Violette Läsionen mehrerer Zehen

74-jähriger Patient mit Fussschmerzen

Asteria Nikolopoulou, Julien Castioni, Claudio Sartori

Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne

Der 74-jährige Patient wird aufgrund von seit vier Tagen bestehenden Fussschmerzen in unserer Notaufnahme vorstellig. Er ist uns bereits aufgrund seiner Vorgeschichte mit ischämischer Herzkrankheit (schwere systolische Dysfunktion mit Ejektionsfraktion von 30%), Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern ohne Antikoagulation), arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie Tabakkonsum von 60 Pack-years mit Abstinenz seit zehn Jahren bekannt. Als Standardmedikation nimmt er Aspirin®, Clopidogrel, Atorvastatin, Perindopril, Metoprolol und Eplerenon.

Die Schmerzen an der Plantarseite der Zehen sind konstanter Natur. Ferner berichtet der Patient, an Asthenie mit einem Gewichtsverlust von 5 kg innerhalb eines Jahres zu leiden.

Bei der klinischen Untersuchung sind violette, schmerzhafte Läsionen an mehreren Zehen des rechten Fusses (Abb. 1) sowie am grossen Zeh des linken Fusses festzustellen. Die Fusspulse der A. tibialis posterior, A. poplitea und der A. femoralis sind beidseitig tastbar. Die kapilläre Reperfusionszeit beträgt unter 2 Sekunden. Der restliche Status (dermatologisch, kardiovaskulär, respiratorisch, gastrointestinal, neurologisch) ist unauffällig.

Die Laboruntersuchung ergibt einen Hämoglobinwert von 134 g/l, Leukozyten von 8,5 G/l (Eosinophile: 10%, bzw. 0,62 G/l) sowie Thrombozyten von 350 G/l. Die Nierenfunktion ist gestört (Kreatininwert von 139 µmol/l im Vergleich zu 62 µmol/l im Jahr 2014).

1) Welches diagnostische Verfahren sollte als nächstes durchgeführt werden?

a) MRT der Lendenwirbelsäule
b) Immunologische Untersuchung
c) Anlage von Blutkulturen und Echokardiographie
d) Vertiefung der Anamnese
e) Arteriographie der unteren Extremitäten

Die beobachteten Läsionen sind typisch für eine Livedo reticularis (violett, druckschmerzhaft, Rand nicht erhaben). Die Hautläsionen sind nicht durch eine neurologisch bedingte Pathologie zu erklären (Lumbalkanalstenose, Diskusprolaps oder Spondylodiszitis), aufgrund deren ein MRT der LWS erforderlich gewesen wäre.

Bei fehlender Alternativdiagnose ist aufgrund der Asthenie und des Gewichtsverlust, assoziiert mit einer Livedo reticularis, an eine immunologische Ätiologie zu denken. Eine infektiöse Endokarditis mit septischer Embolie ist möglich, jedoch aufgrund der Abwesenheit von Fieber, Herzgeräuschen bzw. der für eine Endokarditis typischen Läsionen (schmerzhafte Oslerknötchen, hämorrhagische nicht-schmerzhafte palmo-plantare Janeway-Läsionen, subungeale Splinter-Hämorrhagien) nicht wahrscheinlich.

Aufgrund des nicht mit Antikoagulanzien behandelten Vorhofflimmerns könnte eine thromboembolische Ursache in Frage kommen; die diffuse und distale Lokalisation der Läsionen, die tastbaren peripheren Pulse und die Assoziation mit systemischen Symptomen sind dafür jedoch untypisch.

Bei unserem Patienten empfiehlt sich demnach eine vertiefende Anamnese in Bezug auf die Indikation für die duale Thrombozytenaggregationshemmung. Dabei kommt zum Vorschein, dass vor zwei Monaten eine Implantation von zwei medikamentenfreisetzenden Stents in die Arteria interventricularis anterior erfolgt war. Der Patient gibt an, nach dem Eingriff an krampfartigen Schmerzen in beiden Waden mit Claudicatio intermittens (Fontaine-Stadium IIa, 250 m) gelitten zu haben. Daraufhin war mittels Doppler eine signifikante periphere Arteriopathie der unteren Extremitäten ausgeschlossen worden.

Vor diesem Hintergrund wäre eine Arteriographie der unteren Extremitäten in diesem Stadium nicht sinnvoll. Des Weiteren bestünde das Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Verwendung von Kontrastmittel.

2) Welche Diagnose trifft am ehesten zu?

a) Kryoglobulinämie
b) Endokarditis
c) Vaskulitis
d) Antiphospholipid-Syndrom
e) Cholesterinembolie-Syndrom

Alle diese Möglichkeiten müssen in Betracht gezogen werden.

Eine transthorakale Echokardiographie liefert weder Hinweise auf einen intrakardialen Thrombus noch auf ein Aneurysma oder eine Herzklappenvegetation.

Abbildung 1: Die Läsionen des Patienten.

