

## Clinical Reasoning

# Gewichtsverlust und Fieber bei einem 74-jährigen Mann

Gérard Waeber

Abteilung für Innere Medizin, CHUV, Lausanne

## Fallbeschreibung

Der 74-jährige ehemalige Pfarrer wies keine besondere Vorerkrankung auf, mit Ausnahme einer komplex-fokalen Epilepsie, die seit über 20 Jahren mit Phenytoin behandelt wurde. Innerhalb von drei Monaten verschlechterte sich sein Allgemeinzustand, es traten zwischen 37,5 und 38,5 C schwankende Fieberzustände, eine ausgeprägte Asthenie, Nachtschweiss sowie Reizhusten auf.

Die klinische Untersuchung beim Hausarzt ergab eine mukopurulente Fl ssigkeitsabsonderung im Nasen-Rachen-Raum, die an eine Sinusitis erinnert. Die übrige Untersuchung war nicht weiter aufschlussreich und der Patient wurde über einen Zeitraum von zehn Tagen mit Amoxicillin und Clavulansäure behandelt. Ungeachtet der antibiotischen Therapie beschleunigte sich die Verschlechterung des Allgemeinzustandes und es wurde ein Gewichtsverlust von etwa 7 kg innert sechs Monaten festgestellt. Der Appetit war vermindert, Nachtschweiss und der chronische Husten bestanden weiterhin.

Der Patient hatte vor mehr als 30 Jahren mit dem Rauchen aufgehört, als einziges Medikament nimmt er seit 21 Jahren Phenytoin. Die Untersuchungen ergaben eine Thrombozytopenie von 80 G/l und eine mikrozytäre Anämie von 102 g/l. Keine Leukozytose oder abnormale Verteilung der Leukozyten, die Eisenreserven waren normal. Die Werte der  GT und der alkalischen Phosphatase zeigten sich leicht erhöht, der CRP-Wert lag bei 63 mg/l (normal <8). Bei der Röntgen-Thorax-Untersuchung wurden keine Besonderheiten festgestellt.

### Frage 1

Welche Zusatzuntersuchung erscheint Ihnen am wenigsten zielführend?

- a) Wiederholte Blutkulturen
- b) Echokardiographie
- c) EEG und Gehirn-CT
- d) Thorax-Abdomen-CT
- e) Serologische Untersuchung auf Q-Fieber (*Coxiella burnetii*)

Es wurden wiederholt Blutkulturen angelegt, wobei einmal *Staphylococcus aureus* nachgewiesen wurde, allerdings ohne klinische Krankheitssymptome. Mithilfe einer transparietalen und einer anschliessenden transösophagealen Sonographie konnte die Möglichkeit einer Endokarditis mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Aufgrund des Fehlens einer besonderen Indikation wurden kein EEG und kein Gehirn-CT durchgeführt, da der Patient dank der Behandlung mit Phenytoin seit mehreren Jahren keinen neuerlichen Epilepsieanfall erlitten hatte. Ein CT-Scan des Thorax und des Abdomens zeigte einen völlig normalen Zustand der Lungen und keinerlei Infektionsherde oder bedenkliche Knötchen. Bei der Untersuchung des Abdomens wurden die Leber, die Gallenblase, die Bauchspeicheldrüse, die Nebennieren sowie die gesamten Gallenwege als unauffällig beschrieben. Laut dem Befund war die Gr sse der Milz an der oberen Grenze des Normalbereichs, ausserdem wurden entlang der retroperitonealen Gefässe einige Ganglien festgestellt, deren Zahl und Gr sse als erhöht bewertet wurden. Die serologische Untersuchung auf *Coxiella burnetii* (Q-Fieber) fiel negativ aus. Der 74-jährige Patient wies also einen signifikanten Gewichtsverlust mit wiederholten Fieberzust nden, eine Asthenie, Nachtschweiss sowie eine mit einer Thrombozytopenie einhergehende entzündungsbedingte Anämie auf.

### Frage 2

Welche Diagnosestrategien w rdien Sie vorschlagen?

