

Rundherde am Nasenseptum und in der rechten Niere

Rezidivierende Uveitis bei einer 43-jährigen Patientin

Patricia Mehier^a, Samuel Chappuis^b, Pierre-Alexandre Bart^a, Thomas Zaugg^a

^a Service of Internal Medicine, University Hospital, Lausanne, Switzerland

^b Service of Immunology and Allergy, University Hospital, Lausanne, Switzerland

Fallbeschreibung

Eine 43-jährige, aus Sri Lanka stammende Patientin leidet seit 2007 unter rezidivierenden, nicht granulomatösen vorderen Uveitiden beidseits. Eine Ursache konnte bisher nicht identifiziert werden (insbesondere TB-Spot, HLA-B27, HIV und Konversionsenzym negativ). Unter einer Behandlung mit topischen Steroiden ist die Patientin seit 2012 beschwerdefrei. Zwei bis drei Monate vor der aktuellen Hospitalisation verspürt sie linkshemisphärische, brennende Kopfschmerzen ohne Beeinträchtigung des Visus, aber mit Ausstrahlung in die linke Ohrmuschel sowie eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit der ganzen Kopfhaut. Zu diesen Symptomen kommen eine klare Rhinorrhoe mit gelegentlicher Epistaxis und einem vermehrten Tränenfluss des linken Auges hinzu. Im weiteren Verlauf treten eine Verstopfung der Nase sowie linksseitige Otalgien mit Hypakusis und Tinnitus auf. Die ambulante HNO-Untersuchung zeigt eine entzündliche Raumforderung im Bereich des Nasenseptums.

Frage 1: Was ist zu diesem Zeitpunkt die wahrscheinlichste Diagnose?

- a) Augenfekt mit einem Herpes-Virus (Zytomegalievirus CMV, Herpes-simplex-Virus HSV 1, 2)
- b) Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis Horton)
- c) Spondylarthropathie
- d) Rezidivierende Polychondritis

Unsere Patientin leidet seit mehreren Jahren unter rezidivierenden vorderen Uveitiden. Dieser chronische Verlauf schliesst mit hoher Wahrscheinlichkeit eine virale Infektion aus, zudem ist die Patientin auch nicht immunsupprimiert. Ausserdem manifestiert sich ein Herpes-Virus-Infekt in aller Regel nur einseitig, und die Läsionen sind so typisch, dass sie meistens bereits bei der ophthalmologischen Untersuchung diagnostiziert werden. Der CMV-Infekt tritt hauptsächlich bei immunkompromittierten Patienten auf. In seltenen Fällen (weniger als 1%) kann eine Syphilis die Augen befallen. Dann handelt es sich aber fast immer um polymorphe Augenerkrankungen (Uveitis, Chorioretinitis, Vaskulitis). Der Syphilis-Nachweis mit TPHA (*Treponema*

nema-pallidum-Hämagglutinations-Assay) ist bei dieser Patientin negativ ausgefallen.

Eine Uveitis kann in 40% der Fälle Ausdruck einer Systemerkrankung, in 30% der Fälle aber idiopathisch sein. Die häufigste Ursache ist die Spondylarthritis, üblicherweise assoziiert mit HLA-B27. Die Uveitis ist in den meisten Fällen unilateral und spricht rasch auf eine topische Therapie an. Rückfälle sind häufig und können dann auch das gegenüberliegende Auge betreffen, was bei unserer Patientin der Fall ist. Auch die Sarkoidose kann sich in 20% der Fälle initial mit einer Augenerkrankung manifestieren, typischerweise in Form einer Vaskulitis der Retina.

Auch entzündliche Darmerkrankungen können durch eine Uveitis kompliziert werden (2–9% der Patienten). Beim Lupus erythematoses werden verschiedene Formen von Augenerkrankungen beschrieben, die Uveitis stellt in diesem Kontext aber die Ausnahme dar. Schliesslich können Uveitiden selten auch im Zusammenhang mit systemischen Vaskulitiden auftreten. In diesem Fall ist aber eher eine Episkleritis oder eine Entzündung der Orbita zu erwarten.

