

Eine diagnostische Falle

Status febrilis mit Neutrophilie, Hautausschlag und abnormen Leberwerten

Dr. med. Jessica Fischer^a, Dr. med. Sylvie Maitre^b, Dr. med. Olivier Lamy^a, Dr. med. Camillo Ribi^b

^a Service de Médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne

^b Service d'Immunologie et Allergie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne



Fallbeschreibung

Ein 65-jähriger Patient konsultiert seinen Arzt aufgrund eines Status febrilis mit Temperaturen von bis zu 40,2 °C, heftigem Schüttelfrost, Halsschmerzen, Asthenie und Muskelschmerzen. Es wird eine Pneumonie vermutet und Co-Amoxicillin verschrieben. Drei Tage später gibt es keine klinische Besserung zu verzeichnen. Der Patient bemerkt einen erythematösen Hautausschlag mit konfluierenden Flecken ohne Juckreiz. Dieser beginnt am Rumpf, weitet sich auf Extremitäten und Bauch aus und klingt fünf Tage später wieder ab. Das Antibiotikum wird abgesetzt. Es tritt ein Ikterus auf. Der Patient wird ins Spital eingewiesen. Die klinische Untersuchung ergibt: Temperatur von 38,2 °C; BD 159/97 mm Hg; HF 110/min, AF 28/min, Sauerstoffsättigung 93% unter 2 l O₂. Die Skleren sind gelb ohne sonstige Schleimhautläsionen. Die Blutuntersuchung ergibt eine normochrome normozytäre Anämie mit 86 g/l, eine Leukozytose mit 27 G/l und 83% Neutrophilen, davon 79% segmentkernig, ein CRP von 229 mg/l und eine schwere Cholestase mit hepatischer Zytolyse (ASAT und ALAT ums Vierfache des Normwerts erhöht).

Frage 1: Welche Zusatzuntersuchung(en) würden Sie in diesem Stadium durchführen?

- a) Blutkulturen
- b) Ferritin
- c) Echokardiographie
- d) CT Thorax-Abdomen
- e) Alle vorgenannten Untersuchungen

Mehrere Paar Blutkulturen und die Urinkulturen sind negativ. Die Echokardiographie gibt keinen Anhalt für eine Endokarditis und der Augenhintergrund ist unauffällig. Das Urinsediment ist normal. Anhand des CT Thorax-Abdomen können ein tiefer gelegener Infektionsherd oder eine Cholezystitis ausgeschlossen werden. Es zeigt jedoch eine Gallengangserweiterung von 25 mm. Der Ferritinwert ist mit 3805 µg/l (Normwert

30–300) erhöht. Eine ERCP und eine MRCP ergaben keinen Hinweis auf einen Gallengangsverschluss. Der Patient erhält eine erneute Therapie mit einem Breit-spektrumantibiotikum, ohne Verbesserung. Umfangreiche Tests auf eine atypische oder opportunistische Infektion sind negativ. Die Whipple-Krankheit und eine Leptospirose können ausgeschlossen werden. Eine infektiöse Ursache erscheint somit unwahrscheinlich.

Klinisch besteht Fieber unklarer Genese mit Neutrophilie und cholestatischer Hepatitis. Die immunologische Untersuchung ergibt ein IgG lambda Paraprotein bei der Immunfixation. Die Tests auf antinukleäre Antikörper (ANA), Rheumafaktor (RF), antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) sowie mit Autoimmunhepatitis und primär biliärer Zirrhose assoziierte Antikörper sind negativ. Die Bestimmung von Komplementfaktoren, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) und IgG-Subklassen (IgG4) sind normal. Eine Biopsie der Arteria temporalis ist unauffällig.

Aufgrund einer neu aufgetretenen Thrombozytopenie wird eine Knochenmarksbiopsie (KMB) durchgeführt, wodurch ein multiples Myelom ausgeschlossen werden kann. Das PET-CT zeigt keinen verdächtigen Hypermetabolismus.

