

Orale und genitale Aphthen in Kombination mit HLA-B51

Ungewöhnlicher Halsschmerz

Gabriela Jermann, dipl. Ärztin; Dr. med. Daniel Ernst; Dr. med. Madeleine Rothen; Prof. Dr. med. Armin Stucki

Medizinische Klinik, SpitalSTS AG, Thun



Hintergrund

Wir berichten über den Fall eines 20-jährigen Mannes schweizerischer Abstammung, der sich wegen enoraler und genitaler Aphthen auf der Notfallstation vorstellte. Nach ausführlichen Untersuchungen stellten wir den hochgradigen Verdacht auf die Diagnose eines Morbus Behçet.

Fallbericht

Anamnese und Befunde

Der Patient berichtete, dass vor rund zwei Wochen enoral schmerzhafte Ulzerationen aufgetreten seien, eine Woche später seien Läsionen im Genitalbereich hinzugekommen. Er habe sich deswegen bereits bei seinem Hausarzt, dem Militärarzt (der Patient befand sich zum Zeitpunkt des Symptombeginns in der Rekrutenschule), einem HNO-Arzt sowie einer Dermatologin vorgestellt. Es seien diverse symptomatische Therapien eingeleitet worden, die allesamt keine Besserung gebracht haben. Bei möglicher Angina tonsillaris sei auch eine antibiotische Therapie erfolgt, die jedoch wegen fehlender Besserung vorzeitig gestoppt worden sei. Wegen progredienter Schmerzen beim Schlucken habe er kaum mehr essen und trinken können und habe 12 Kilogramm an Gewicht verloren.

Der Patient war bis anhin gesund und nahm keine Medikamente ein. Die Familienanamnese hinsichtlich entzündlicher oder maligner Erkrankungen war unauffällig.

Bei Eintritt präsentierte sich ein afebriler Patient in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit einem BMI von 19,4 kg/m².

In der klinischen Untersuchung fielen eine ausgeprägte Gingivitis und Stomatitis aphthosa, eine zervikale Lymphadenopathie sowie fibrinbelegte Ulzerationen am Skrotum auf (Abb. 1 und 2).

Im Eintrittslabor ergaben sich abgesehen von leicht erhöhten Entzündungswerten (CRP 28 mg/l, Leukozyten 16 G/l, prädominant neutrophile Granulozyten) keine Auffälligkeiten. Ambulant war bereits ein Abstrich veranlasst worden, der keinen Nachweis von Gruppe A-Streptokokken erbracht hatte. Ebenso bestanden serologisch keine Hinweise auf eine Infektion mit HIV, Hepatitis B und C, *Treponema pallidum*, *Borrelia burg-*



Abbildung 1: Orale Ulzerationen (die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten).



Abbildung 2: Genitale Ulzerationen (die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten).



Gabriela Jermann

dorferi. Mittels PCR konnte eine Infektion mit Chlamydien sowie *Herpes simplex* Typ I und II ausgeschlossen werden. Die Histologieresultate der genitalen Ulzerationen waren zum Zeitpunkt des Spitaleintritts ausstehend.

Bei Dehydratation wurde eine intravenöse Rehydrierung eingeleitet und die Ernährungsberatung involviert. Eine symptomatische Therapie mit topischem Lidocain sowie Metamizol wurde begonnen, was nur zu einer geringfügigen Linderung der Schmerzen führte.

Weitere Abklärungen und Verlauf

Zwecks weiterer ätiologischer Klärung wurden zusätzlich Serologien für EBV und CMV durchgeführt, welche, ebenso wie ein Screening für Zöliakie (Bestimmung der Anti-human-tissue-Transglutaminase-AK IgA) unauffällig ausfielen. Eine Infektion mit HSV und Coxsackie-Viren liess sich nicht nachweisen.

Die antinukleären Antikörper und der Rheumafaktor lagen im Normbereich; ein Immunglobulinmangel konnte ausgeschlossen werden.

In den Biopsien, welche im Bereich einer skrotalen Ulzeration entnommen wurden, zeigten sich oberflächlich zahlreiche neutrophile Granulozyten sowie ein lymphohistioplasmotisches Infiltrat in der Tiefe, vereinbar mit einer entzündlichen Genese der Ulzerationen. Treponemen konnten nicht nachgewiesen werden.

