

SIRS unklarer Ätiologie

Am ehesten eine Infektionskrankheit – oder vielleicht doch nicht?

Dr. med. Christian Erbs^a, Dr. med. Arnold Probst^a, Dr. med. Urs Führer^b, Prof. Dr. med. Daniel Genné^{a,b}

^a Innere Medizin / Spitalzentrum Biel; ^b Infektiologie / Spitalzentrum Biel

Fallbericht

Ein 54-jähriger Patient stellte sich auf der Notfallstation vor mit akuter Verschlechterung des Allgemeinzustands, Abgeschlagenheit, Kopf- und Halsschmerzen sowie Arthralgien an den Kniegelenken und der linken Schulter. Seit einer Woche habe er jeweils in den Abendstunden rezidivierend Fieber bis 39 °C und Schüttelfrost entwickelt. Von Beruf ist der Patient Automechaniker. Er hatte in den letzten zwei Jahren keine Auslandsaufenthalte gehabt und besitzt keine Haustiere. Es gab keine ähnlichen Erkrankungsfälle in seiner näheren Umgebung.

Bei Eintritt zeigte sich ein subfebriler Patient mit 37,6 °C in reduziertem Allgemeinzustand. Klinisch fand sich eine diskrete Konjunktivitis und eine Pharyngitis. Die zervikalen, axillären und inguinalen Lymphknotenstationen waren palpatorisch unauffällig. Auskultatorisch zeigten sich normale Herztöne ohne Geräusche und ein vesikuläres Atemgeräusch über den Lungen. Die Untersuchung des Abdomens war unauffällig. An den Kniegelenken klagte der Patient über eine schmerzbedingte Bewegungseinschränkung in allen Freiheitsgraden. Das Schmerzmaximum war am linken Knie mit deutlicher lateraler Druckdolenz über

dem Gelenkspalt. Im Verlauf zeigte sich die Symptomatik jedoch nur von kurzer Dauer und ohne nachweisbaren Gelenkerguss, weshalb auf eine Kniepunktion verzichtet wurde. Des Weiteren imponierte ein makulopapulöses, lachsfarbenedes Exanthem am Körperstamm (Abb. 1), das in eine streifige Rötung an mechanisch-gereizten Hautarealen überging (Abb. 2). Laborchemisch imponierte eine erhöhte Blutsenkung (BSR = 90 mm/h), eine Leukozytose (20 G/l) mit einer Linksverschiebung (stabkernige Neutrophile 14%), ein erhöhtes CRP (250 mg/l) und einer Begleithepatitis mit deutlicher Transaminasenerhöhung.

Frage 1: Auf welche dieser Untersuchungen würden Sie notfallmässig bei der Erstvorstellung am ehesten verzichten?

- a) Blutkulturen
- b) Serologie Hepatitis A, B, C
- c) CT Thorax-Abdomen
- d) HIV-Serologie
- e) EBV- und CMV-Serologie

Bei diesem unklaren Krankheitsbild erfolgte erst einmal eine differentialdiagnostische Überlegung. Initial gingen wir von einer Infektion mit unbekanntem Erreger aus. Auf der Notfallstation erfolgte deshalb die Abnahme



Christian Erbs

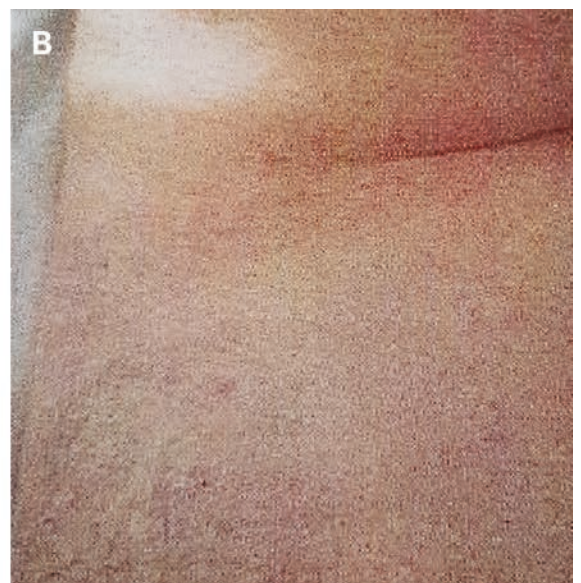
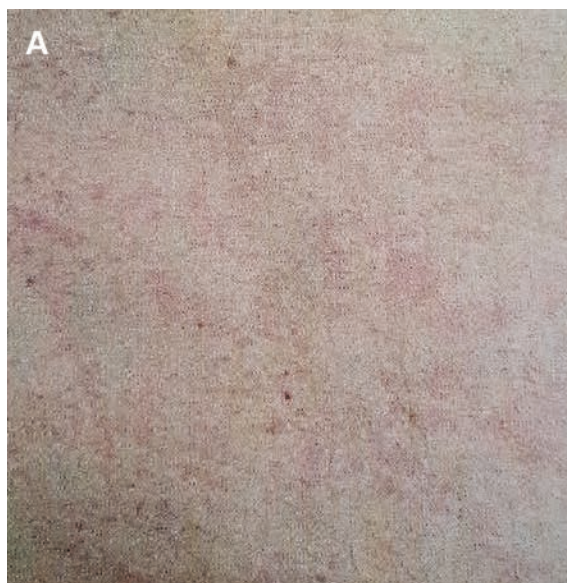


