

Rasche Verschlechterung des Allgemeinzustands

Unklarer Entzündungszustand mit Pseudomeningismus

Ilona Traber^a, Enrique Sanchez^b, Danny Anthony^a, Reinhard Imoberdorf^a

^a Klinik für Innere Medizin, Departement Medizin, Kantonsspital Winterthur

^b Klinik für Rheumatologie und muskuloskeletale Rehabilitation, Departement Medizin, Kantonsspital Winterthur

Fallbericht

Anamnese und Klinik

Ein 80-jähriger Mann wies sich selbst notfallmässig wegen immobilisierender Rücken- und Gelenkschmerzen ein. Die Ehefrau berichtete, dass die Schmerzen seit drei Tagen progredient seien und ihr Ehemann sich deshalb zuletzt nicht mehr aus dem Bett bewegt habe. Die Verschlechterung des Allgemeinzustandes (AZ) habe schon zwei Wochen zuvor begonnen, wobei sich der Ehemann zunehmend müder, irgendwie schlechter und immer weniger mobil gezeigt habe. Die Ehefrau befürchtete ursächlich eine Lebensmittelvergiftung.

Bei uns präsentierte sich der Patient in einem schmerzbedingt reduzierten Allgemeinzustand und mit einer ausgesprochenen Fatigue. Er war wach, zeitlich unscharf, örtlich und autopsychisch vollständig orientiert. Unter hypertonen Blutdruckwerten (145/98 mm Hg) zeigten sich kardiopulmonal stabile Überwachungswerte, die Körpertemperatur betrug 36,4 °C. Der Status zeigte eine epigastrische Druck- sowie eine Klopfdolenz über der linken Nierenloge und im Bereich der lumbalen Wirbelsäule. Das Knie und die Schulter linksseitig sowie beide Ellbogengelenke und die Halswirbelsäule erwiesen sich als bewegungsabhängig schmerzhaft, zudem fand sich ein mässiger Rigor der Extremitäten linksbetont. Das linke Knie wies klinisch einen Gelenkerguss auf bei fehlendem traumatischem Ereignis. Eine B-Symptomatik war nicht zu eruieren, ein Alkoholabusus sowie Benzodiazepin-, Drogen- oder Nikotinkonsum wurden verneint. Zur aktuellen Medikation des Patienten gehörten Insulin, Metformin, Spironolacton, Bisoprolol, Simvastatin, Clopidogrel und Acenocoumarol (Sintrom®).

Diagnostik und Verlauf

Im Notfalllabor zeigte sich eine systemische Entzündungsaktivität mit stark erhöhten Entzündungsparametern (Leukozyten $14,45 \times 10^9/l$ und CRP 286 mg/l). In der Annahme eines zugrundeliegenden Infektes wurden eine Abdomensonographie, ein Thorax-Röntgen