Frage 2: Welche weiterführende Untersuchung schlagen Sie vor?

- a) Eine Biopsie der Arteria temporalis
- b) Ein kraniozerebrales MRI
- c) Eine immunologische Untersuchung
- d) Eine Biopsie der Raumforderung in der Nase
- e) Eine CT des Gesichtsschädels

In Anbetracht der Verschlechterung des Allgemeinzustands, der raschen Vergrösserung des Rundherds am Nasenseptum und des Anstiegs der Entzündungsparameter (BSR 61 mm/h, CRP 53 mg/l) wird die Patientin für die weitere Abklärung hospitalisiert. Obwohl die vor der Hospitalisation durchgeführten ANA- und ANCA-Titerbestimmungen negativ ausgefallen sind, wird eine Entzündungskrankheit vermutet. Trotz des jugendlichen Alters der Patientin und aufgrund des Fehlens einer definitiven Diagnose zu diesem Zeitpunkt entschliesst man sich wegen der suggestiven Klinik zu einer Biopsie der Arteria temporalis; das Resultat liefert jedoch keine Hinweise für eine Arteriitis

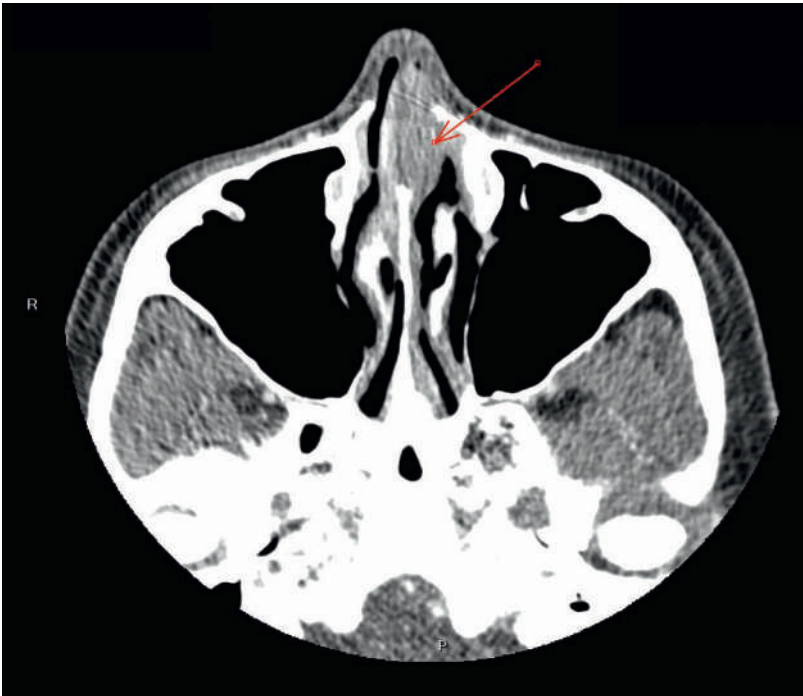


Abbildung 1: CT mit Kontrastmittel des Gesichtsschädels: Rundherd im Bereich des vorderen linken Nasenseptums von $1,2 \times 0,9 \times 1,5$ cm, nicht hypervaskularisiert, primär verdächtig auf eine Knorpelläsion oder ein Hämangiom.



Abbildung 2: MRI von Gehirn- und Gesichtsschädel: Rundherd am Nasenseptum mit identischen Dimensionen wie in der CT mit Kontrastmittelaussparung, typisch für einen unspezifischen soliden Tumor.

temporalis. Das Schädel-CT ist bis auf den am vorderen linken Nasenseptum lokalisierten Rundherd mit Kontrastmittelaussparung unauffällig (Abb. 1). Das MRI des Gehirns und Gesichtsschädels (Abb. 2) liefert weder Argumente für eine vaskularisierte Struktur wie zum Beispiel ein Hämangiom noch für eine Knorpelläsion, und auch sonst keine weiteren Informationen. Die ambulant durchgeführte Biopsie der nasalen Läsion ist wegen einer ungenügenden Gewebemenge nicht aufschlussreich. Die Lumbalpunktion ergibt keine Entzündungszeichen. Die immunologische Abklärung fällt diesmal positiv aus mit einem cANCA-Titer von 1/160 (Norm $<1/20$) und Anti-PR3-Antikörpern von 115 E/l (Norm <20 E/l).