Abbildung 1: Still-Exanthem mit einem makulopapulösen Exanthem und lachsfarbenedem Aussehen.

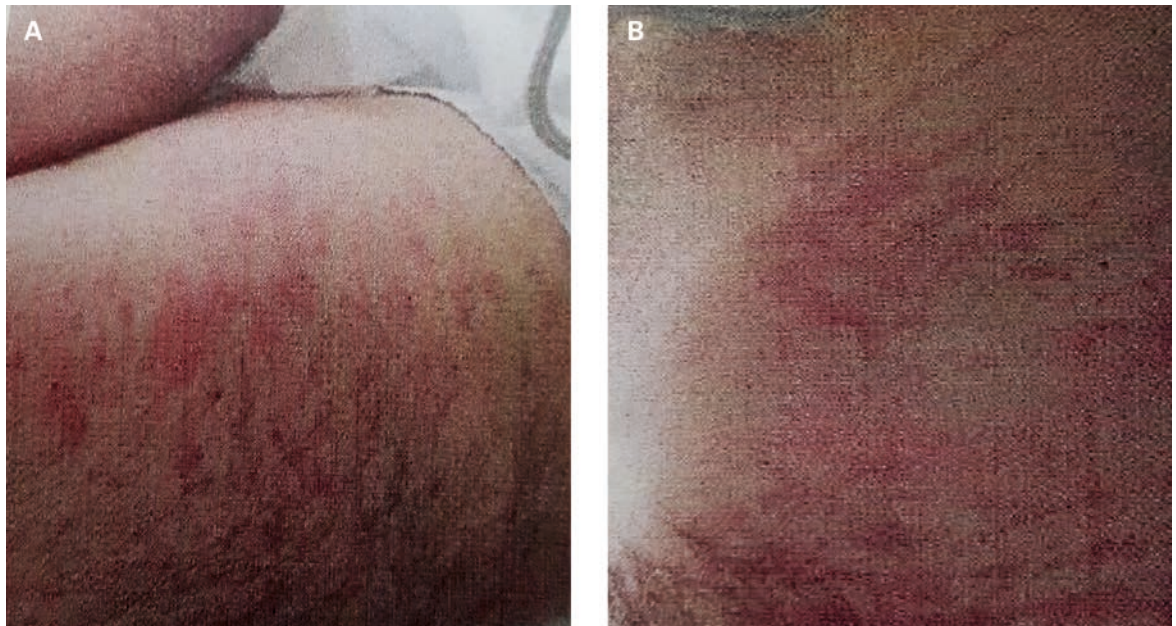


Abbildung 2: Dermographismus nach mechanischer Reizung der Haut.

von Blutkulturen, eines HIV-Tests und von Serologien für EBV und CMV, sowie Hepatitis A, B und C. Konventionell-radiologisch fand sich in der Aufnahme des Thorax keinen Anhalt auf ein Infiltrat oder Pleuraerguss. Sonografisch zeigten sich keine Hinweise auf eine Splenomegalie, eine Hepatopathie oder einen Infektfokus. Ein CT des Thorax, Abdomens und Beckens erschien uns bei diesem Patienten vorerst nicht nötig, um eine Verdachtsdiagnose zu stellen.

Die Blutkulturen waren ohne Wachstum, und die HIV-Serologie fiel negativ aus. Im Verlauf waren die Serologien für EBV, CMV und Hepatitis A, B und C negativ.