Die Ergebnisse der immunologischen Untersuchung (ANA, ANCA, Lupus-Antikoagulans, Anti-β-2-Glykoprotein, Antikardiolipin-Antikörper, Rheumafaktor) sind bis auf die Komplementfaktoren C3 und C4 (unterer Normbereich) negativ. Blutgerinnung und Hepatitistests sind unauffällig.

Die Anamnese, in der die kardiovaskulären Risikofaktoren bestätigt werden, sowie eine aktuelle Koronarangiographie deuten in Zusammenhang mit der Livedo reticularis und den Entzündungszeichen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Cholesterinembolie-Syndrom hin. Für diese Diagnose sprechen die Eosinophilie, Hypokomplementämie und erstmalig aufgetretene Niereninsuffizienz.

3) Welche Untersuchung erscheint Ihnen in diesem Stadium am sinnvollsten?

a) Nierenpunktion/-biopsie
b) Hautpunktion/-biopsie
c) Untersuchung des Augenhintergrundes
d) Angio-CT Thorax/Abdomen

Obgleich ein histologischer Nachweis (Nieren-/Hautpunktion bzw. -biopsie) der Goldstandard für eine gesicherte Diagnose des Cholesterinembolie-Syndroms ist (der Nachweis von Cholesterinkristallen wäre pathognomonisch), erfordert dieser einen invasiven Eingriff. Angesichts der durch die zugrundeliegende Ischämie bedingten schlechten Wundheilung wird dieser jedoch selten vorgenommen. Des Weiteren hat unser Patient aufgrund der dualen Thrombozytenaggregationshemmung ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Bei einer Untersuchung des Augenhintergrundes können Hollenhorst-Plaques festgestellt werden. Diese gelten zwar als Zeichen für eine Cholesterinembolie, ermöglichen jedoch nicht, den Zeitpunkt festzustellen, an dem die Läsionen entstanden sind (da diese unter Umständen auch noch nach einem Jahr bestehen). Zudem ist beim Fehlen der Plaques eine Cholesterinembolie nicht auszuschliessen.

Da die Emboli am häufigsten an der Aorta entstehen, sind ein Angio-CT oder eine transösophageale Echokardiographie bei diesem Patienten am sinnvollsten, um arteriosklerotische Plaques nachzuweisen, zu charakterisieren und zu quantifizieren (prognostischer Faktor für ein Rezidiv) [1].

4) Was könnte man bezüglich der Niereninsuffizienz bei der Urinsedimentuntersuchung feststellen?

a) Normales Urinsediment
b) Sterile Leukozyturie
c) Glomeruläre Hämaturie
d) Myoglobulinurie

Bei über der Hälfte der Patienten mit Cholesterinembolie-Syndrom ist eine akute Niereninsuffizienz nachweisbar [2]. Die Prognose und Ausprägung Letzterer sind unabhängig voneinander und sehr variabel. Die Spanne reicht von einer spontanen Ausheilung bis hin zu einer terminalen Niereninsuffizienz (30% der Patienten benötigen nach zwei Jahren eine Dialyse).

In manchen Fällen ist das Urinsediment normal, weist jedoch häufig eine mitunter starke Proteinurie sowie eine sterile Leukozyturie auf. Letztere kann mit einer im Allgemeinen transitorischen, nicht pathognomonischen Eosinophilurie in Zusammenhang stehen.

Eine glomeruläre Hämaturie ist nur bei einer Begleitvaskulitis zu beobachten.

Eine Myoglobulinurie ist nur bei einem schweren embolischen Ereignis mit assoziierter Rhabdomyolyse zu beobachten.

Bei unserem Patienten ist das Urinsediment normal und eine Hämaturie und Leukozyturie nicht nachweisbar.

5) Was würden Sie dem Patienten bei Verdacht auf ein Cholesterinembolie-Syndrom vorschlagen?

a) Beginn einer Antikoagulationsbehandlung
b) Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmer
c) Beginn einer Kortikosteroidbehandlung mit oder ohne Prostaglandinanalogon
d) Engmaschige Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren

Es ist nicht erwiesen, dass eine Antikoagulationsbehandlung ein Cholesterinembolie-Rezidiv verhindert. Sie könnte im Gegenteil, auch wenn ein Kausalzusammenhang bisher nicht erwiesen ist, eine Blutung oder Ruptur arteriosklerotischer Plaques mit sekundärer

Tabelle 1: Übersichtstabelle der diagnostischen Hinweise auf ein Cholesterinembolie-Syndrom.

Typische Anamnese	Herzkatheter, Angiographie, Gefässoperationen oder kürzliches Abdominaltrauma
Klinische Präsentation	Livedo reticularis, Zyanose der Extremitäten mit tastbaren Pulsen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Sehstörungen, Augenschmerzen
Laboruntersuchungen	Eosinophilie, BSG und CRP erhöht, Komplementfaktoren C3 und C4 erniedrigt, Kreatinin erhöht
Paraklinische Untersuchungen	CT, MRT, transösophageale Echokardiographie zur Suche nach arteriosklerotischen Plaques Untersuchung des Augenhintergrundes zur Suche nach Hollenhorst-Plaques
Histologische Untersuchungen	Hautbiopsie, Nierenbiopsie

Embolisation begünstigen. In der täglichen Praxis wird eine Fortsetzung oder der Beginn einer Antikoagulation, ausser bei zwingender Indikation, nicht empfohlen.

