

Retrosternale Schmerzen

Wenn sich eine Diagnose hinter einer anderen versteckt

Dr. med. Maria Anastasiou^a, Dr. med. Olivier Lamy^a, Dr. med. Camillo Ribi^b, Prof. Dr. med. Pascal Zufferey^c,
Dr. med. Francesco Gianinazzi^c, Dr. med. Malik Benmachiche^a

^a Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne

^b Service d'immuno-allergologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne

^c Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne

Fallbeschreibung

Ein 53-jähriger Patient mit bekannter, seit 2010 unbehandelter rheumatoider Arthritis und aktiver Raucher mit 30 pack years weist retrosternale Schmerzen auf, die seit zwölf Stunden bestehen und progressiven Charakter aufweisen.

Er berichtet über unspezifische Thoraxbeschwerden und seit etwa einer Woche bestehende Grippesymptome. Am Eintrittstag wachte er um 5 Uhr morgens durch atmungsabhängige, retrosternale, penetrierende Schmerzen auf, die in die linke Schulter, den Kiefer und Rücken ausstrahlen, mit Ohrenscherzen verbunden sind, aber ohne Kopfschmerzen oder neurologischen Störungen. Da mit gewöhnlichen Schmerzmitteln keine Besserung erreicht wurde, kommt er zwölf Stunden nach Symptombeginn auf die Notfallstation.

Bei der klinischen Untersuchung ist der Blutdruck an den Armen seitengleich, auch die peripheren Pulse sind symmetrisch. Auskultatorisch sind weder Herz- und Gefäßgeräusche noch Perikardreiben wahrnehmbar. Die Lungenauskultation ist normal.

Die Abbildung 1 zeigt das bei Eintritt durchgeführte EKG. In der Laborchemie sind die Troponinwerte im Normbereich; es zeigen sich Entzündungszeichen mit einem CRP-Wert von 255 mg/l und einer Leukozytose von 14 G/l. Eine Anämie oder renale Funktionsstörung liegen nicht vor.

Frage 1: Welche Untersuchung werden Sie als Notfallmassnahme durchführen?

- a) Koronarografie
- b) Echokardiografie
- c) Thorax-Angio-CT
- d) Bestimmung der D-Dimere
- e) Keine weiteren Notfalluntersuchungen; Überwachung der Troponinwerte

Die retrosternalen Schmerzen unseres Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, aktiver Raucher) deuten auf eine Myokardischämie hin. Das EKG zeigt diffuse, konkave ST-Streckenhebungen sowie eine PR-Streckensenkung in II, aVF und V3–6, was in erster Linie auf eine Perikarditis schliessen lässt. Troponinwerte im Normbereich zwölf Stunden