Frage 2: Welche Diagnose(n) ist/sind in diesem Stadium zu vermuten?

- a) Malignes Non-Hodgkin-Lymphom
- b) Rheumatoide Polyarthrit (RP)
- c) Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- d) Still-Syndrom des Erwachsenen
- e) Sarkoidose

Eine onkohämatologische Erkrankung kann aufgrund der unauffälligen KMB und des normalen PET-CT ausgeschlossen werden. Es bestehen keine Gelenksbeschwerden oder Laborauffälligkeiten, die auf eine RP oder einen SLE hinweisen würden. Eine Sarkoidose ist angesichts des Fehlens hilärer Lymphadenopathien,



Jessica Fischer

des unauffälligen Augenhintergrunds und des normalen ACE-Werts unwahrscheinlich. In diesem Stadium vermuten wir ein mögliches Still-Syndrom des Erwachsenen («adult-onset Still's disease», AOSD).

Tabelle 1: Diagnosekriterien für das Still-Syndrom des Erwachsenen nach Yamaguchi et al. (aus Pouchot J, Vinceneux P. Diagnostic, évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. Presse Med. 2004;33:1019–25. Copyright © 2004, Masson, Paris, herausgegeben von Elsevier Masson SAS. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Major-Kriterien	Fieber ≥ 39 °C für ≥ 1 Woche Arthralgien oder Arthritis für ≥ 2 Wochen Still-Exanthem Leukozytose ≥ 10 g/l mit $>80\%$ polymorphkernigen Leukozyten
Minor-Kriterien	Halsschmerzen Signifikante, vor kurzem aufgetretene Lymphadenopathie Hepato- oder Splenomegalie Abnormale Leberwerte Antinukleäre Antikörper und Rheumafaktoren negativ
Ausschlusskriterien	Infektionen (insbesondere Septikämie und infektiöse Mononukleose) Neoplasien (insbesondere Lymphome) Systemische Erkrankungen (insbesondere Vaskulitis und rheumatoide Polyarthritis mit extraartikulären Manifestationen)

Zur Diagnosestellung müssen mindestens 5 Kriterien, inklusive 2 Major-Kriterien, erfüllt sein und es dürfen keine Ausschlusskriterien vorliegen.

Tabelle 2: Die wichtigsten Differenzialdiagnosen für das Still-Syndrom des Erwachsenen (aus Pouchot J, Vinceneux P. Diagnostic, évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. Presse Med. 2004;33:1019–25. Copyright © 2004, Masson, Paris, herausgegeben von Elsevier Masson SAS. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Infektionskrankheiten	Septikämie mit pyogenen Erregern Infektiöse Endokarditis Yersiniose Tiefer gelegene Infektionsherde Virusinfektionen (infektiöse Mononukleose, Parvovirus-B19-Infektion, Röteln, Hepatitis B, Zytomegalievirus- oder HIV-Infektion...) Abszedierte Parasitosen
Tumorerkrankungen	Hodgkin-Lymphom Maligne Non-Hodgkin-Lymphome Myeloproliferative Syndrome Karzinome des Bauchraums mit Fieber
Systemische Erkrankungen	Akuter Gelenkrheumatismus Rheumatoide Polyarthritis Panarteriitis nodosa Systemischer Lupus erythematodes Dermatopolymyositis Sweet-Syndrom Familiäres Mittelmeerfieber Hyper-IgD-Syndrom Schnitzler-Syndrom Angioimmunoblastische Lymphadenopathie Whipple-Krankheit

Von der Vielzahl an Diagnosekriterien kommen die von Yamaguchi am häufigsten zur Anwendung (Sensitivität: 92–96%; Spezifität 92%) (Tab. 1). Überdies ist bei AOSD der Ferritinwert häufig stark erhöht.

Die diagnoseleitende Trias bei AOSD, Status febrilis, Hautausschlag und entzündliche Gelenkschmerzen bei Personen über 16 Jahren, ist eher unspezifisch. Es gibt weder pathognomonische klinische noch labordiagnostische Hinweise auf ein AOSD. Andere Infektionskrankheiten, neoplastische und entzündliche Erkrankungen können eine ähnliche klinische Präsentation ergeben (Tab. 2) [1]. Die Diagnose AOSD stellt eine Ausschlussdiagnose dar.

