

Was dahinter steckt

Das «blue toe»-Syndrom

Dr. med. Sarah Boesch^a, Dr. med. Alessandra Angelini^a, Dr. med. Piotr Urbaniak^b, Dr. med. Sarah Brunner^a, PD Dr. med. Christina Jeanneret^a

^a Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Baselland, Standort Bruderholz

^b Rheumatologische Universitätsklinik, Universitätsspital Basel

Fallbericht

Anamnese

Eine 51-jährige Patientin stellte sich vor bei seit drei Tagen bestehenden, vor allem nachts und durch Mobilisation sich bessernden Schmerzen sowie Blauverfärbung der Zehen I, III und IV des linken Fusses. Bereits seit etwa zwei Jahren bestünden eine beinbetonte Livedo racemosa sowie eine Siccasymptomatik mit trockenen Augen und trockenem Mund. Seit zehn Tagen zudem rezidivierendes Erbrechen ohne vorhergehende Nausea mit postprandialem Völlegefühl und Diarrhoe.

Status und Befunde

In der klinischen Untersuchung fielen eine Livedo racemosa der Ober- und Unterschenkel beidseits und blau verfärbte Zehen I, III und IV des linken Fusses (Abb. 1) mit verlängerter Rekapillarierungszeit (>2 Sekunden) sowie prätiabial verfärbte schmerzhafte Knötchen beidseits auf.

Enoral zeigte sich eine Tonsillenasymmetrie mit einer Vergrößerung der rechten Tonsille. Die diesbezügliche Biopsie ergab eine unspezifische geringe Inflammationsreaktion, am ehesten im Rahmen der beschriebenen Siccasymptomatik.

Im Labor fand sich ein C-reaktives Protein von 51 mg/l bei normaler Leukozytenzahl, jedoch toxischen Veränderungen (Linksverschiebung und toxische Granula). Die Blutsenkungsreaktion war normal.

Es imponierten erhöhte Anti-U1-snRNP-Antikörper von 83 IU/ml (Norm <5 IU/ml), Anti-dsDNA-Antikörper von 20 IU/ml (Norm <10 IU/ml) und ein ANA-Titer von >1:1280 mit gesprenkeltem ANA-Immunofluoreszenzmuster. Anticardiolipin- und Antiphospholipid-Antikörper erwiesen sich als negativ. Die C3 und C4 waren erniedrigt, das Kryoglobulin negativ. Die Serumelektrophorese zeigte eine Dysproteinämie mit einer Erhöhung von polyklonalen Gammaglobulinen sowie erhöhte freie leichte Ketten mit normalem FLC-Quotient («free light chain quotient»). Die Bence-Jones-Proteine waren nicht nachweisbar. Der HIV-Test war negativ sowie auch die Serologien auf Hepatitis B und C.

Im Urinstatus Nachweis einer Leukozyturie ohne aktives Sediment. Das EKG ergab keine Auffälligkeiten. Der Knöchel-Arm-Index («ankle-brachial index», ABI) konnte wegen inkompressibler Drucke nicht beurteilt werden. Der Zehendruck links war aufgrund einer anarchischen Zehenoszillographiekurve nicht messbar, rechts zeigte sich ein normaler Zehendruck.



Alessandra Angelini



Abbildung 1: Blaufärbung der Zehen I, III und IV des linken Fusses bei der Eintrittsuntersuchung. Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Patientin.

Oszillographisch bestand der Hinweis für eine Mikrozirkulationsstörung.

Die Kapillarmikroskopie der Nagelfalzkapillaren beidseits zeigte eine deutlich pathologische Störung der Architektur der Kapillaren mit allseits stark geschlängelten, zum Teil bäumchenartig verzweigten Kapillaren und kleine Kapillarblutungen.

Zur weiteren Beurteilung des repetitiven Erbrechens wurden eine Gastroskopie sowie eine Computertomographie (CT) des Abdomens durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein Retentionsmagen mit Essensresten bereits im Ösophagus. Mittels Breischluck liess sich eine ausgeprägte Passagestörung des Ösophagus mit verminderter Motilität nachweisen. Die Thorax-CT ergab Milchglasveränderungen im Mittellappen und beiden Unterlappen basal betont mit Bronchiektasen im Sinne einer interstitiellen Pneumopathie.

Die Lungenfunktion zeigte eine restriktive Ventilationsstörung und eine leichte Gasaustauschstörung. Bronchoskopisch (Bronchiallavage) fand sich eine chronische sterile Entzündung.