- a) Durchführung eines T-Spot-TB-Tests (Elispot)
- b) Durchführung eines PET-Scans
- c) Durchführung einer Knochenmarkbiopsie
- d) Erstellung einer Immunanalyse
- e) HIV-Test

Der T-Spot-TB-Test (Elispot) fiel, ebenso wie die Immunanalyse und der HIV-Test, negativ aus. Im Rahmen einer neuerlichen Konsultation wurde eine weitere Laboranalyse erstellt, die auch die Elektrolyte, Kalzium, ASAT/ALAT und Kreatinin umfasste und deren

Messergebnisse im normalen Bereich lagen. Jedoch waren die Konzentrationen der alkalischen Phosphatase und der  $\gamma$ GT doppelt so hoch wie die Normwerte, der CRP-Wert lag bei 47 mg/l und die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei 18 mm nach der ersten Stunde. Die Hämoglobinkonzentration betrug zu diesem Zeitpunkt 135 g/l, der Leukozyten-Wert lag bei 4,2 G/l und die Blutplättchen bei 158. Es war eine leichte Lymphopenie festzustellen (0,72 G/l). Zum Nachweis eines allfälligen tiefliegenden Infektionsherdes, einer unbenutzt gebliebenen Neoplasie oder einer etwaigen Vaskulitis wurde ein PET-Scan durchgeführt. Durch die Untersuchung wurde das Vorliegen einer leichten hypermetabolischen Splenomegalie ohne anderweitige Anomalie bestätigt. Da der Patient seit mehr als 20 Jahren Phenytoin einnimmt, wurde ein möglicherweise mit dem Medikament im Zusammenhang stehendes «Pseudolymphom» in Erwägung gezogen und es wurde vorgeschlagen, die antiepileptische Therapie zu ändern. Die Behandlung wurde folglich schrittweise abgesetzt und durch die Gabe von Lamictal® unter elektroenzephalographischer Kontrolle ersetzt. Im Laufe des Absetzens, das heisst sechs Monate nach Beginn der Symptome, verschlechterte sich die Lage: Der Patient war äusserst asthenisch und subfebril, sein Zustand verschlechterte sich. Zwei Monate nach

dem Thorax-Abdomen-CT und dem PET-Scan wurde erneut ein Thorax-Abdomen-Scan durchgeführt; dieser ergab, dass im posterobasalen Segment des rechten Lungenunterlappens eine 2 cm grosse «Spiculae-artige» Läsion besteht (Abb. 1). Es lag weiterhin eine Splenomegalie (14,6 cm) vor, die übrigen Untersuchungsergebnisse waren im Normalbereich.

### Frage 3

Was würden Sie in dieser Phase unternehmen?

- Eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und allfälliger transbronchialer Biopsie
- CT-gesteuerte Feinnadelpunktion/-biopsie der Spiculae-artigen Läsion
- Probebehandlung mit einem Breitband-Antibiotikum
- Leberpunktion/-biopsie

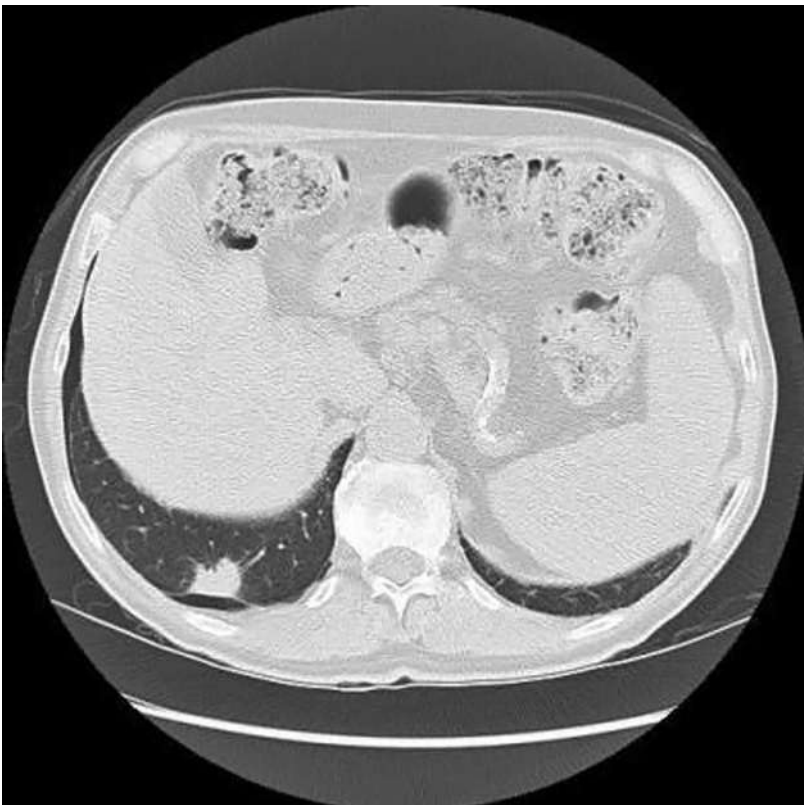
Die Kollegen aus der Pneumologie bewerteten die Spiculae-artige Läsion als sehr peripher und für eine Bronchoskopie schwer zugänglich. Es wurde die Option einer CT-gesteuerten Feinnadelpunktion/-biopsie gewählt, durch die jedoch kein Material gewonnen werden konnte, das zytodiagnostisch oder mittels Zellkultur verwertbar war (BK und gewöhnliche Kultur). Da das Vorliegen einer Infektion nicht bestätigt werden konnte, wurde keine antibiotische Therapie eingeleitet. Die Leberpunktion/-biopsie wurde aufgrund der leichten Anzeichen einer Cholestase in Erwägung gezogen, da durch eine zweimalige CT-Untersuchung und den PET-Scan jedoch keine Anomalie nachgewiesen werden konnte, wurde entschieden, dass diese wohl wenig zweckdienlich wäre.