Der Patient weist drei Major- (Fieber, flüchtiger Hautausschlag, Neutrophilie) und drei Minor-Kriterien (Halsschmerzen, abnorme Leberwerte sowie negative ANA und negativer RF) nach Yamaguchi auf. Die übliche Leberbeteiligung bei AOSD ist eine asymptomatische Zytolyse, wobei normalerweise nur eine leichte Cholestase auftritt und es nur sehr selten zu einem Ikterus kommt.

Frage 3: Welche Therapie sollte angesichts des fortbestehenden Fiebers und des reduzierten Allgemeinzustands begonnen werden?

- NSAR
- Kortikosteroide
- Methotrexat
- TNF- α -Blocker
- Kortikosteroide und Methotrexat

Die Behandlung bei AOSD ist empirisch. NSAR sind in 20% der Fälle wirksam, jedoch bei starker Leberbeteiligung kontraindiziert. Systemische Kortikoide sind die Behandlung erster Wahl. Es werden 0,5–2 mg Prednison/kg verabreicht [2]. Oft spricht der Patient klinisch rasch auf die Behandlung an, die Initialdosis sollte jedoch 4–6 Wochen beibehalten werden, bevor versucht wird, sie schrittweise zu verringern [3]. Wenn die Krankheit nicht kontrollierbar ist oder eine Kortikoidabhängigkeit besteht, ist eine Basistherapie zu erwägen. Dafür wird meist Methotrexat eingesetzt. Zeigen diese Behandlungen keine Wirkung, kommen Biologics zur Anwendung.

Unter 1 mg Prednison/kg ist der Verlauf günstig mit Rückgang des Status febrilis und Besserung des Allgemeinzustands innerhalb weniger Tage. Die Werte der Tests auf Cholestase und hepatische Zytolyse normalisieren sich innerhalb von 6 Wochen.

Bei mehreren Versuchen, die Kortikoidtherapie abzusetzen, kommt es immer wieder zu entzündlichen Schüben (Abb. 1). Jedes Mal weist der Patient einen Status febrilis, diffuse Gelenkschmerzen und Asthenie,