Maria Anastasiou

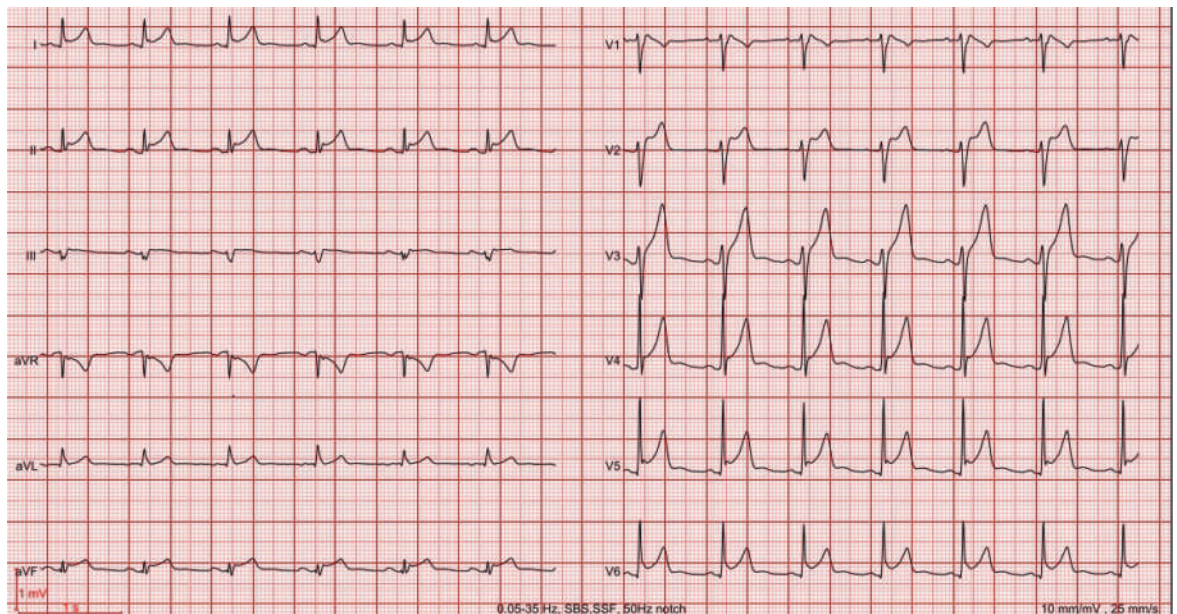


Abbildung 1: Eintritts-EKG: diffuse, konkave ST-Streckenhebung sowie PR-Streckensenkung in II, aVF und V3–6.

nach Beginn der Schmerzen schliessen einen Infarkt aus. Zur Notfall-Koronarografie besteht somit keine Indikation, und eine Überwachung der Troponinwerte ist nicht erforderlich. Eine Echokardiografie zeigt einen minimalen Perikarderguss ohne hämodynamische Auswirkungen und keine Hinweise auf segmentale Wandbewegungsstörungen.

Der stechende Schmerzcharakter und das nur schwache Ansprechen auf Analgetika lassen uns ein Thorax-Angio-CT zwecks Abklärung einer Aortendissektion durchführen (Abb. 2). Die Untersuchung zeigt eine Erweiterung der aufsteigenden Aorta um 6 mm mit Infiltration des angrenzenden Fettgewebes, was an eine Aortitis denken lässt.

Ohne klinische Parameter und Risikofaktoren für eine thromboembolische Erkrankung ist eine Bestimmung der D-Dimere nicht das Verfahren der Wahl.

Unser 53-jähriger Patient weist somit eine akute Perikarditis in Verbindung mit einer Aortitis der Aorta ascendens auf. Die Schmerzen lassen unter Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Opiaten rasch nach.

Frage 2: Welche Untersuchung ist für die ätiologische Diagnose der Aortitis am wenigsten angezeigt?

- a) Blutkulturen *à froid*
- b) Syphilis- und Borreliose-Serologie
- c) TBC-Elispot
- d) Immunsubtraktion mit IgG4-Bestimmung
- e) Blutsenkung (BSG), antinukleäre Antikörper (ANA), antineutrophile zytoplasmische Antikörper (ANCA), Rheumafaktor, Anti-CCP

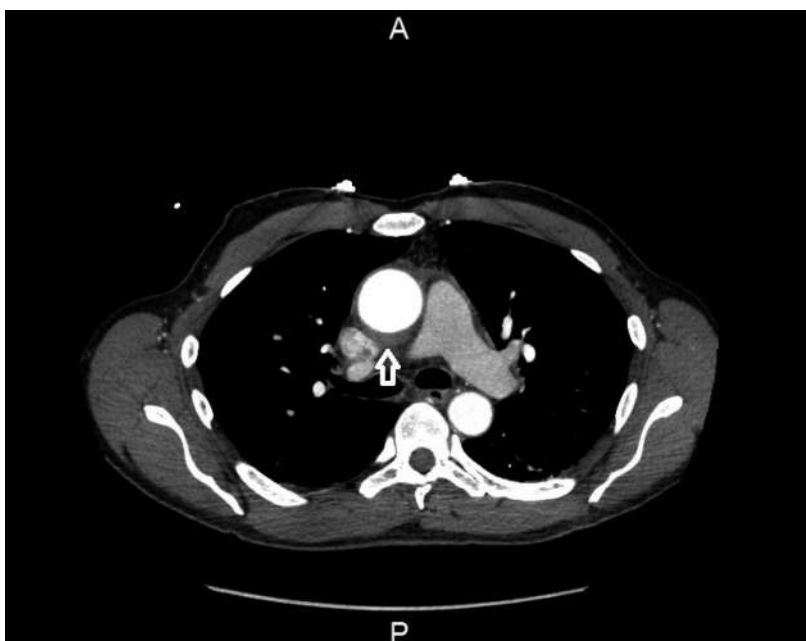


Abbildung 2: Thorax-CT: Erweiterung der Wand der aufsteigenden Aorta (Pfeil) mit Infiltration des angrenzenden Fettgewebes.

