine perivaskuläre und perikanalikuläre Fibrose im Vordergrund. Es wird pathogenetisch vermutet, dass gewisse Ähnlichkeiten zwischen dem Epithel der biliären Kanäle und der Speicheldrüsen

vorhanden sind. Im Verlauf einer PBZ scheint es somit möglich, dass sich der pathologische Autoimmunprozess sowohl an den Gallengängen als auch an den Speicheldrüsen abspielt, was zum häufigen sekundären Sjögren-Syndrom führt. Das Interesse, diese zusätzliche Diagnose zu stellen, ist nicht nur akademisch, sondern auch klinisch relevant. Nicht zu vergessen ist nämlich die erhöhte Inzidenz von lymphoproliferativen Erkrankungen beim Sjögren-Syndrom: Diese Patienten müssen deshalb langfristig überwacht werden.

Auf die seltene Assoziation der PBZ mit der Systemsklerose (Reynolds-Syndrom) soll den Kliniker vor allem das Raynaud-Phänomen hinweisen. Die Sklerodaktylie und die typischen Teleangiectasien oder Hautvercalcungen sind oft nur diskret vorhanden. Hilfreich kann hier ein ENA-Screen (Anti-Zentromer-Ak, Anti-Scl-70, Anti-Th/TO) sein. Die wichtigste diagnostische Untersuchung für die Frühdiagnose ist allerdings die Kapillarmikroskopie. Diese kann nämlich schon relativ früh typische pathognomonische Veränderungen zeigen, im Sinne eines «scleroderma pattern» mit Riesenschlingen, Kapillarverlust usw., die man sonst nicht bei PBZ- oder Sjögren-Patienten beobachten kann. Das besondere klinische Interesse für eine Frühdiagnose liegt vor allem in der Assoziation mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie. Reynolds-Patienten sollten somit jährlich echokardiographisch überwacht werden.

Fazit

Patienten mit primär biliärer Leberzirrhose sind nicht nur eine hepatologische, sondern eine internistisch-immunologische Herausforderung. Die Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen ist nämlich keine Ausnahme. Ein sekundäres Sjögren-Syndrom tritt sehr häufig im Verlauf einer PBZ auf, hingegen ist die Kombination mit einer Systemsklerose (Reynolds-Syndrom) eine Rarität. Drei einfache Hilfsmittel stehen dem Kliniker für eine Frühdiagnose zur Verfügung: die sorgfältige klinische Untersuchung, die Kapillarmikroskopie und die Speicheldrüsen-Biopsie. Die Suche nach zusätzlichen Systemerkrankungen bei PBZ ist nicht nur spannend, sondern klinisch und prognostisch relevant.

Korrespondenz:

Dr. med. Brenno Balestra
Chefarzt Innere Medizin
Ospedale della Beata Vergine
CH-6850 Mendrisio
[brenno.balestra\[at\]jeoc.ch](mailto:brenno.balestra[at]jeoc.ch)

Literatur

- 1 Culp K, Fleming C, Duffy J, Baldud W, Dickson E. Autoimmun associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 1982;57:365–70.
- 2 Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, Lieberman FL, Peters RL. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and teleangiectasia. *Am J Med.* 1971;50:302–12.
- 3 Powell FC, Schroeter AL, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis and the CREST-Syndrome: a report of 22 cases. *Q J Med.* 1987;237:75–82.
- 4 Launay D, Hebban M, Janin A, Hachulla E, Hatron PY, Devulder B. Primary biliary cirrhosis and systemic scleroderma (Reynolds syndrome): a propos of 8 new cases. The contribution of accessory salivary gland biopsy. *Rev Med Int.* 1998;19:393–8.
- 5 Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Reynolds syndrome – a rare combination of 2 autoimmune diseases. *Med Clin Munich.* 2002;97(1):40–3.