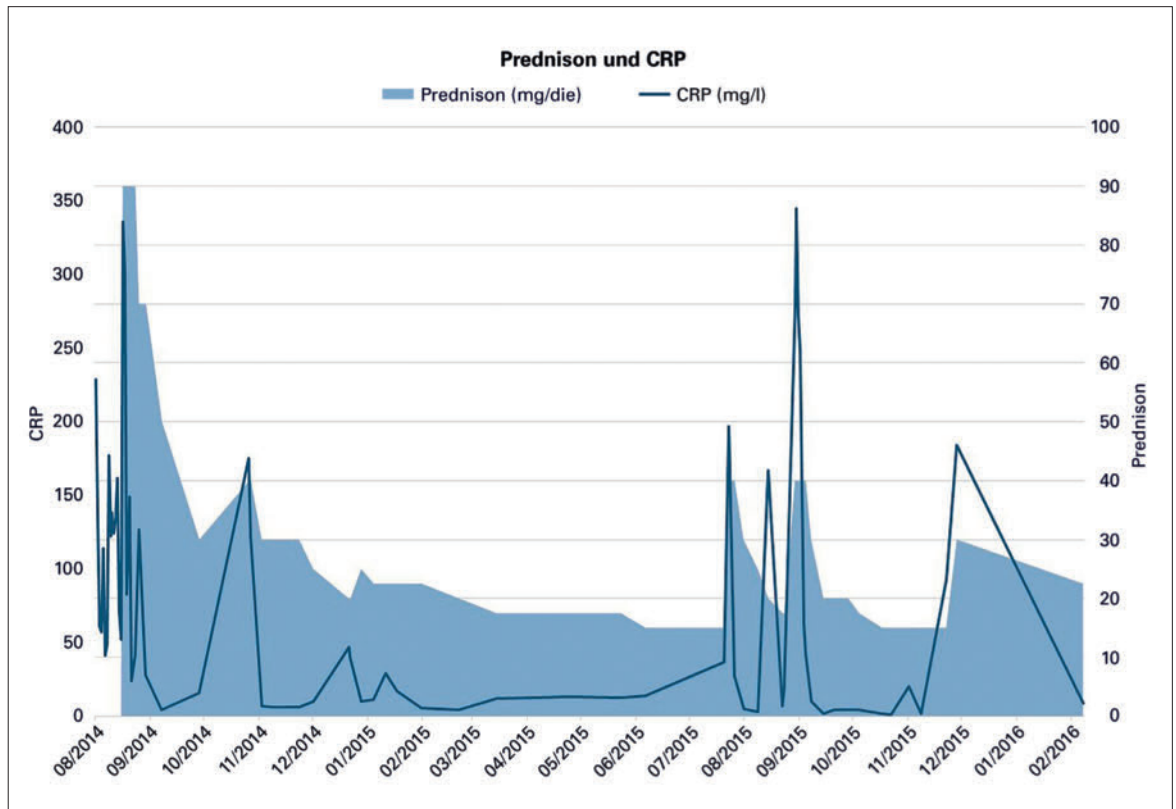


Abbildung 1: Entzündungsverlauf unter Änderung der Kortikoidtherapie.

assoziiert mit Entzündungszeichen und erneut abnormen Leberwerten im Labortest auf. Bei einer Erhöhung der Prednisondosis stabilisiert sich der Zustand jedes Mal rasch. Da die Verringerung auf weniger als 25 mg Prednison/Tag nicht möglich erscheint, ist eine s.c. Methotrexatinjektion indiziert. Die klinische Entwicklung ist über mehrere Monate zufriedenstellend,



Abbildung 2: Wiederauftreten der Entzündungszeichen und Chondritis des Nasenrückens (die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten).

wobei sich die Laborwerte normalisieren. Abbildung 1 zeigt den Entzündungsverlauf unter Änderung der Kortikoidtherapie.

Die Versuche, das Prednison unter Methotrexat auf 17,5 mg/Tag zu verringern, scheitern, weshalb zusätzlich Tocilizumab (gegen den IL-6-Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper) verabreicht wird. Der Verlauf ist günstig, es tritt jedoch eine leichte Thrombozytopenie auf. Das Methotrexat wird abgesetzt und die Tocilizumabdosis verringert. Die Thrombozytopenie stabilisiert sich bei ca. 90 G/l. Nach 4 Wochen unter 15 mg Prednison/Tag und 4 mg Tocilizumab/kg weist der Patient erneut Entzündungsanzeichen sowie eine Chondritis des Nasenrückens auf (Abb. 2).

Frage 4: An welche Differenzialdiagnose denken Sie infolge des Auftretens der Chondritis?

- a) Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose)
- b) Infektiöse Chondritis bei immunsupprimiertem Patienten
- c) Polychondritis atrophicans (PA)
- d) Panarteriitis nodosa (PAN)
- e) Sarkoidose

Das Auftreten der Chondritis spricht gegen die anfängliche Hypothese eines AOSD. Nun gilt es, eine Wegener-Granulomatose auszuschliessen. Die ANCA-Bestimmung

wird wiederholt und ist erneut negativ. Das Urinsediment ist unauffällig. Es gibt keine Hinweise auf eine Lungen- oder HNO-Beteiligung.

Angesichts der Immunsuppression ist an eine infektiöse Ursache mit pyogenen oder opportunistischen Erregern (*M. tuberculosis* oder atypische Mykobakterien, Pilzinfektion) zu denken. Im Zweifelsfall ist eine histologische Untersuchung durchzuführen. Bei dem Patienten gibt es keinen Anhalt für eine infektiöse Chondritis.