und eine Urinuntersuchung (Urinstatus und -kultur) durchgeführt, die keine richtungsweisenden Befunde zeigten. Weiter wurden innerhalb von 24 Stunden wiederholt Blutkulturen abgenommen, insbesondere auch als der Patient am zweiten Hospitalisationstag bis 38,2 °C auffieberte. Bei hämodynamisch und kardiopulmonal stabiler Situation wurden weiterhin keine Antibiotika eingesetzt. Ab dem dritten Tag verschlechterte sich der AZ des Patienten zusehend. Es zeigten sich Zeichen eines präseptischen Bildes (Puls 117/min, BD 115/75 mm Hg bei Initialwerten um 138/85 mm Hg) mit Entwicklung eines somnolenten bis soporösen Zustandes und mit exorbitantem Anstieg des CRP auf 513 mg/l. Bei bekannter Allergie gegen Röntgenkontrastmittel veranlassten wir eine native Schädel-Computertomographie, in der keine intrakranielle Hämorrhagie, kein ischämischer Infarkt und auch kein Abszess oder Infektfokus nachgewiesen werden konnte. Der wegen Meningismus gewonnene Liquor war vollständig normal. Die weitere bakteriologische Liquoraufarbeitung blieb negativ, insbesondere waren keine Krankheitserreger nachzuweisen. Auffallend persistierten die massiven Arthralgien, der Rigor und die Nackenschmerzen. Mittels Ultraschalluntersuchung der Gelenke konnte eine Polysynovitis, zum Teil stark exsudativ, mit Ergussbildung (linkes Knie, Ellbogen- und Handgelenk) nachgewiesen werden. Nebenbefundlich fand sich eine ältere Rotatorenmanschettenruptur am linken Schultergelenk. Der Erguss im Kniegelenk wurde punktiert. Dieses Punktat war vom Aspekt her trübe, jedoch nicht eitrig und wies sowohl in der mikroskopischen als auch bakteriologisch-kulturellen Untersuchung keine Bakterien auf. Allerdings fanden sich einzelne intrazelluläre (in den Makrophagen/Neutrophilen) Pyrophosphatkristalle als indirektes Zeichen der Inflammation. Ebenso fanden sich in den diversen Blutkulturen keine Hinweise für eine Bakteriämie. Die Rheumafaktoren waren normwertig. In den CT-Bildern des Schädels waren auf einzelnen am kraniozervikalen Übergang mit angeschnittenen Sequenzen (axiale Schnitte) Kalzifikationen dorsal des Dens axis ersichtlich (Abb. 1).

Beurteilung und Therapie

Zusammen mit der Klinik und den Laborbefunden gelten diese Kalzifikationen im Bereich der atlantodentalen Bänder als pathognomonische Zeichen einer systemischen Form der Kalziumpyrophosphatdihydrat-(CPPD-)Kristallarthropathie bzw. -Depositions-

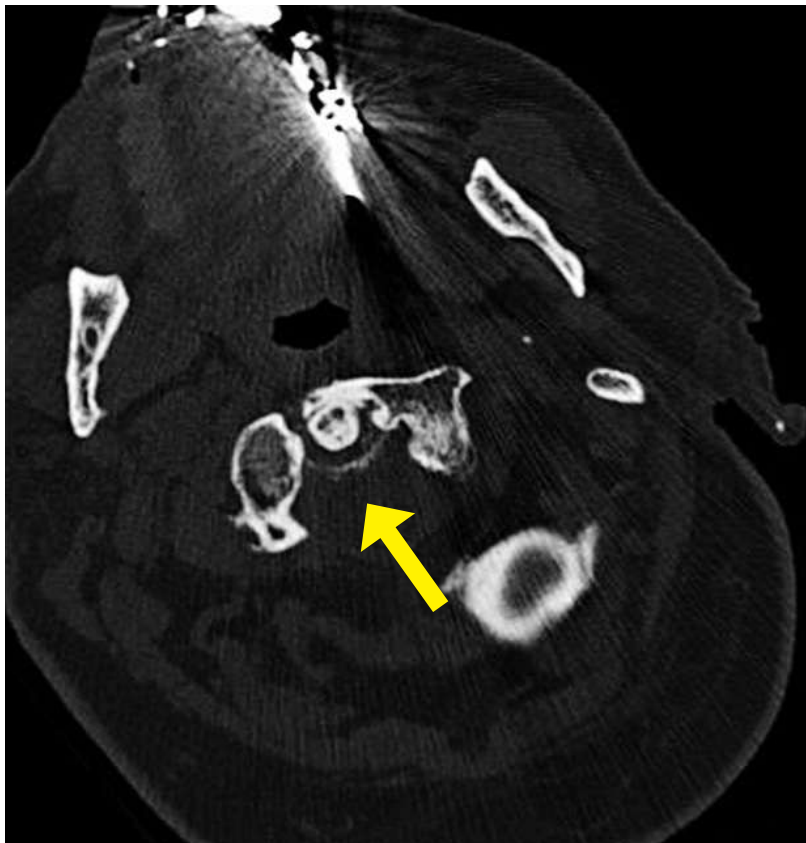


Abbildung 1: CT-Schädel mit kraniozervikalem Übergang: Schädelbasis axial im Knochenfenster mit sichtbarer Verkalkung des Lig. transversum atlantis («crowned dens syndrome», gelber Pfeil).