Angesichts eines deutlich erhöhten Calprotectins im Stuhl (340 mg/kg) erfolgte zum Ausschluss eines Morbus Crohn eine Ösophagogastroduodeno- und Ileokoloskopie, welche einen Normalbefund zeigten. Bei Verdacht auf einen Morbus Behçet erfolgte zum Nachweis einer möglichen Augenbeteiligung im Sinne einer

Uveitis eine augenärztliche Untersuchung, welche ebenfalls normwertig ausfiel.

Nach Beginn einer Therapie mit topischem Triamcinolon und Colchicin heilten die oralen und genitalen Ulzerationen innert weniger Tage ab.

Innerhalb eines Jahres nach Erstmanifestation traten erneut zweimalig orale Ulzera unter einer Sekundärprophylaxe mit Colchicin auf. Mittels Prednisolon kam es jeweils zur prompten Abheilung.

Aufgrund dieser drei Episoden einer oraler Aphthose in Kombination mit den genitalen Aphthen, des kompatiblen histologischen Befundes und dem aktiven Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen stellten wir die Diagnose eines M. Behçet. Allerdings ist es wichtig zu bemerken, dass die geforderten Diagnosekriterien nicht alle erfüllt sind: bis anhin traten erst dreimal orale Aphthen auf, genitale Aphthen wurden nur bei der Erstmanifestation beobachtet, in der ophthalmologischen Untersuchung fanden sich keine okuläre Läsionen und der Patient wies – abgesehen von den Aphthen – zu keinem Zeitpunkt typische Hautläsionen auf. Ein Pathergie-Test wurde nicht durchgeführt.

Dennoch ist von einem M. Behçet auszugehen. Trotz intensiver diagnostischer Bemühungen ergaben sich keine Hinweise auf eine alternative Ätiologie der bipolaren Aphthose. Im Sinne einer *Diagnosis ex juvantibus* bekräftigt zudem das rasche Ansprechen auf die antiinflammatorische Therapie unsere Verdachtsdiagnose, die durch den Nachweis des HLA-B51 zusätzlich gestützt wird.

Diskussion

Der Morbus Behçet ist eine entzündliche Multisystemerkrankung unklarer Ätiologie, welche typischerweise in der dritten und vierten Lebensdekade beginnt [1]. Es wurden verschiedene immunologische Abnormalitäten aufgezeigt, der exakte Mechanismus der inflammatorischen Veränderungen bleibt noch unklar. Gesichert ist eine Assoziation des humanen Leukozytenantigens (HLA) B51 mit dem Auftreten des Morbus Behçet [2].

Es besteht eine erhöhte Prävalenz der Erkrankung entlang der Seidenstrasse, von Japan über den mittleren Osten bis zu den mediterranen Ländern [1]. In westlichen Ländern ist die Erkrankung selten. Dennoch muss bei passender Klinik auch bei Patienten, die ethnisch nicht einer Risikopopulation angehören, an einen Morbus Behçet gedacht werden.

Kennzeichnend für den Morbus Behçet ist eine bipolare Aphthose. Unabhängig von der geographischen Verteilung kommt es am häufigsten zu oralen Ulzerationen (92–100%), genitalen Ulzerationen (57–93%), ku-



Abbildung 3: Schematische Darstellung des errechneten relativen Risikos, einen Morbus Behçet bei HLA-B51+-Individuen zu entwickeln [3].
© Sarah Tenthoery, Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

Korrespondenz:
Gabriela Jermann,
dipl. Ärztin
Spital STS AG
Krankenhausstrasse 12
CH-3600 Thun
gabriela.jermann[at]gmx.ch

Tabelle 1: Diagnosekriterien des Morbus Behçet.