Eine infektiöse Ätiologie, obgleich in Industrieländern selten, ist umgehend auszuschliessen [1]. Die Blutkulturen *à froid* sind steril, Syphilis- und Borreliose-Serologie sind negativ.

Eine Panarteriitis nodosa mit Beteiligung der grossen Gefässe kann im Rahmen einer Hepatitis B auftreten. Die Virushepatitis-Serologie ist negativ.

Wenngleich eine Tuberkulose Ursache einer Perikarditis oder Aortitis sein kann, soll mit dem Elispot vor allem eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden, bevor eine systemische Kortikoidtherapie eingeleitet wird; der Test ist negativ.

Blutbild, Nierenfunktion und Leberwerte sind im Normbereich. Die Blutsenkung (BSG) ist mit 52 mm/h erhöht (N = 10 mm/h).

Ein zusätzlicher anamnestischer Hinweis besteht in entzündlichen Gelenkschmerzen der Füesse, die seit etwa einer Woche bestehen. Derartige Schmerzen treten mehrmals monatlich an verschiedenen Gelenken auf, insbesondere an Ellbogen und Händen und erfordern dann eine vorübergehende NSAR-Einnahme. Fieber oder Gewichtsverlust bestehen nicht; der Patient berichtet weder über Kopfschmerz noch über Schmerzen beim Kauen. Seit 2010 erfolgte keinerlei antirheumatische Behandlung, nachdem eine Methotrexat- und anschliessende Adalimumab-Therapie wegen vieler Nebenwirkungen abgebrochen worden waren.

Das konventionelle Röntgenbild zeigt Erosionen am jeweils 5. Fussstrahl. Die Immundiagnostik zur Abklärung einer entzündlichen Aortitis ergibt einen erhöhten Rheumafaktor (RF) von 413 U/ml (N <20 U/ml) sowie erhöhte Antikörper gegen citrullinierte Peptide (Anti-CCP) von >174 U (N <20 U), was mit dem Krankheitsbild der unbehandelten rheumatoiden Arthritis vereinbar ist. Die antinukleären Antikörper (ANA) sind mit 1:80 schwach positiv (N <1:80) bei gesprenkeltem Muster. Die antineutrophilen zytoplasmischen Antikörper (ANCA) sind negativ. Die Komplementfaktoren sind im Normbereich. Mittels Immunsubtraktion kann eine monoklonale Gammopathie ausgeschlossen werden; der IgG4-Wert ist im Normbereich. Das Urinsediment ist unauffällig.

Mit Blick auf die möglichen Ätiologien existiert somit kein Argument für eine Kollagenose oder eine Wegener-Vaskulitis. Es gibt keine klinischen Anzeichen für eine Polychondritis atropicans, und eine IgG4-Erkrankung, die durch die lymphoplasmazytäre Infiltration verschiedener Organe gekennzeichnet ist, ist wenig wahrscheinlich.

Bei unserem Patienten liegt demzufolge eine seropositive aktive rheumatische Erkrankung mit einer entzündlichen Aortitis und einer damit assoziierten akuten Perikarditis vor.

Frage 3: Welche Untersuchung beabsichtigen Sie in diesem Stadium durchzuführen?

- a) Angiologische Diagnostik
- b) Aortografie
- c) PET/CT
- d) Biopsie der Schläfenarterie
- e) Keine weitere Untersuchung

Unter den nicht-infektiösen Ursachen der Aortitis ist die Riesenzellarteriitis (*giant cell arteritis*, GCA) am häufigsten vertreten [1]. Die angiologische Diagnostik zur Abklärung von Hinweisen auf eine GCA ist negativ, wobei zu bedenken ist, dass die Dopplersonografie der extrathorakalen Aortenäste zur GCA-Diagnose weder sensitiv noch spezifisch ist. Ohne Biopsie der Schläfenarterie ist eine GCA nicht auszuschliessen, jedoch ist diese Diagnose äusserst unwahrscheinlich, da hier eine alternative Diagnose sehr viel naheliegender ist.

Angesichts einer seropositiven rheumatoiden Arthritis (RA) mit klinischen, laborchemischen und radiografischen Hinweisen auf eine aktive Erkrankung lassen an die Diagnose einer entzündlichen Aortitis und einer Perikarditis denken.