Echokardiographisch ergaben sich keine Hinweise für eine pulmonal-arterielle Hypertonie.

Diagnose und Therapie

In Zusammenschau der Befunde wurde die Diagnose einer Mischkollagenose gestellt.

Eine Therapie mit hochdosierten intravenösen Steroiden wurde eingeleitet, die bei guter Toleranz nach drei Tagen auf peroral umgestellt werden konnte, zudem eine 14-tägige Infusion mit Prostatykin (Ilomedin®). Weiter wurde eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (Aspirin cardio®) begonnen. Unter Gabe von Prokinetika konnte die Patientin beschwerdefrei essen. Bereits während der Hospitalisation konnte die etablierte Steroidtherapie reduziert werden. Wegen der geplanten prolongierten Steroidtherapie erfolgte eine Osteoporoseprophylaxe mit Calcium und Vitamin D3.

Verlauf

Unter der oben erwähnten Behandlung besserten die nächtlich auftretenden Schmerzen, die «blue toe»-Symptomatik war regredient mit einem leichten Restbefund am Zeh I plantarseitig.

Die Patientin konnte in deutlich gebessertem Zustand entlassen werden.

Diskussion

In unserem Fall lag als Leitsymptom der Mischkollagenose ein sogenanntes «blue toe»-Syndrom vor. Letzteres gehört im weitesten Sinne auch zu der Entität des sekundären Raynaud-Phänomens. Die Differentialdiagnose der Grundkrankheiten eines «blue toe»-Syndroms ist breit, die wichtigste davon ist ein Tumorleiden (Tab. 1). Eine Mischkollagenose, wie sie aufgrund der entsprechenden Antikörperbestimmungen diagnostiziert wurde, kann ebenfalls vorkommen.

Mischkollagenose

Die Mischkollagenose ist definiert als eine Systemerkrankung, charakterisiert durch hohe Anti-U1-Ribonukleoprotein(RNP)-Antikörpertiter in Kombination mit klinischen Symptomen, die mehrheitlich beim systemischen Lupus erythematodes, bei der systemischen Sklerose und der Polymyositis gesehen werden [1]. Die Prävalenz wird mit ca. 3,8/100 000 Erwachsene geschätzt, wobei mehr Frauen als Männer betroffen sind. Die Erstsymptome können zwischen der 2. und 3. Lebensdekade auftreten. Bis zum Vollbild der Erkrankung können jedoch mehrere Jahre vergehen.

Klinik

Die klinischen Frühsymptome sind unspezifisch. Die Patienten klagen über Malaise, subfebrile Temperaturen, Myalgien und Arthralgien.

Tabelle 1: Differentialdiagnosen des «blue toe»-Syndroms.

Antiphospholipid-Syndrom	Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Titer
Kardiale Embolie	Vorhofflimmern
Cholesterinembolie-Syndrom	Arterielle Hypertonie, Arteriosklerose
Endokarditis mit septischer Embolie	Duke-Kriterien
Kollagenosen	SLE, SS, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis, CREST-Syndrom
Kryoglobulinämie	Elektrophorese, Blutsenkungsgeschwindigkeit
Poplitealaneurysma	Arteriosklerose
Sepsis mit intravasaler Koagulopathie	Thrombozytenzahl, Fibrinogenspiegel, D-Dimere, Quick-/INR-Wert
Thrombotische Mikroangiopathien	Hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
Vaskulitis	Mittlere Gefässe (Panarteritis nodosa, M. Behçet)

Abkürzungen:

SLE = systemischer Lupus erythematodes; SS = systemische Sklerose; CREST = «calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia»

Im Verlauf können sämtliche Organe betroffen werden: Die Haut mit einer Raynaud-Symptomatik, beziehungsweise wie im vorliegenden Fall einem «blue toe»-Syndrom, einer Vaskulitis, einer Akrosklerose und Calcinosi cutis sowie einem Erythema nodosum [2]. Es kann zudem zu einer Polymyositis mit arthritischem Befall sämtlicher Gelenke sowie nächtlichen Fieberschüben kommen. 20% der Patienten entwickeln eine Perikarditis und EKG-Veränderungen (AV- oder Linksschenkelblockbilder). Der Lungenbefall betrifft 75% der Patienten; hierbei finden sich Pleuraergüsse, interstitielle Pneumopathien, alveoläre Hämorrhagien, eine pulmonal-arterielle Hypertonie sowie pulmonale Vaskulitiden und thromboembolische Ereignisse [3]. Gastrointestinal finden sich insbesondere Motilitätsstörungen. Die Niere und das zentrale Nervensystem (ZNS) sind selten schwer betroffen. ZNS-Pathologien beschränken sich meist auf Trigemini-neuropathien und Kopfschmerzen. Renal zeigen sich bei 25% der Patienten benigne Formen einer membranösen Nephropathie.