Bezüglich der Differenzialdiagnose einer entzündlichen Ätiologie treten üblicherweise weder bei PAN noch bei einer Sarkoidose Chondritiden auf. Die angesichts der gesamten klinischen Vorgeschichte wahrscheinlichste Diagnose ist eine PA, deren englische Bezeichnung, «relapsing polychondritis», auf den charakteristischen schubweisen Verlauf Bezug nimmt. Die Polychondritis ist eine seltene entzündliche Erkrankung mit variierender klinischer Präsentation. Eine Knorpelbeteiligung ist charakteristisch, jedoch nicht obligatorisch. Neben der klassischen Präsentation von Allgemeinsymptomen mit Chondritis der Ohren-, Nasen- und der Knorpel des Tracheobronchialbaums kann die Erkrankung auch proteoglykanreiche Gewebe (einschliesslich der Media der Arterien), das Auge (Skleritis), die Gelenke (Gelenkschmerzen), die Haut, die Herzklappen und die grossen Gefässe betreffen. Die Ätiologie der PA ist unbekannt und es gibt keine spezifischen immunologischen Marker. Demzufolge handelt es sich um eine klinische Diagnose. Hierbei können die Diagnosekriterien von McAdam und Damiani von Nutzen sein (Tab. 3).

Tabelle 3: Diagnosekriterien für Polychondritis atrophicans (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Arlettaz L, Ribi C. La polychondrite chronique atrophiant. Rev Med Suisse. 2010;830–4).

McAdam-Diagnosekriterien

Zur Diagnosestellung müssen mindestens 3 der 6 folgenden Kriterien vorliegen:

- | | |
|---|--|
| 1 | Chondritis beider Ohrmuscheln |
| 2 | Nicht-erosive seronegative Polyarthrit |
| 3 | Chondritis des Nasenknorpels |
| 4 | Augenentzündung |
| 5 | Chondritis des Respirationstrakts |
| 6 | Cochleäre oder vestibuläre Störungen |

Damiani-Diagnosekriterien

Zur Diagnosestellung muss mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegen:

- | | |
|---|---|
| A | Drei McAdam-Kriterien |
| B | Ein McAdam-Kriterium plus positive Histologie einer Knorpelbiopsie |
| C | Zwei McAdam-Kriterien plus Ansprechen auf Kortikosteroide oder Dapson |

Die Echokardiographie und die Lungenfunktion sind unauffällig. Die Diagnosestellung erfolgt anhand der Damiani-Kriterien: 2 McAdam-Kriterien (Chondritis des Nasenknorpels und nicht-erosive seronegative Polyarthrit) und ein gutes Ansprechen auf Kortikosteroide plus klassische klinische Vorgeschichte mit Schüben und Remissionen nach dem Ausschluss infektiöser und onkologischer Ursachen. Angesichts der Tatsache, dass die Erkrankung proteoglykanreiche Gewebe wie die Gallengänge befällt, ist die Cholestase nicht verwunderlich. Obgleich Letztere nicht zu den Diagnosekriterien für PA zählt, wird sie in der Literatur, mitunter sogar als initiale Manifestation einer PA, beschrieben [4].

Obwohl Methotrexat abgesetzt und die Tocilizumabdosierung reduziert wurde, verschlimmern sich die Thrombozytopenie und die Anämie zunehmend. Ein weiteres myelotoxisches Medikament erhält der Patient nicht. Es handelt sich um eine makrozytäre hyporegenerative Anämie mit normalen Vitaminspiegeln ohne Mangelerscheinungen oder Hämolyse. Der Ferritinwert liegt zwischen 800 und 1300 µg/l. Trotz einer Prednisondosis von 30 mg/Tag und der weiteren Einnahme von Tocilizumab sind die Entzündungswerte nicht unter Kontrolle zu bringen.

Frage 5: Wie lautet Ihre Differenzialdiagnose angesichts der Verschlimmerung der Bizytopenie bei einem aufgrund von PA behandelten Patienten?