Frage 2: Welche dieser Diagnosen halten Sie aufgrund der Klinik und der laborchemischen Resultate für unwahrscheinlich als Ursache der Erkrankung?

- a) Lymphom
- b) Leptospiren
- c) Lupus erythematodes
- d) Syphilis
- e) Lyme-Borreliose

In der serologischen Aufarbeitung zeigten die folgenden Blutanalysen negative Befunde für die folgenden Erreger: *Treponema pallidum*, Leptospiren, Masernvirus, Parvovirus B19, Coxiellen, Mykoplasmen. Eine Stuhl-bakteriologie war negativ auf Salmonellen, Campylobacter und Shigellen. Die Rheumafaktoren, ANA, ANCA und CCP fielen ebenfalls negativ aus. Auf der Suche nach einem Lymphom entschlossen wir uns nun ein CT-Thorax, Abdomen und Becken durchzuführen, das keine lymphomverdächtigen Veränderungen zeigte. Es liessen sich minimale bilaterale Pleuraergüsse nach-

weisen, die am ehesten im Rahmen einer Begleitserositis interpretiert wurden. Bezüglich der modifizierten Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) wurden für einen möglichen systemischen Lupus erythematodes lediglich 2 (Serositis, Arthritis) der 11 Kriterien erfüllt (Urinstatus: bland, fehlende Thrombozyto- und Lymphozytopenie) [1]. Leptospiren konnten bei negativer Serologie, negativer Kontaktanamnese und normaler Nierenfunktion ausgeschlossen werden. Die Syphilis konnte laborchemisch ebenfalls ausgeschlossen werden.

Am wenigsten wahrscheinlich war die Lyme-Borreliose als Ursache der Symptomatik, da das beschriebene Exanthem (Abb. 1 und 2) und die rezidivierenden Fieberschübe untypisch für dieses Krankheitsbild sind [2].

Aufgrund der Klinik mit persistierenden Kopfschmerzen, vor allem temporal links, den Arthralgien, Fieberschüben und der erhöhten BSR entschieden wir uns, trotz niedriger Pretest-Wahrscheinlichkeit, eine Biopsie der Temporalarterie durchzuführen. Diese zeigte jedoch keinen Hinweis für das Vorliegen eines Morbus Horton.

In den laborchemischen Verlaufskontrollen war ein stark erhöhtes Ferritin von 7000 µg/l auffällig.

Frage 3: Welches der folgenden Krankheitsbilder würden Sie am ehesten als Arbeitsdiagnose aufnehmen?

- a) Hämochromatose
- b) Leberzirrhose
- c) Hyperthyreose
- d) Morbus Still des Erwachsenen
- e) Autoimmunhepatitis

Bei einer Hämochromatose treten die Gelenksbeschwerden typischerweise an den Metacarpophalangeal-Gelenken auf. Im Verlauf kommt es aufgrund der übermässigen Eisenablagerungen zu einem fibrotischen Umbau der Leber. Später lässt sich eine typische bronzefarbene Haut beobachten. Die akute Manifestation der Symptomatik und die klinische Präsentation machte eine Hämochromatose differentialdiagnostisch unwahrscheinlich. Der Patient berichtete glaubhaft, keinen regelmässigen Alkoholkonsum zu haben, was fremdanamnestisch durch die Ehefrau bestätigt wurde. Klinisch liessen sich keine Hinweise für eine Leberzirrhose finden. Eine Hyperthyreose konnten wir bei Fehlen der typischen Symptomatik und laborchemisch normwertigem TSH ausschliessen.

Weiterhin muss man bei einer solchen klinischen Beschwerdesymptomatik ebenfalls an eine Autoimmunhepatitis denken, wofür keine krankheitsspezifischen Symptome und keine spezifischen Tests existieren, was eine Leberbiopsie unabdingbar macht. Wir entschlossen uns also, eine hepatogene Ursache mit einer Leberbiopsie auszuschliessen. Dabei zeigte sich eine makrovesikuläre Steatose mit minimaler Entzündungsaktivität, ohne Hinweise auf eine Hämochromatose.

In der Zusammenschau der Befunde gingen wir schliesslich von einem *Adult-onset Still's disease* aus. Nach den Klassifikationskriterien von Yamaguchi (Tab. 1) konnten insgesamt 4 Major- und 4 Minor-Kriterien erfüllt werden; die Diagnose wurde gestellt.

Frage 4: Welche Therapie empfehlen Sie als Erstlinientherapie?