Ein Raynaud-Phänomen mit vasospastischer Komponente und einer Tricolor (Weiss-Blau-Rot-Verfärbung der Finger in Kälte und Nässe) ist ein typisches Frühsymptom der Mischkollagenose. In unserem Fall äusserte sich das Raynaud-Phänomen mit einem sogenannten «blue toe»-Syndrom, formal einem sekundären

Raynaud-Phänomen entsprechend. Die charakteristischen vaskulären Läsionen sind eine Intimaproliferation und eine Mediahypertrophie, die insbesondere kleinere und mittlere Gefässe betreffen. Die Kapillarmikroskopie ist, wie bei der systemischen Sklerose, pathologisch. Sie eignet sich sehr gut, um das primäre idiopathische Raynaud von der sekundären Form zu unterscheiden. Die Kapillararchitektur ist gestört, teils dilatiert, teils fehlend [4].

Diagnostik

Laboranalytisch kann man milde Anämien sowie eine Leukopenie finden. In der Serumeiweisselektrophorese zeigt sich meistens eine Hypergammaglobulinämie. Rheumafaktoren sind in 50–70% der Fälle positiv. Auch können Anti-CCP-Antikörper neben Rheumafaktoren positiv sein. Die Anti-U1-RNP-Antikörper sind spezifisch für die Mischkollagenose und gelten als unabdindbar für die Diagnosestellung. Diese findet man in bis zu 30% der Fälle beim Lupus erythematoses, allerdings sind es meist nicht IgG-, sondern IgM-Antikörper. Antiphospholipid-Antikörper sind seltener positiv als beim Lupus erythematoses. Falls vorhanden korrelieren sie häufig mit einer Thrombozytopenie und einer pulmonal-arteriellen Hypertonie.

Die Diagnosestellung ist kontrovers und richtet sich nach den Klassifikationskriterien. Je nach Verlauf werden die Patienten in bis zu 40% der Fälle in eine andere Kollagenose umklassifiziert (Tab. 2).

Prognose und Therapie

Die Prognose hängt vom Ansprechen auf die Therapie mit Steroiden ab. Die 10-Jahres-Überlebensrate beläuft sich auf ca. 96%. Die häufigsten Todesursachen sind kardial und insbesondere pulmonal bedingt. Hierbei spielt vor allem die Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie eine wesentliche Rolle [5]. Die Lebensqualität der Patienten kann jedoch durch rezidivierende Myalgien und Arthralgien sowie durch eine generalisierte Adynamie beeinträchtigt sein.

Grundsätzlich sprechen entzündliche Manifestationen wie Arthritis, Myositis, lupoide Hautveränderungen sowie autoimmunvermittelte Anämie und Thrombozytopenie gut auf eine immunsupprimierende Therapie an. Das Raynaud-Phänomen, die Akrosklerose und die meisten gastrointestinalen Manifestationen hingegen müssen symptomatisch behandelt werden. Bei Organbefall basiert die Therapie initial ebenfalls auf Steroiden. Das «blue toe»-Syndrom bei sekundärem Raynaud-Phänomen ist eine gute Indikation für die Therapie mit Prostazyklinderivaten (Prostaglandinsynthesehemmer), in unserem Fall hat diese Therapie eine deutliche Besserung der Symptomatik zur Folge gehabt.

Tabelle 2: Klassifikationskriterien nach Kasukawa 1987 [11].

Allgemeinsymptome	Raynaud-Phänomen Geschwollene Finger oder Hände
Autoantikörper	U1-snRNP-Autoantikörper oder U1-70K-Autoantikörper
Sonstige Symptome	A) SLE-ähnliche Befunde Polyarthritits Lymphadenopathie Gesichtserythem Perikarditis Pleuritis Leukozytopenie (<4000/l) Thrombozytopenie (<100000/l) B) Sklerodermie-ähnliche Befunde Sklerodaktylie Lungenfibrose Restriktive pulmonale Veränderungen oder reduzierte Diffusionskapazität Hypomotilität oder Dilatation des Ösophagus C) Polymyositis-ähnliche Befunde Muskelschwäche oder erhöhte Serumwerte myogener Enzyme
Zur Diagnose der Mischkollagenosen müssen folgende Kriterien erfüllt sein	1. Ein Kriterium der Allgemeinsymptome 2. Antikörper gegen U1-snRNP 3. Nachweis eines oder mehrerer Befunde in zwei der drei Kategorien A, B und C