Der weitere Verlauf war durch eine akute Niereninsuffizienz (170  $\mu$ mol/l) gekennzeichnet, für die bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens keine obstruktive Ursache festgestellt werden konnte. Das Hämogramm zeigte sich jedoch verändert mit einer Leukopenie von 2,9 G/l sowie leichten Lymphopenie, ein neuerliches Vorliegen einer mikrozytären Entzündungsanämie und einer Thrombozytopenie von 88 G/l. Der Patient war afebril, sehr asthenisch und zeigte keine weiteren pulmonalen, digestiven oder urologischen Symptome. Das Harnsediment war normal, es bestanden keine Anzeichen auf Nierenentzündung, die Harnkulturen waren steril.

### Frage 4

Was schlagen Sie in dieser Phase zur Verbesserung des Zustandes des Patienten vor?

- Probebehandlung mit Prednison®
- Knochenmarkpunktion/-biopsie
- Leberpunktion/-biopsie
- Nierenpunktion/-biopsie



**Abbildung 1:** Mithilfe von CT-Steuerung punktierte Spiculae-artige Läsion mit geringem residuellem Pneumothorax.



Abbildung 2: An der rechten Schulter sichtbare subkutane Knötchen.

Alle Optionen wurden erwogen, allerdings konnte nicht mit Sicherheit festgelegt werden, welche die beste Strategie sei. Aufgrund der akuten Niereninsuffizienz wurde eine Nierenpunktion/-biopsie durchgeführt; deren histologischer Befund zeigte das Vorliegen einer granulomatösen interstitiellen Nephritis ohne käsige Nekrose, weshalb die Diagnose einer Sarkoidose gestellt werden konnte. Die Bestimmung der Konversionsenzyme ergab Werte, die dem 2,5-Fachen der Normalwerte entsprechen, und es wurde eine Behandlung mit Prednison® in einer Dosierung von 1 mg/kg begonnen. Der Verlauf etwa drei Monate nach Beginn der Kortison-Behandlung, die etwa neun Monate nach der Diagnose durch eine Imurek®-Therapie ersetzt wurde, war günstig und ging mit einer Gewichtszunahme sowie mit dem Verschwinden aller Anomalien des Thorax, der Leber und der Nieren einher.

Zwei Jahre nach der Erstdiagnose und im Laufe der Behandlung mit Imurek® 50 mg erwähnte der Patient das plötzliche Auftreten subkutaner Knötchen an Armen und Beinen, eine ausgeprägte Asthenie sowie Gewichtsverlust (Abb. 2). Die Biopsie eines Knötchens ergab zahlreiche Epitheloidzellgranulome mit Lymphozytenkranz in der Hypodermis, die multinukleäre Riesenzellen enthielten. Infolgedessen wurde ein *Darier-Roussy-Syndrom* diagnostiziert, die Prednison-Therapie wieder aufgenommen sowie die Imurek®-Dosis erhöht. Nach einigen Behandlungswochen verschwanden die kutanen Symptome der Sarkoidose vollständig.

## Diskussion

Die klinischen Anzeichen einer Sarkoidose sind vielfältig, und Müdigkeit kann das vorherrschende Symptom sein. Die Diagnose einer Sarkoidose kann durch radiologisch eindeutig festgestellte Anomalien bestätigt werden, wenn diese mit klinischen Symptomen einhergehen, die mit der Diagnose kompatibel sind; die Bestätigung der Diagnose kann aber vor allem erfolgen, wenn bei einer Organbiopsie nicht verkäsende Granulome festgestellt werden. Die Biopsie bleibt die Schlüsseluntersuchung zur Bestätigung der Diagnose. Eine Reaktion auf die Immunsuppression ohne histologischen Nachweis ermöglicht nicht die Diagnose einer Sarkoidose. Die Bestimmung der Aktivität des Konversionsenzym ist relativ unempfindlich, unspezifisch und klinisch nicht besonders hilfreich. Ist keine spezifische pulmonale Störung vorhanden, wurde zur Identifizierung der Organe, die einer Biopsie unterzogen werden können, ein PET-Scan als nützlich beschrieben. Am bedrohlichsten und in der klinischen Praxis häufig unterschätzt sind kardiologische und neurologische Störungen, die mit einer Sarkoidose zusammenhängen. Eine Kardio-MRT kann indiziert sein, um allfällige Kardiopathien, die besonders mit dem Risiko schwerer Rhythmusstörungen verbunden sind, nachzuweisen.