- a) Methotrexat
- b) Corticosteroide
- c) NSAR
- d) Cyclophosphamid

In der aktuellen Literatur wird eine Erstlinientherapie mit Glukokortikoiden empfohlen, wobei eine Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika ebenfalls

Wirkung zeigte [3]. Erst bei fehlendem Behandlungserfolg sollte auf Methotrexat als Vertreter der DMARD (*disease modifying antirheumatic drugs*) zurückgegriffen werden. Cyclophosphamid konnte nur in Einzelfällen Therapieerfolge erbringen, weshalb eine Anwendung generell nicht empfohlen wird [4]. Wir entschieden uns, mit einer Prednisolon-Therapie mit einer initialen Tagesdosis von 50 mg zu beginnen. Hierunter zeigte der Patient eine deutliche klinische Besserung der Beschwerden, und die Körpertemperatur normalisierte sich. In der ambulanten Nachbetreuung berichtet der Patient von einer vollständigen Regredienz des klinischen Beschwerdebildes. Mit der Normalisierung der laborchemischen Entzündungszeichen wurde Prednisolon stufenweise auf eine Erhaltungsdosis zwischen 5–10 mg reduziert.

Diskussion

Der Morbus Still wurde erstmals im Jahre 1897 als besondere, systemische Variante der juvenilen idiopathischen Arthritis beschrieben. Bywaters et al. [5] beschrieben 1971 diese Erkrankung als *Adult-onset Still's disease* (AOSD), die in seltenen Fällen im Erwachsenenalter vorkommen kann. Eine retrospektive Kohortenstudie aus Norwegen aus den Erfassungsjahren 1990–2000 zeigte eine jährliche Inzidenzrate von 0,4/100 000 Einwohner. Das AOSD kann in jedem Alter auftreten, der Häufigkeitsgipfel liegt jedoch zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr, mit einem ausgeglichenem Geschlechterverhältnis [6]. Die Ätiologie ist unbekannt, jedoch geht man pathogenetisch von einer Dysbalance der Immunantwort in Richtung Th1-Reaktion während der aktiven Krankheitsphase aus. Es kommt zur vermehrten Bildung von TNF- α , IL-2, IFN- γ und IL-6 [7]. Eine entscheidende Rolle scheinen die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-18 zu spielen. Dies äussert sich in rezidivierendem Fieber und Entzündungsreaktionen mit Manifestationen vor allem in der Haut sowie an synovialen und serösen Grenzflächen [7].

Typischerweise präsentieren sich die Patienten mit Fieberschüben über 39 °C (99%), einem Exanthem (51–95%), Arthralgien verschiedenster Manifestationen (64–95%), Myalgien (50–80%), einer Lymphadenopathie (50–70%), Halsschmerzen (70%) und Serositiden (20–50%) [4]. In der Literatur werden remittierende Fieberverläufe mit regelmässigen Fieberspitzen häufig am späten Nachmittag beschrieben [5]. Das Still-Exanthem tritt nach einem Fieberschub auf und zeigt ein makulopapulöses Exanthem mit lachsfarbenem Aussehen. Es manifestiert sich an den Streckseiten der Extremitäten, am Nacken und am Rumpf. Ein Dermographismus und das Köbner-Phänomen können ausgelöst werden [4]. Die

Tabelle 1: Klassifikationskriterien des *Adult-onset Still's disease* nach Yamaguchi 1992 [8].

Major-Kriterien	– Fieber >39 °C, intermittierend für ≥ 1 Woche – Arthralgien für >2 Wochen – Still-Exanthem – Leukozytose >10 000/ μ l (>80% Neutrophile)
Minor-Kriterien	– Halsschmerzen – Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie – abnormale Leberwerte – Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper negativ
Ausschlusskriterien	– Infektion – Malignom – Rheumatische Erkrankung

Zur Diagnosestellung müssen 5 Kriterien inklusive mindestens 2 Major-Kriterien erfüllt sein.