Zur Bestätigung der Vaskulitis-Diagnose und zwecks Evaluierung des Ausmasses der vaskulären Schädigung wird (nach 7 Tagen Kortikoidtherapie) eine PET/CT durchgeführt, die eine FDG (Fluordeoxyglucose)-Anreicherung Grad I in der Aorta ascendens ohne Befall der Aorta descendens und der Karotis-Gefässe zeigt.

Frage 4: Welche Therapie schlagen Sie vor?

- a) Nur Kortikosteroide in abnehmender Dosis
- b) Kortikosteroide und Cyclophosphamid
- c) Kortikosteroide und Methotrexat
- d) Kortikosteroide und ein TNF-Blocker
- e) Kortikosteroide und Tocilizumab (= Interleukin-6-Blocker)

Patienten, die im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis eine Vaskulitis entwickeln, sind gewöhnlich Patienten, die an einer langfristig aktiven Erkrankung leiden. Die Therapie hängt von der Grösse der betroffenen Gefässe und der Organbeteiligung ab.

Die Wirksamkeit der Kortikoidtherapie ist für die Anfangskontrolle einer Vaskulitis der grossen Gefässe gut belegt. Die Prednison-Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag bei einer Behandlungsdauer von mindestens sechs Monaten.

Cyclophosphamid wird bei Beteiligung vitaler Organe (Myokard, zentrales Nervensystem, Verdauungstrakt, Niere) zusätzlich zu Kortikosteroiden verabreicht, in Analogie zu den nekrotisierenden Vaskulitiden (Polyarteriitis nodosa, mikroskopische Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis). Methotrexat

hat sich bei Patienten mit rheumatoider Vaskulitis als nicht wirksam erwiesen.

TNF-Blocker zeigen bei der Vaskulitis-Therapie keinen Nutzen [2].

Tocilizumab inhibiert das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) im Vorfeld der akuten Entzündungsphase. Diese Therapie hat bei rheumatoider Arthritis ihre Wirksamkeit bewiesen und zeigt sich in nicht-kontrollierten Studien bei Arteriitis der grossen Gefässe als sehr wirksam, sei es im Falle von Morbus Horton, der Takayasu-Arteriitis oder rheumatoider Arthritis.

Der Patient erhält somit über 1 Monat ein Prednison-Schema von 60 mg/Tag, danach 1 Monat 40 mg/Tag und schliesslich 1 Monat 30 mg/Tag, bevor eine Tocilizumab-Therapie mit 8 mg/kg/Monat eingeleitet wird. Die Ermunterung zum Rauchstopp ist gleichermassen essentiell, um einerseits die RA begünstigende Faktoren zu reduzieren und andererseits das mit der Krankheit und der immunsuppressiven Behandlung assoziierte kardiovaskuläre und neoplastische Risiko zu verringern.

Frage 5: Welche Untersuchung(en) empfehlen Sie zur Kontrolle des Ansprechens der Therapie?

- a) PET/CT
- b) Angio-MRT
- c) Angio-CT
- d) PET/CT und Angio-CT
- e) Klinische und laborchemische Kontrolle

Die PET/CT korreliert möglicherweise besser mit den Entzündungsmarkern [3]. Jedoch ist verglichen mit den andern bildgebenden Verfahren keine Überlegenheit, was die Prognose von Rezidiven und die Diagnostik von Komplikationen angeht, nachweisbar.

Insbesondere bei Ödem und Gefässwunderweiterung muss mehr Behandlungszeit verstreichen, bevor bei der Angio-MRT ein signifikanter Unterschied zu detektieren ist.

Die Angio-CT erwies sich als überlegen für den Nachweis länger bestehender Schäden mit ausgeprägten Stenosen, bei denen die PET/CT negativ sein kann.

Die Kombination PET/CT und Angio-CT ist für die frühzeitige Diagnostik und Therapie der Vaskulitis der grossen Gefässe von hohem Nutzen [3]. Die PET/CT kann bereits nach fünf Behandlungstagen mit hohen Steroiddosen zu einem negativen Ergebnis führen und muss deshalb rasch durchgeführt werden.