Diagnostische Kriterien nach der «International Study Group for Behçet's Disease»	
Obligates Symptom:	Rezidivierende orale Aphthen (mindestens 3-mal jährlich)
Plus 2 der 4 folgenden Kriterien:	Rezidivierende Genitalulzera
	Typische Augenläsionen (Uveitis anterior, Uveitis posterior, retinale Vaskulitis)
	Hautveränderungen (Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln)
	Positiver Pathergie-Test

tanen Läsionen (38–99%), okulärer (29–100%) und artikulärer Beteiligung (16–84%). Zu den häufigsten kutanen Läsionen zählen das Erythema nodosum und papulopustuläre Läsionen [1]. Die oralen Ulzerationen sind rezidivierend und schmerzhaft, betreffen die Lippen, die Zunge, die Schleimhaut der Wangen und des weichen Gaumens. Die genitalen Ulzerationen entsprechen morphologisch den enoralen Läsionen, treten jedoch weniger häufig auf. Oft sind sie tiefer als die oralen Aphthen. Am häufigsten sind die Labia majora sowie das Skrotum betroffen [1]. Bei 15% der Patienten ist bei Ausbruch der Erkrankung mehr als ein Symptom vorhanden. Die häufigste Symptom-Kombination sind orale und genitale Ulzerationen [4].

Da pathognomonische Laborbefunde fehlen, basiert die Diagnose des Morbus Behçet auf klinischen Kriterien und auf dem Ausschluss alternativer Diagnosen. Die am häufigsten verwendeten Kriterien sind die ISG (International Study Group for Behçet Disease)-Kriterien von 1990. Für die Diagnosestellung müssen rezidivierende orale Ulzerationen sowie zwei der folgenden Kriterien vorliegen: rezidivierende genitale Ulzerationen, typische okuläre Läsionen, typische kutane Läsionen, positiver Haut-Pathergie-Test [5]. Beim Pathergie-Test werden 0,1 ml NaCl 0,9% intrakutan in den volaren

Unterarm des Patienten injiziert. Bei einem positiven Testresultat treten im Bereich der Injektionsstelle innerhalb von 48 Stunden Papulopusteln auf. Orale und genitale Ulzerationen gehen oft schwerer Organbeteiligung (wie Involvement von ZNS, Gastrointestinaltrakt und grossen Gefässen) voraus, so dass bei Erstmanifestation die Diagnosekriterien oft noch nicht vollständig erfüllt sind [4].

Histologisch ist der Morbus Behçet durch Vaskulitis und Thrombose charakterisiert. Frühe mukokutane Läsionen weisen oft Merkmale einer leukozytoklastischen Vaskulitis auf, späte Läsionen präsentieren sich oft als lymphozytäre Perivaskulitis. Beim Morbus Behçet ist die Aktivität der Neutrophilen erhöht, die betroffenen Organe zeigen eine relevante Infiltration durch Neutrophile und Lymphozyten [6].

Das Ziel der Behandlung ist die Prävention irreversibler Organschäden, insbesondere während der frühen, aktiven Phase der Erkrankung. Zur Behandlung der mukokutanen Läsionen sollte als primäre Therapie Colchicin eingesetzt werden, gegebenenfalls kurzfristig in Kombination mit Kortikosteroiden. Für die topische Therapie der Ulzerationen gibt es nur wenige Studien. Oft werden die gleichen lokalen Therapien wie bei habituellen Aphthen eingesetzt.

Das Fehlen einheitlicher Diagnosekriterien und pathognomonischer Laborbefunde, die Seltenheit der Erkrankung in der Schweiz und das breite Spektrum klinischer Manifestationen erschweren und verzögern die Diagnosestellung, und verschlechtern damit entscheidend die Prognose der Patienten [7].

Umso wichtiger ist es, bei entsprechender Klinik an die Diagnose des Morbus Behçet zu denken und die entsprechenden Abklärungen (ophthalmologisches Konsil, Bestimmung von HLA-B51, Durchführung Pathergie-Test) in die Wege zu leiten...

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Trotz erhöhter Inzidenz entlang der Seidenstrasse muss bei typischer Klinik auch bei Patienten westeuropäischer Herkunft an einen Morbus Behçet gedacht werden.
- Die Diagnose kann oft erst im Verlauf nach Ausschluss alternativen Diagnosen und dem Auftreten weiterer Symptome gestellt werden.
- Die Diagnosekriterien sind sehr spezifisch, aber wenig sensitiv. Es gibt keine pathognomonischen Tests zur Diagnosestellung. Bei wiederkehrenden oralen Aphthen und weiteren Kriterien muss die Diagnose in Betracht gezogen werden.
- Die Therapie ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und reicht von Colchicin und systemischen Steroiden bis hin zu Azathioprin oder Cyclophosphamid bei schweren Verläufen (zum Beispiel bei Uveitis).
- Eine rheumatologische Weiterbetreuung ist obligat.