Gelenkbeschwerden des AOSD treten als Arthralgien, flüchtige Arthritiden und chronische Polyarthritiden auf. In den Gelenkpunktaten findet man zwischen 4000–40 000 Leukozyten/ml. Häufig kommt es im Verlauf zu karpalen Ankylosierungen und erosiven Hüftdestruktionen, die eine endoprothetische Versorgung notwendig machen können [4]. Im Rahmen der beschriebenen Myalgien zeigen sich keine Myositiden oder erhöhte Muskelenzyme. In Muskelbiopsien lassen sich keine pathologischen Veränderungen finden [4]. Eine Lymphadenopathie und eine Splenomegalie treten gehäuft auf, sind jedoch meist nur leicht bis mässig ausgeprägt [4]. Serositiden können sich in Form einer Perikarditis oder Pleuritis manifestieren und finden sich im Verlauf der Ursachenabklärung meist ohne spezifische Symptome. Laborchemisch imponieren sehr stark erhöhte Entzündungsparameter (BSR, CRP) und andere Akute-Phase-Proteine. Im Differentialblutbild beobachtet man

Leider existieren keine spezifischen Untersuchungen für das AOSD, weshalb es immer wieder zu Verzögerungen in der Diagnosestellung kommt.

eine ausgeprägte Leukozytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung sowie eine leichte Entzündungsanämie, eine reaktive Thrombozytose und erhöhte Leberenzyme [4]. Negativ zeigen sich die Rheumafaktoren und die antinukleären Antikörper [5]. Diagnostisch zielführend ist eine stark erhöhte Ferritinkonzentration im Serum, die sich bei etwa der Hälfte der Patienten finden lässt [4].

Es existieren verschiedene Klassifikationsschemata zur Diagnosestellung. Das wohl bekannteste Klassifikationssystem wurde 1992 von Yamaguchi et al. publiziert (Tab. 1) [8].

Es lassen sich drei Verlaufsformen beobachten: Ein remittierender, ein rezidivierender und ein chronischer Verlauf [5]. In der Phase der erhöhten Entzündungsaktivität besteht die Gefahr von lebensbedrohlichen Komplikationen, wie einem multiplen Organversagen, einer Herzbeutelamponade, thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura, disseminierten intravasalen Gerinnung, Rhabdomyolyse oder einem hämophagozytischen Syndrom [7].

Die Standardtherapie des AOSD stellen orale Glukokortikoide dar, allen voran Prednisolon [3]. In besonders schweren Fällen im Rahmen eines *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) kann Methylprednisolon intravenös appliziert werden [3]. Efthimiou et al. [3] beschreiben bei ca. 20% der Patienten eine Besserung der Beschwerden mit NSAR. Bei Ineffektivität der oben genannten Therapien oder zum Einsparen von Glukokortikoiden und NSAR können auch DMARD ihren Einsatz finden [4]. Die Mehrzahl der Patienten profitiert dabei von einer Therapie mit Methotrexat [3]. Bei therapierefraktärem AOSD lassen sich gute Alternativen in den TNF-Antagonisten, Anakinra und Tocilizumab finden [9]. Bei Nichtansprechen der Therapie können neben den DMARD und Biologicals auch intravenöse polyklonale Immunglobuline (IVIg) Anwendung finden [4]. Leider existieren keine spezifischen Untersuchungen für das AOSD, weshalb es immer wieder zu Verzögerungen in der Diagnosestellung kommt [10]. Das klinische Bild lässt am ehesten an eine Infektionskrankheit denken, was den behandelnden Arzt fehlleitet. Für unseren Patienten brauchten wir insgesamt 14 Tage, um die Diagnose des AOSD zu stellen. Trotz hohem Leidensdruck entwickelte der Patient glücklicherweise keine lebensbedrohlichen Komplikationen, die ebenfalls in Fallserien beschrieben wurden und mit einer intensivmedizinischen Betreuung einhergingen [10].

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Tan EM, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271–7.
- 2 Shapiro ED. Lyme Disease. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(18):1724–31.
- 3 Efthimiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):144–52.
- 4 Baerlecken NT, Schmidt RE. Adult onset Still's disease, fever, diagnosis and therapy. *Z Rheumatol.* 2012;71(3):174–80.
- 5 Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1971;30(2):121–33.
- 6 Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(1):48–51.
- 7 Manger B. Adult onset Still's disease. *Z Rheumatol.* 2008;67(5):415–22; quiz 423.
- 8 Yamaguchi M, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424–30.
- 9 Fautrel B, et al. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):262–6.
- 10 Hunt DP, et al. Case 22-2015. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(3):263–71.

Korrespondenz:
Dr. med. Christian Erbs
Spitalzentrum Biel AG
Vogelsang 84
CH-2501 Biel
christian.erbs[at]szb-chb.ch

Antworten: 1. c); 2. e); 3. d); 4. b) und c)