Zu guter Letzt bildet die Bestimmung der Entzündungsparameter (CRP/BSG) einen guten Näherungswert für die Aktivität der Vaskulitis der grossen Gefässe, dennoch kann bei Patienten mit Werten im Normbereich eine Entzündungsaktivität in den grossen Gefässen fortbestehen. Diese Marker dürfen also nicht isoliert zur Kontrolle der Therapieansprache eingesetzt

werden. Ihre Verknüpfung mit bildgebenden Verfahren, insbesondere mit der PET/CT, verlangt ergänzende Massnahmen zur Evaluierung des Therapieansprechens [3].

Diskussion

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis stellt die Perikarditis die häufigste kardiale Komplikation dar [4]. Lediglich 2–4% der Patienten mit rheumatoider Perikarditis berichten über Symptome. Rheumatoide Vaskulitis betrifft vor allem die kleinen und mittleren Gefässe, aber es sind auch Fälle von Aortitis beschrieben. Die Risikofaktoren für rheumatoide Vaskulitis sind ein hoher Wert von Rheumafaktoren, ein mindestens einjähriger Abstand zwischen Beginn der rheumatoiden Arthritis und der Vaskulitis sowie vorhandene Knochenerosionen und rheumatoide Knötchen. Tabakkonsum ist der einzige Umweltfaktor, dessen Vergesellschaftung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer rheumatoiden Vaskulitis belegt ist.

Die rheumatoide Aortitis ist für 4% der nicht infektiösen Aortitiden verantwortlich. Das mittlere Diagnosealter beträgt 56 Jahre, und das mittlere Intervall zwischen der Diagnose von Polyarthritiden und Aortitis liegt bei 6,4 Jahren. Die Patienten zeigen in der Regel Anzeichen einer schweren rheumatoiden Arthritis. Die Manifestationen der rheumatoiden Vaskulitis sind variabel und können allgemeine Symptome wie Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust umfassen, aber auch Hautschäden, multiple Mononeuritis, Schädigungen viszeraler Organe und Gefässverschlüsse mit Gangrän. Hautschäden in Form von Purpura, Verdickungen und

Ulzera treten in 90% der Fälle von rheumatoider Vaskulitis auf [5].

In der Diagnostik ist es schwierig, auf Grundlage der Histopathologie zwischen einer Aortitis rheumatoiden Ursprungs und sonstiger Ursachen zu differenzieren. Die Diagnostik beruht im Wesentlichen auf dem klinischen Kontext der rheumatoiden Arthritis, nachdem andere Ursachen ausgeschlossen wurden.

Sobald die Diagnose feststeht, ist die umgehende Einleitung einer Kortikoidtherapie notwendig, um schwere Komplikationen wie Stauungsherzinsuffizienz, Aortenruptur und Myokardischämie, die lebensbedrohlich sein können, zu verhindern.

Bei dem besprochenen Patienten weisen die schon länger bestehende, seit Jahren unbehandelte rheumatoide Arthritis, die fehlenden klinischen Hinweise einer anderen Ursache der Vaskulitis, die laborchemischen Werte und die Bildgebung auf eine aktive rheumatoide Arthritis hin; zusammen mit dem raschen Entzündungsrückgang nach Einleitung der Kortikoidgabe deutet alles auf eine Aortitis rheumatoiden Ursprungs.

Danksagung

Wir danken unseren Kollegen des service de Médecine Nucléaire et de Radiologie du CHUV: Prof. John Prior, Dr Antoine Leimgruber, Dresse Leonor Alamo Maestre, Dresse Marion Roux.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanzielle oder persönliche Unterstützung im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Heather L Gornik, Mark A Creager, Aortitis, *Circulation*. 2008;117:3039–51.
- 2 Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, Storie D, Yacyshyn E. The Role of Biological Agents in the Management of Large Vessel Vasculitis (LVV): A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;Dec 17;9(12).
- 3 Yamashita H, Kubota K, Mimori A. Clinical value of whole-body PET/CT in patients with active rheumatic diseases. 2014;16(5):423.
- 4 Kitas G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med*. 2001;Jan–Feb;1(1):18–21.
- 5 Kaneko S, Yamashita H, et al. Rheumatoid arthritis associated aortitis: a case report and literature review. *SpringerPlus*. 2014;3:509.

Korrespondenz:
Dr. Malik Benmachiche
Chef de clinique
Service de médecine interne
CHUV
CH-1011 Lausanne
Malik.benmachiche[at]
chuv.ch

Antworten: 1. b), 2. c), 3. c), 4. e), 5. a) und e)