Die Abklärung einer Sarkoidose darf nicht nur eine klinische Untersuchung und eine sorgfältig erstellte Anamnese umfassen, sondern muss auch eine Lungenuntersuchung, insbesondere eine Analyse der Lungenfunktion, ein EKG und eine Überprüfung der Augenfunktion einschliessen. Es kann eine Hyperkalzämie vorliegen, die auf die Hydroxylierung von Vitamin D zurückzuführen ist, die ihrerseits mit den granulomatösen Läsionen einhergeht. Die Behandlung erfolgt gewöhnlich mit Prednison® und, je nach systemischer Erkrankung, mit Antimalariamitteln, Methotrexat®, Azathioprin, Thalidomid sowie seltener mit Ciclosporin, Infliximab und Cyclophosphamid. Die Differentialdiagnose ist breit, besonders im Hinblick auf bakterielle Infektionen (Tuberkulose, atypische Mykobakterien), Mykosen (etwa Histoplasmose oder Kokzidiomykose), Brucellose, Tularämie, Leishmaniose oder gar Syphilis. Unter den nichtinfektiösen Erkrankungen sind Pneumopathien zu nennen, die allergischen Ursprungs sind, durch Talkum verursacht, oder mit Medikamenten (etwa Amiodaron oder Methotrexat®) im Zusammenhang stehen. Im vorliegenden Fall umfasst die Differentialdiagnose ausserdem ein möglicherweise bestehendes Lymphom und es kann, da keine immunologischen Marker vorhanden sind, die Diagnose einer Wegener-

---

Korrespondenz:  
Prof. Gérard Waeber  
Service de Médecine Interne  
CHUV  
CH-1011 Lausanne  
gerard.waerber[at]chuv.ch

Granulomatose, eines Churg-Strauss-Syndroms oder einer primär biliären Zirrhose mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Das Fehlen einer Verdauungsstörung spricht gegen das Vorliegen einer entzündlichen Darmerkrankung wie etwa Morbus Crohn. Eine weitere Differentialdiagnose, die bei diesem Patienten in Frage gekommen wäre, betrifft die langfristige Behandlung mit Phenytoin: Dieses kann für interstitielle Pneumonien, für Krankheitsbilder, die mit kryptogenen organisierenden Pneumonien (COP) kompatibel sind, für lymphozytäre Pneumonien oder gar Pleuraerguss verantwortlich sein. Derartige Krankheitsbilder eines «Pseudolymphoms» mit Polyadenopathie, Fieberzuständen und Gewichtsverlust wurden im Rahmen einer Langzeitbehandlung mit Phenytoin beschrieben.

Es wurde darauf hingewiesen, dass 5% der an systemischer Sarkoidose leidenden Patienten eine kardiologische Störung aufweisen und dass wahrscheinlich mehr als die Hälfte der mit Sarkoidose im Zusammenhang stehenden plötzlichen Todesfälle auf solche Herzkrankungen zurückzuführen ist. In über 25% der Fälle verursacht die Sarkoidose kutane Störungen wie Lupus pernio, Erythema nodosum oder Hautknötchen, dies traf bei unserem Patienten indes nicht zu. Eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage kann bei der Diagnose nützlich sein, wenn eine Lymphozytose und ein CD4/CD8-Quotient von über 3,5 auf eine Sarkoidose oder möglicherweise eine allergische Pneumonie oder gar auf Tuberkulose hinweisen.

#### Danksagung

An den vielfältigen Gesprächen über die Strategien zur Diagnose und Behandlung des beschriebenen Patienten haben die Professoren M. Duchosal, B. Vogt, M. Gilliet, J.-D. Aubert sowie Dr. N. Ketterer teilgenommen. Hiermit sei ihnen herzlich für ihren Beitrag gedankt.

#### Finanzierung/Interessenkonflikte

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

---

#### Antworten

Frage 1: c. Frage 2: a, b, d, e. Frage 3: b. Frage 4: d.