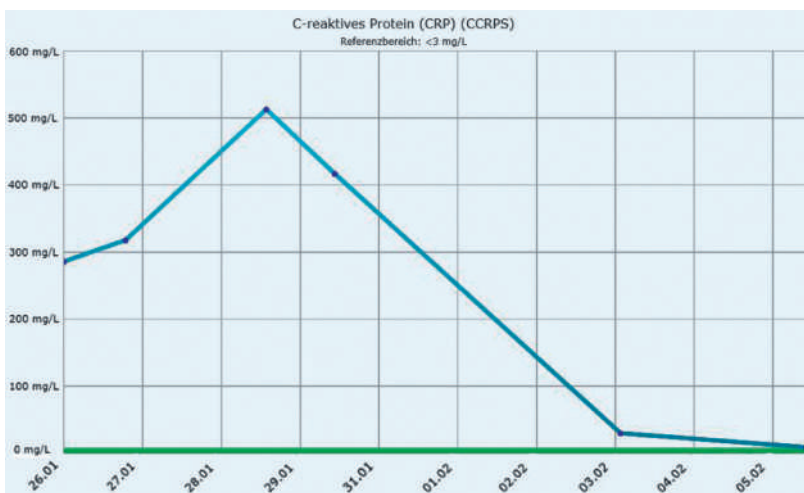


Abbildung 2: Steroidtherapie ab 30.1.2015: CRP-Verlauf vor und während der Therapie.

erkrankung. Wir konnten in diesem speziellen Fall vom Vorliegen einer pseudomeningitischen Form der CPPD ausgehen, im angelsächsischen Sprachraum als «crowned dens syndrome» bezeichnet.

Wir starteten mit einer peroralen Steroidtherapie in einer Dosierung von 40 mg/Tag und konnten diese bei sehr gutem und raschem Ansprechen (Abb. 2), mit Regredienz der Arthralgien und insbesondere der Nacken-/Schultergürtelschmerzen, sukzessive in der Dosierung reduzieren. Fünf Tage nach Start der Kortisontherapie war der Patient selbständig zimmermobil. Die anderen initial angegebenen Beschwerden des Patienten verschwanden im Verlauf der Hospitalisation vollständig, und er konnte weitere fünf Tage später in deutlich gebesserem Zustand in eine Rehabilitationsklinik entlassen werden.

Diskussion

Bei der Kalziumpyrophosphatdihydrat-(CPPD-)Kristallarthropathie/Pseudogicht handelt es sich um die von Bouvet et al. 1985 erstmalig als «crowned dens syndrome» beschriebene Krankheitsentität [2]. Dieser Name ist deskriptiv bezeichnend für die bildgebend nachzuweisenden pathognomonischen Kalzifikationen atlantodental, die vom CT-Bild her betrachtet (am schönsten in den koronaren oder sagittalen Schnitten ersichtlich) eine Krone um die Densspitze suggerieren. Das «Syndrom des gekrönten Dens» ist eine seltene Manifestationsform innerhalb des breiten Spektrums an Beschwerdebildern, die die CPPD-Kristallarthropathie produzieren kann. Am Kantonsspital Winterthur sehen wir insgesamt zwei bis drei Fälle einer pseudomeningitischen Form der CPPD-Kristallarthropathie pro Jahr. Die CPPD-Kristallarthropathie ist die chronische Form der Pyrophosphatablagerungskrankheit, die akute Form wird als Pseudogicht bezeichnet. Verursacht werden diese Erkrankungen durch die Ablagerung von CPPD-Kristallen in den Gelenken (hyaliner Gelenknorpel, Menisken und anderer Faserknorpel sowie in den Synovialmembranen). Die Ablagerungen können jedoch auch extraartikulär in Sehnen, Ligamenten, fibrösen Gelenkkapseln und Bandscheiben vorkommen. Die Prävalenz ist häufig alters-, jedoch nicht geschlechtsspezifisch; bei 6% der Bevölkerung zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr ist eine Pyrophosphatablagerungskrankheit nachweisbar, und 30–60% der über 90-jährigen Personen erkranken manifest daran. Eine Erkrankung mit Auftreten von CPPD-Arthritiden vor dem 40. Lebensjahr ist selten [4].