Abkürzungen:

SLE = systemischer Lupus erythematoses; snRNP = «small nuclear ribonucleoproteins»

Korrespondenz:
Dr. med. Alessandra Angelini
Leitende Ärztin
Medizinische Universitäts-
klinik, Kantonsspital Basel-
land, Standort Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
alessandra.angelini[at]ksbl.ch

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten kommen bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie zusätzlich zu einer Therapie mit Phosphodiesterasehemmern und einer oralen Antikoagulation zum Einsatz.

Die interstitielle Pneumopathie ist in leichten Fällen oft nicht behandlungsbedürftig. Symptomatische Patienten mit nachgewiesener aktiver Alveolitis sind auf hochdosierte Steroide angewiesen.

Bei Arthritiden sind neben nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) insbesondere Methotrexat und Leflunomid wirksam. Myositiden, bei Mischkollagenose oft akut und mit Fieber auftretend, werden mit Steroiden, Azathioprin, Methotrexat oder in schweren Fällen mit intravenösen Immunglobulinen behandelt. Die Myokarditis, die oft rezidivierend verläuft, wird mit hohen Steroiddosen und einer Erhaltungstherapie mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Cyclophosphamid therapiert.

Die Anämie und Leukopenie korrelieren oft mit der Krankheitsaktivität und sind meist nicht behandlungsbedürftig. Im Falle von schweren Anämien und Thrombozytopenien sind hochdosierte Steroide indiziert. In therapierefraktären Fällen können intravenöse Immunglobuline, Danazol und Rituximab erwogen werden. Für Rituximab gibt es nur bei hämatologischen Komplikationen Evidenz, insbesondere bei den anderen Formen der Kollagenosen wie dem systemischen Lupus erythematodes und der systemischen Sklerose.

Gastroösophageale Motilitätsstörungen werden mittels Prokinetika und Protonenpumpenhemmern behandelt. Im Gegensatz zur systemischen Sklerose können Patienten mit schwerer ösophagealer Dysfunktion, wie in unserem Fall, von Steroiden profitieren. Gegen die

häufig beklagte Obstipation werden eine vermehrte Ballaststoff- und Flüssigkeitszufuhr sowie körperliche Betätigung empfohlen.

Bei mukokutaner Manifestation sind neben Vermeidung von Sonnenexposition ein konsequenter Sonnenschutz, topische Steroide und Hydroxychloroquin wirksam.

Zu bemerken ist, dass bei den häufig beklagten Kopfschmerzen, die mit NSAR, tief dosierten trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandelt werden können, Triptane vorsichtig angewendet werden sollen, da diese Vasospasmen verursachen und ein Raynaud-Phänomen aggravieren können.

Disclosure statement

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

Literatur

- Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al. «to be or not to be», ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41:589.
- Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:519.
- Bull TM, Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:451.
- Bennett RM, O'Connell DJ. Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1980;10:25.
- Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al. Clinical course, prognosis and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2013;40:1134.
- Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, et al. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national of multicenter survey of Norwegian patients. *Ann rheum Dis.* 2011;70:1047.
- Bennett RM, O'Connell DJ. The arthritis of mixed connective tissue disease. *Ann rheum Dis.* 1978;37:397.
- Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, et al. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2014;171:326.
- Furtado RN, Pucinelli ML, Cristo VV, et al. Scleroderma-like nailfold capillarmicroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus.* 2002;11:35.
- Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long term outcome in mixed connective tissue disease longitudinal clinical and serological findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42:899.
- Kasukawa R, Sharp GC, et al. Mixed Connective Tissue Disease and anti-nuclear antibodies. Elsevier Amsterdam. 1987;41-7.
- Takahashi Y, Haga S, Ishizaka Y, Mimori A. Autoantibodies to angiotensin-converting enzyme 2 in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Research & Therapy.* 2010;12:R85.

Das Wichtigste für die Praxis

Nach unspezifischem Krankheitsbeginn sind folgende fünf Kardinalsymptome charakteristisch für die Mischkollagenose:

- hochtitrige Antikörper gegen U1-RNP (insbesondere IgG);
- Fehlen einer schweren Nieren- und ZNS-Beteiligung;
- schwere Arthritis mit Rheumafaktor-Positivität;
- pulmonal-arterielle Hypertonie;
- Raynaud-Phänomen.