- Myelotoxische Wirkung der Immunsuppressiva
- Entzündlich bedingte Bizytopenie
- Myelodysplastisches Syndrom
- Infektion mit atypischen Mykobakterien
- Mangelätiologie

Zahlreiche Immunsuppressiva können Zytopenien auslösen. In unserem Fall fällt der Beginn der Tocilizumabtherapie mit dem Auftreten einer Thrombozytopenie zusammen. Dies ist eine vielfach beschriebene Nebenwirkung, erklärt jedoch nicht die makrozytäre Anämie. Methotrexat wurde in geringer Dosierung zusammen mit Folsäure verabreicht. Das Fortbestehen der Zytopenie 3 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat spricht gegen eine myelotoxische Wirkung. Möglicherweise handelt es sich um eine entzündlich bedingte Anämie. Dabei käme es jedoch zu einer Thrombozytose und nicht zu einer Thrombozytopenie. Die Untersuchung auf ein myelodysplastisches Syndrom ist, angesichts der häufigen Assoziation mit PA, unerlässlich. Auch muss eine KMB durchgeführt werden. Überdies ist eine opportunistische Infektion des Knochenmarks, insbesondere eine atypische Mykobakteriose, auszuschliessen. Eine sekundäre hämo-

phagozytische Lymphohistiozytose (Makrophagenaktivierungssyndrom) kann anhand der Klinik (kein Status febrilis, guter Allgemeinzustand, keine Hepatosplenomegalie oder Lymphadenopathien) zuverlässig ausgeschlossen werden.

Die KMB ergibt eine refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB-I) von 5–10%. Es wird die Diagnose PA mit assoziierter Blutkrankheit gestellt, was eine Intensivierung der immunsuppressiven Behandlung durch die zusätzliche Gabe eines TNF- α -Blockers (Infliximab), die erneute Hintergrundbehandlung mit Methotrexat und die Fortsetzung der Prednisontherapie rechtfertigt. Darunter wird der Zustand des Patienten allmählich besser. Es werden Bluttransfusionen benötigt. Zudem wird eine Behandlung des myelodysplastischen Syndroms mit Azacitidin begonnen, wodurch sich der Zustand weiter bessert.

Diskussion

Bei Erwachsenen mit Fieber unklarer Genese gehören mehrere entzündliche Erkrankungen, wie auch das AOSD, zur Differenzialdiagnostik. In diesem Fall waren

die diagnostischen Kriterien für ein AOSD nach dem Ausschluss anderer Ursachen und fehlenden ausreichenden Anzeichen für eine andere entzündliche Erkrankung erfüllt. Schliesslich stellten sich im Verlauf charakteristische Anhaltspunkte für eine PA, wie die Entzündung der Nasenknorpel, heraus, welche nicht mit einem AOSD zu erklären waren. Infolgedessen wurde die Diagnose PA gestellt. Dabei handelt es sich um eine klinische Diagnose anhand der Damiani-Kriterien. Diese Erkrankung tritt häufig in Verbindung mit einem myelodysplastischen Syndrom auf, weshalb der Patient systematisch darauf untersucht werden sollte [5].

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Pouchot J, Vinceneux P. Diagnostic, évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. *Presse Med.* 2004;33:1019–25.
- 2 Dudler J, Revaz S. La maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Suisse.* 2008;4:702–6.
- 3 Gerfaud-Valentin M, et al. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Interne.* 2014.
- 4 Ferronato M. Cholestasis as the initial presentation of relapsing polychondritis. *Annals of Hepatology.* 2011;10(4):565–7.
- 5 Arlettaz L, Ribl C. La polychondrite chronique atrophiante. *Rev Med Suisse.* 2010;830–4.

Korrespondenz:

Dr. med. Jessica Valeria
Fischer

Centre hospitalier universitaire
vaudois Département
de médecine

Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne

jessv_tang[at]yahoo.com

Antworten

Frage 1: e. Frage 2: d. Frage 3: b. Frage 4: a, b, c. Frage 5: a, b, c, d.