Ätiopathogenetisch ist anzumerken, dass die Pyrophosphatablagerungskrankheit keine systemische, sondern eine intra- und periartikuläre Krankheit ist. Es wird

eine Chondrozytendysfunktion vermutet. Das Kalziumpyrophosphat wird kontinuierlich vom Enzym Nukleosid-Triphosphat-Pyrophosphohydrolase (NTPP), das sich in der Zellmembran der Chondrozyten und Osteoblasten befindet, gebildet. Ein erhöhter Pyrophosphatspiegel kann entweder durch eine NTPP-Überfunktion oder einen Mangel an alkalischer Pyrophosphatase (Pyrophosphatase mit Co-Faktor Magnesium, welches das Pyrophosphat deaktiviert) verursacht sein. Die Aktivität der Pyrophosphatase wird durch Magnesium erhöht und durch Kalzium-, Eisen- oder Kupferionen vermindert. So wird postuliert, dass die sekundären Ursachen für eine Pyrophosphatablagerungskrankheit eine Hypomagnesiämie, Hypothyreose, Hypophosphatasie (verminderte alkalische Phosphatase), Hämochromatose, ein Hyperparathyreoidismus oder Morbus Wilson sein können [3–5]. Vorbestehende Arthrosen, eine Gicht oder Traumata (z.B. Meniskusläsionen) können CPPD-Arthritisschübe begünstigen [4, 5]. Viel häufiger als sekundär treten die Ablagerungserkrankungen jedoch primär (idiopathisch) im Verlauf des allgemeinen Alterungsprozesses auf.

Die Pyrophosphatablagerungserkrankung ist durch die Existenz und die typische Lokalisation von röntgendichten Kristalldepots charakterisiert

Betreffend das «crowned dens» können die CPPD-Ablagerungen im Bereich der Ligg. transversum atlantis et alaria eine lokal ausgeprägte spinale und peridurale Entzündung triggern, die nebst heftigen lokoregionären Schmerzen auch ein polymyalgisches Schmerzbild des Nacken-Schultergürtels hervorrufen kann, begleitet von einer Morgensteifigkeit und nicht selten von Fieber bis teilweise über 39 °C. Ausserdem kann eine Mono- oder Oligoarthritis auftreten. Am häufigsten ist dabei das Knie betroffen, gefolgt vom Handgelenk und der Hüfte [4]. Differentialdiagnostisch muss die akute infektiöse bakterielle Arthritis ausgeschlossen werden. Beim alten Patienten kann die Halswirbelsäule betroffen sein, so dass sich das Bild eines Pseudomeningismus präsentieren kann. Kennzeichnend hierbei ist, dass die HWS-Flexion noch am besten erhalten ist bei gleichzeitig schmerzhafter Einschränkung der Rotationsbewegungen (sowohl aktiv als auch passiv). Der echte Meningismus hingegen ist durch eine ausgeprägte Steifigkeit mit Unmöglichkeit der HWS-Flexion und erhaltener HWS-Rotation gekennzeichnet. Zur Mono- oder Oligoarthritis kommt es, wenn CPPD-Kristalle durch Mikrotraumen oder Infekte aus dem Knorpel in die Gelenkhöhle freigesetzt werden, wo sie von neutrophilen Granulozyten und Synoviozyten pha-

gozytiert werden und damit die ganze Entzündungskaskade unterhalten (Freisetzung von Zytokinen und Proteasen) [5].

Die Diagnose wird klinisch und laboranalytisch mit dem Nachweis von intrazellulären Kalziumpyrophosphatkristallen in der Gelenkflüssigkeit gestellt sowie radiologisch gesichert.