Frage 3: Wie soll nun weiter abgeklärt werden?

- Thorako-abdominales CT zur Tumorsuche
- Erneute Biopsie des Rundherds am Nasenseptum
- Nierenbiopsie
- Keine weiteren Abklärungen und probatorische Behandlung mit Kortikosteroiden

Zu diesem Zeitpunkt ist die einzige Möglichkeit, die Diagnose zu erzwingen, eine Histologie der verdächtigen Läsion. Wir haben deshalb eine erneute Biopsie der septalen Raumforderung vorgenommen. Die anatomisch-pathologische Untersuchung zeigt eine nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis, verdächtig auf einen Morbus Wegener (Granulomatose mit Polyangiitis GPA).

Im thorako-abdominalen CT werden weder ein Lungenbefall noch Hinweise für ein lymphoproliferatives Syndrom gefunden; hingegen wird eine verdächtige Läsion im Bereich der linken Niere von 25 mm Längsdurchmesser beschrieben (Abb. 3). Die Biopsie dieses Rundherds erlaubt den Ausschluss einer Neoplasie, zeigt aber ebenfalls eine nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis, ohne Zeichen einer Glomerulonephritis. Im Direktpräparat kann kein Pilzbefall nachgewiesen werden, und die PCR auf *Mycobacterium tuberculosis* bleibt negativ.

Wir stellen somit die Diagnose eines Morbus Wegener mit oto-rhinologischer (Nasenrundherd, Nasenatmungsbehinderung, seröse Otitis media) und ophthalmologischer Beteiligung (Uveitis sowie mögliche Beeinträchtigung des linken Tränenkanals) und einem Pseudotumor der linken Niere.

Frage 4: Welche Behandlung schlagen Sie vor?

- Reine Steroidbehandlung
- Immunsuppressive Therapie (z.B. Cyclophosphamid oder Methotrexat)
- Induktionstherapie mit Prednison gefolgt von einer immunsuppressiven Erhaltungstherapie
- Nephrektomie links

Nach Ausschluss einer malignen Ursache des Nierenrundherds besteht keine Indikation zur Nephrektomie. Wir entschlossen uns für einen Steroidstoss mit Prednison 1 mg/kg/Tag gefolgt von Rituximab

(1000 mg i.v. in 2 Dosen, aufgeteilt auf zwei Wochen). Die Prednison-Dosis wird vier Monate nach der Diagnosestellung auf 10 mg/Tag reduziert. Der klinische, oto-rhinologische und neurologische Verlauf ist gut, und nach zwei Rituximab-Gaben normalisieren sich

auch die Anti-PR3-Antikörper (24 E/l). Das Abdomen-CT sechs Monate nach Therapiebeginn zeigt eine Regression des Rundherds in der linken Niere auf 12 mm (Abb. 4). Die Läsion ist nicht vaskularisiert und nimmt in der arteriellen Phase kein Kontrastmittel auf.