Es gibt keine direkte Evidenz dafür, dass eine einfache oder duale Thrombozytenaggregationshemmung eine erneute Cholesterinembolie verhindern könnte. Beim Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren oder, wie bei unserem Patienten, der Implantation zweier medikamentenfreisetzender Stents vor weniger als sechs Monaten ist eine solche Behandlung jedoch in Betracht zu ziehen.

In sehr schweren Fällen konnte die Nierenfunktion bei bestimmten Patienten durch eine gering dosierte Kortikosteroidbehandlung gebessert werden [3]. In anderen Fällen hat eine Behandlung mit einem Prostaglandinanalogon (Ilomedin) aufgrund seiner vasodilatatorischen Wirkung vielversprechende Resultate in Bezug auf Hautläsionen, Schmerzlinderung und Nierenfunktion gezeigt [4]. Nichtsdestotrotz sind die Daten unzureichend, um formelle Empfehlungen zur systematischen Anwendung aufzustellen.

Da ausser schmerzlindernden Medikamenten keine spezifische Behandlung existiert, besteht das Ziel der medizinischen Versorgung in der sehr engmaschigen Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren und, falls erforderlich, in einer unterstützenden Behandlung der Multiorganinsuffizienz. Die Behandlung mit Statinen könnte dazu beitragen, das Rezidivrisiko zu senken.

Diskussion

Das Cholesterinembolie-Syndrom zeichnet sich durch die (spontane, traumatische oder meist iatrogene) Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques in einer Arterie grossen Durchmessers (meist die Aorta) mit Embolisation von Cholesterinkristallen, Thrombozyten und Fibrin aus, was die mechanische Obstruktion von Arterien geringeren Durchmessers (100–200 mm) zur Folge hat. Im Unterschied zur herkömmlichen Thromboembolie weist eine Cholesterinembolie charakteristische Entzündungszeichen auf. Von der Erkrankung sind hauptsächlich kaukasische, über 50-jährige Männer mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren betroffen. Bei Patienten, die nach gefässchirurgischen Eingriffen oder Arteriographien einer Autopsie unterzogen wurden, besteht eine extrem hohe Prävalenz (50–70%), während diese bei nicht selektierten Patienten 0,7–4% beträgt. Dies ist wahrscheinlich mit der durch die Eingriffe verursachten Beschädigung instabiler arteriosklerotischer Plaques zu erklären. Lediglich 25% der Fälle treten spontan auf.

Die klinische Präsentation ist variabel und zeigt selten das vollständige Symptombild mit Hautläsionen, intestinalen, renalen und neurologischen Symptomen. Der Goldstandard zur Diagnosestellung bleibt ein histologischer Nachweis *(cholesterol ghosts)*. Da dieser invasiv ist, sollte er nur bei Unbedenklichkeit erfolgen. Bildgebende Verfahren zur Darstellung der Aorta (transösophageale Echokardiographie, CT, MRT) sind wichtig, um den Ursprung der Embolisation festzustellen.

Bei der Patientenbetreuung ist die engmaschige Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren unerlässlich. Die Rolle von Kortikoiden und Prostaglandinen wird derzeit noch untersucht. Die chirurgische Behandlung durch Endarterieektomie, Bypass oder perkutane Angioplastie soll gute Ergebnisse in Bezug auf die Rezidivprävention zeigen, ist jedoch mit einer nicht zu vernachlässigenden peri- und postoperativen Mortalität assoziiert, die es zu bedenken gilt [5].

Aufgrund der Schwere der zugrundeliegenden Arteriosklerose ist die Prognose häufig schlecht mit einer geschätzten Spitalmortalität von 4–16%.

Korrespondenz:
Dr. med. Julien Castioni
Service de médecine interne
CHUV, Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Julien.Castioni[at]chuv.ch

Antworten:

1. d) 2. e) 3. d) 4. b) 5. d)

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag erklärt.

Literatur

1 Quinones A, Saric M. The cholesterol emboli syndrome in atherosclerosis. Current atherosclerosis reports. 2013;15(4):315.
2 Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. Circulation. 2010;122(6):631–41.
3 Masuda J, Tanigawa T, Nakamori S, et al. Use of corticosteroids in the treatment of cholesterol crystal embolism after cardiac catheterization: a report of four Japanese cases. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2013;52(9):993–8.
4 Sevillano-Prieto AM, Hernandez-Martinez E, Caro-Espada J, et al. Cholesterol atheroembolism and combined treatment with steroids and iloprost. Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia. 2012;32(6):824–8.
5 Renshaw A, McCowen T, Waltke EA, et al. Angioplasty with stenting is effective in treating blue toe syndrome. Vascular and endovascular surgery. 2002;36(2):155–9.