Bei der Gelenkpunktion muss eine mikroskopische Beurteilung (Gram-Färbung) und Kulturuntersuchung angeordnet werden, um eine septische Arthritis auszuschliessen. Die entscheidende Diagnostik ist der Nachweis der intrazellulären Kalziumpyrophosphatkristalle (phagozytierte CPPD-Kristalle).

Die Pyrophosphatablagerungserkrankung ist durch die Existenz und die typische Lokalisation von röntgendichten Kristalldepots charakterisiert (radiologische Bezeichnung als Chondrokalzinose). Man findet die Verkalkungen in den Menisci, im Discus articularis carpi, blättereigartig im Anulus fibrosus der Bandscheiben, als Doppelkontur im Bereich des hyalinen Knorpels, im Knorpel der Symphyse oder punktförmig in der Synovialis.

Für eine sichere Diagnose werden typische radiologische Veränderungen in mindestens zwei Gelenken gefordert [4]. Die Pseudogicht mit axialer Wirbelsäulenbeteiligung zeigt einen positiven computertomographischen Nachweis einer Verkalkung der Ligg. transversum atlantis und/oder alaria, die sich wie eine Krone um den Dens axis legt (Abb. 1). Bei Pseudomeningismus empfiehlt sich daher eine Computertomographie des Schädels mit Darstellung des kraniozervikalen Übergangs.

Die Routinelaboruntersuchung hilft bei der Diagnose der idiopathischen Pyrophosphatablagerungserkrankung nicht, jedoch kann sie bei der sekundären Form nützlich sein. In den akut-entzündlichen Schüben sind die Blutsenkungsgeschwindigkeit beschleunigt und der CRP-Wert erhöht, die Leukozyten können leichtgradig erhöht bis normwertig sein. Speziallaboruntersuchungen wie zum Beispiel Rheumafaktoren oder diverse Antikörper sind für die Diagnosesicherung nicht nötig [4]. Therapeutisch stehen die sehr wirksamen NSAR zur Verfügung. Da sich die CPPD-Kristallarthritis überwiegend im höheren Alter manifestiert und die NSAR bei über 65-Jährigen nicht gerne eingesetzt werden, können als Alternative systemisch Steroide verabreicht werden. Abschwellende Massnahmen (Ruhigstellung, Hochlagerung, Kühlung) sowie Paracetamol oder Opiate können zur Analgesie verordnet werden (je nach Komorbiditäten). Bei intraartikulärer Steroidinfiltration klingen die Pseudogichtattacken sehr schnell ab. Analgetisch können allenfalls wiederholt therapeutische Gelenkpunktionen als alleinige Massnahme zur nach-

haltigen Schmerzlinderung und Entzündungskontrolle nötig sein. Bei protrahiertem Verlauf und insbesondere bei einem eitrigen, septischen Gelenk muss die Durchführung einer arthroskopischen Gelenklavage diskutiert werden [5].

Beim «crowned dens syndrome» ist eine mittelhoch dosierte perorale Steroidverabreichung, beginnend mit 40–50 mg Prednisonäquivalent pro Tag für fünf bis sieben Tage und danach in absteigender Dosierung die Therapie der Wahl. Eine frappante, rasche Reduktion der Beschwerden ist typisch.

Verdankung

Herzlichen Dank an die Radiologie des KSW für die Zurverfügungstellung des CT-Bildes.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Aouba A et al. (2004) Crowned dens syndrome misdiagnosed as polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, meningitis or spondylitis: an analysis of eight cases. In: *Rheumatology (Oxford)* 43:1508–12
- 2 Bouvet JP et al. (1985) Acute neck pain due to calcifications surrounding the odontoid process: the crowned dens syndrome. In: *Arthritis Rheum* 28:1417–20
- 3 Knier B et al. (2012) Crowned-Dens-Syndrom. In: *Der Nervenarzt* 10:1308–11
- 4 Villiger P M, Seitz M (2006) *Rheumatologie in Kürze, Klinisches Basiswissen für die Praxis. 2., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage.* Thieme, Stuttgart, S. 49–54
- 5 Weber U (2002) Kalziumpyrophosphat-Kristallarthropathie. In: *Schweiz Med Forum* 39:914–21
- 6 Zhang W et al. (2011) EULAR recommendation for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. In: *Ann Rheum Dis* 70:571–5