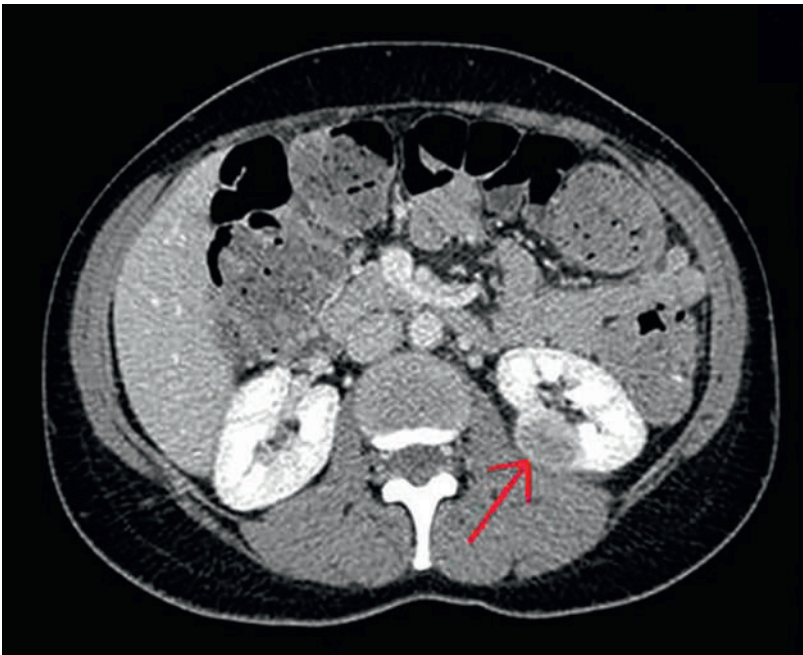


Abbildung 3: Thorako-abdominales CT: verdächtige Läsion der linken Niere medial von 25 x 18 mm.



Abbildung 4: Verlaufs-CT sechs Monate nach Behandlungsbeginn: Regression der Raumforderung in der linken Niere auf 11,4 mm in der Längsachse, auf diesem Kontrollbild vollständig avaskulär.

Diskussion

Der Morbus Wegener ist eine ANCA-assoziierte nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße. Er manifestiert sich üblicherweise mit einer Erkrankung der oberen und unteren Atemwege (Sinusitis, Rhinitis, gelegentlich Epistaxis, Husten, alveoläre Hämorrhagie, pulmonales oder pleuritisches Infiltrat). Daneben ist aber auch eine Multisystembeteiligung möglich (renal, peripher-neurologisch in Form einer Mononeuritis multiplex, selten auch okulär). Die Prognose hängt vom Nierenbefall ab. Dieser äussert sich in der Regel als nekrotisierende segmentale und fokale Glomerulonephritis mit Mikroaneurysmen. Diese tritt bei 80% der Erkrankten auf, bei 20% bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Unbehandelt kann sie rasch zum Tod führen.

Eine seltene Manifestation des Morbus Wegener sind Pseudotumoren, die granulomatösen und nekrotisierenden entzündlichen Läsionen entsprechen und durch den Masseneffekt eine Neoplasie vortäuschen können. Die bekanntesten Lokalisationen sind die Orbita und die Lungen. Radiologisch imponieren sie als gut abgegrenzte solide Läsionen und lassen deshalb häufig an einen soliden Tumor oder an ein Lymphom denken. In den meisten Fällen braucht es eine Biopsie, um die Diagnose zu stellen und eine Neoplasie auszuschliessen.

Inflammatorische oder entzündliche Pseudotumoren sind gutartige Tumoren, histologisch charakterisiert durch eine Proliferation von fusiformen Zellen (Fibroblasten und Myofibroblasten) in Kombination mit einem lymphoplasmazytären Infiltrat mit Fibrosezonen.

In der Literatur wurden im Zeitraum von 1966 bis 2008 insgesamt 34 Fälle von renalen entzündlichen Pseudotumoren beschrieben [1]. Die Ätiologie ist nicht einheitlich. So können Pseudotumoren als Begleitphänomen von Infektionen (Epstein-Barr-Virus, Mykobakterien, Aktinomyzeten, Nocardia, Histoplasmose) oder Autoimmun-Erkrankungen (Morbus Wegener, IgG-4-Krankheit, Sarkoidose) auftreten. Die meisten Pseudotumoren sind idiopathisch.

Die Assoziation eines Pseudotumors der Niere mit dem Morbus Wegener ist selten: Von 1978 bis 2008 wurden in der Literatur lediglich 13 Fälle beschrieben [2].

Korrespondenz:
 Pierre-Alexandre Bart, MD
 Associate professor
 BH-10/632 – CHUV
 Av. Bugnon 46
 CH-1011 Lausanne
 pierre-alexandre.bart
 [at]chuv.ch

Der histologische Befund ist in diesem Fall im Gegensatz zu den idiopathischen entzündlichen Pseudotumoren charakterisiert durch granulomatöse Entzündungsherde, eine fibrinoide Nekrose und eine Vaskulitis, also die klassische histologische Trias der Wegener-Granulomatose. In den meisten Fällen findet man auch eine Glomerulonephritis. Bei unserer Patientin entsprach das histologische Bild zwar einer nekrotisierenden granulomatösen Vaskulitis, aber ohne Zeichen einer Glomerulonephritis.