Schlussfolgerungen für die Praxis

- Folgende Konstellation sollte zu einem Schädel-CT mit Einschluss des kraniozervikalen Übergangs und einer Punktion des führenden Gelenkes führen:
 - fortgeschrittenes Alter
 - Nackenschmerzen
 - Subfebrilität bis Febrilität
 - eingeschränkte HWS-Beweglichkeit (gilt insbesondere für die Rotation)
 - schmerzhaft betroffene Gelenke (v.a. Knie, Handgelenk und/oder Hüfte)
 - erhöhte Entzündungsparameter.
- Für die Diagnose eines «crowned dens syndrome» sind eine Verkalkung dorsal des Dens axis sowie intrazelluläre Pyrophosphatkristalle im Gelenkspunkt wegweisend und praktisch pathognomonisch. Die Diagnose wird also klinisch, radiologisch und laboranalytisch gestellt [3].
- Mittels Lumbalpunktion sollte zeitnah unbedingt eine bakterielle Meningitis ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, danach rasch mit der empirischen Therapie mit Antibiotika und Virostatika anzufangen.
- Fieber ist kein verlässlicher Wegweiser für ein bakterielles/abakterielles Geschehen. Unser Patient war nur einmal leicht febril. Zur selben Zeit befand sich ein Patient etwa gleichen Alters auf der Station mit ähnlicher Dynamik der Körpertemperatur, bei welchem allerdings eine Staphylokokken-Sepsis diagnostiziert wurde.
- Das «crowned dens syndrome» ist eine seltene Differentialdiagnose zu akut aufgetretenen Na-

ckenschmerzen und letztlich eine Ausschlussdiagnose. Es muss neben einer bakteriellen Meningitis und Herpesenzephalitis auch an eine Polymyalgia rheumatica, Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis Horton) oder zervikale Spondylodiszitis/Spondylitis gedacht werden [1].

- Die Therapie des «crowned dens syndrome» ist dieselbe wie im akuten Gichtschub: NSAR und gegebenenfalls weitere Analgesie. Aufgrund des meist fortgeschrittenen Alters der Patienten sind Steroide eine valable Alternative zu den NSAR.
- Die CPPD-Kristallarthropathie kann durch extrinsische Faktoren kaum beeinflusst werden, sie ist vor allem nicht nahrungsmittelabhängig. Prophylaktisch kann Magnesium (10–20 mmol täglich über längere Zeit je nach Verträglichkeit, Magnesium kann Diarrhoe induzieren) eingesetzt werden. Verschiedene Studien zeigen eine hierdurch verminderte Anfallsrate für weitere CPPD-Arthritisschübe. Häufig bleibt es bei einem einzigen Entzündungsschub. Ein Teil der Patienten zeigt aber rezidivierende Schübe im Verlauf von Monaten bis Jahren. Bei grossem Leidensdruck und bei polyartikulär heftiger und häufiger Entzündung muss von Fall zu Fall entschieden werden, ob eine antientzündliche, immunsuppressive Basistherapie, analog der Therapie bei Rheumatoider Arthritis, begonnen werden sollte. Vorzugsweise wird dabei Methotrexat (MTX) eingesetzt. Die Datenlage hierzu ist allerdings dürftig, weshalb der MTX-Einsatz zur Prophylaxe der Entzündungsschübe kontrovers diskutiert wird [6].

Korrespondenz:
Dr. med. Ilona Traber
Assistenzärztin
Innere Medizin
Departement Medizin
Brauerstrasse 15, Postfach 834
CH-8401 Winterthur
ilona.traber[at]ksw.ch