Schliesslich ist auch ein Zusammenhang zwischen dem Morbus Wegener und dem Nierenzellkarzinom (klarzelliges Nierenzellkarzinom) beschrieben worden, so zum Beispiel durch Tatsis et al. [3]. In dieser retrospektiven Untersuchung wurde die Häufigkeit von Nierentumoren vor dem oder zum Zeitpunkt der Diagnose eines Morbus Wegener verglichen mit der Häufigkeit von Nierentumoren bei Patienten mit rheumatoider Polyarthrit. Die häufigste Neoplasie war das klarzellige Nierenzellkarzinom mit einer Odds-Ratio von 8,7 ($p = 0,046$) für Morbus Wegener. Der frühe Nachweis von Anti-PR3-Antikörpern beim klarzelligen Nierenzellkarzinom lässt einen Zusammenhang zwischen den Anti-PR3-positiven Nierenzellkarzinomen und dem Morbus Wegener vermuten. Dennoch konnte bisher kein eindeutiger immuno-pathologischer Mechanismus gefunden werden. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass Cyclophosphamid (übliche immunsuppressive Therapie bei diesem Typ von Vaskulitis) zu einer signifikanten Zunahme des Krebsrisikos, insbesondere des Blasenkrebses, führt. Janitic et al. haben Hinweise gefunden für eine erhöhte Inzidenz von Nierenzellkarzinomen in den ersten 8 bis 13 Jahren nach einer Cyclophosphamid-Therapie [4].

In unserem Fall basierte die Diagnose eines Morbus Wegener auf der Korrelation von klinischen, laborchemischen (positive cANCA- und Anti-PR3-Titer), radiologischen und vor allem histologischen Befunden und ersparte der Patientin eine Nephrektomie. Tatsächlich muss gemäss der Arbeit von Jordan Yuanzhi et al. [1] in den meisten Fällen (83%) von unilateralen renalen Pseudotumoren eine Nephrektomie durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen

Entzündliche Pseudotumoren der Nieren sind eine Seltenheit, gehören aber zur Differentialdiagnose eines Nieren-Rundherds. Eine Biopsie ist unerlässlich, um die genaue Diagnose zu stellen. Im Falle einer ursächlichen Systemkrankheit spricht der Pseudotumor in der Regel rasch auf die Behandlung der Vaskulitis an, so wie es bei unserer Patientin der Fall war. Dennoch sollten radiologische Nachkontrollen durchgeführt werden, denn eine Biopsie ist nicht immer ausreichend, um eine Neoplasie auszuschliessen [5].

Disclosure statement

Es handelt sich um eine Fallbeschreibung während einer Hospitalisation; keine besondere Finanzierung und kein Interessenkonflikt.

Literatur

- 1 Yuanzhi Li J, Yong TY, Coleman M, Astill D, Passaris G, Juneja R, et al. Bilateral renal inflammatory pseudotumour effectively treated with corticosteroid. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14(2):190–8.
- 2 Frigui M, Hmida MB, Kechaou M, Jlidi R, Bahloul Z. Wegener's granulomatosis presenting as multiple bilateral renal masses: case report and literature review. *Rheumatol Int*. 2009;29:679–83.
- 3 Tatsis E, Reinhold-Keller E, Steindorf K, Feller AC, Gross WL. Wegener's granulomatosis associated with renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):751–6.
- 4 Janicic A, Cemerikic-Martinovic V, Cekerevac M, Aleksic V, Tulic C, Bumbasirevic U, Dragicevic D. Renal cancer and Wegener's granulomatosis: a case report. *World journal of surgical oncology*. 2011;9:165.
- 5 F. Vandergheynst, D. Van Gansbeke, E. Cogan. Wegener's granulomatosis masquerading as a renal cancer: a case report and review of the littérature. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2006;24:584–6.

Antworten:

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