

Seltene Komplikation bei einer erwachsenen Patientin

IgA-Vaskulitis nach *Staphylococcus aureus*-Endokarditis

Viola Rigotti^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Brenno Balestra^a; Dr. med. Beatrice Cattrini^{b,c};
PD Dr. med. Olivier Giannini^{a,c}

^a Dipartimento di Medicina Interna, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Ospedale Regionale di Mendrisio – Beata Vergine, Mendrisio; ^b Servizio di Dermatologia, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli – San Giovanni, Bellinzona, e Ospedale Regionale di Mendrisio – Beata Vergine, Mendrisio; ^c Facoltà di Scienze Biomediche, Università della Svizzera Italiana, Lugano

Hintergrund

Die IgA-Vaskulitis (IgAV; früher Purpura Schönlein-Henoch genannt) ist eine Immunkomplex-Vaskulitis der kleinen Gefässe mit überwiegendem Vorkommen von IgA1-Ablagerungen. Sie ist die systemische Vaskulitis mit der höchsten jährlichen Inzidenz in der pädiatrischen Bevölkerung (6,1–20,4/100 000), im Erwachsenenalter ist die Inzidenz deutlich niedriger (1,5–5,1/100 000) [1]. Die klinischen Manifestationen bei Erwachsenen unterscheiden sich von denen in der Pädiatrie, insbesondere die gastrointestinale und renale Beteiligung stellen die Hauptursache für Komplikationen und Mortalität im Erwachsenenalter dar.

In diesem Artikel stellen wir einen Fall von sekundärer IgAV als Folge einer *Staphylococcus aureus*-Endokarditis vor – inklusive einer Literaturübersicht über diesbezügliche Fallberichte in der erwachsenen Bevölkerung.

Fallbericht

Anamnese

Eine 79-jährige Frau, die wegen einer früheren Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Infektion, Hypertonie und Herzklappenerkrankung bekannt war und bei der vor Kurzem eine Aortenklappe wegen einer schwergradigen Aortenstenose implantiert worden war, stellte sich zwei Monate nach der Herzoperation wegen Asthenie und intermittierenden Fiebers auf unserer Notaufnahme vor. Sie klagte ausserdem über Schmerzen in Schulter, Hals- und Lendenwirbelsäule, die mit Fieberspitzen einhergingen.

Status und Befunde

Am Tag der Aufnahme war die Patientin apyretisch, normotensiv und normokard. Bei der Herzauskultation fanden wir ein 3/6-Systolikum über dem Aortenfokus. Die Palpation der Wirbelsäule und der Schultern war indolent, Haut und Gelenke waren unauffällig.

Bei den Laboruntersuchungen fanden wir eine milde hypochrome, normozytäre, hyporegenerative Anämie, eine mässige Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) von 37 mg/l und eine hohe Blutsenkungsreaktion von 80 mm/h. Der initiale Kreatininwert betrug 89 µmol/l (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] gemäss der Formel der «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» [CKD-EPI] von 90 ml/min) mit einem normalen Urinsediment ohne Hämaturie oder Proteinurie im Urinstick. Die bei Spitaleintritt entnommenen Blutkulturen waren steril.

Am vierten Tag des Krankenhausaufenthaltes zeigte die Patientin eine Fieberspitze bis zu 40 °C mit Schüttelfrost und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Die Blutkulturen wurden daraufhin wiederholt und waren diesmal positiv für *Staphylococcus (S.) aureus* (Methicillin-sensitiver *S. aureus* [MSSA]). Die transthorakale und die anschliessende transösophageale Ultraschalluntersuchung zeigten keine eindeutigen Klappenvegetationen. Im weiteren Verlauf klagte die Patientin über eine verminderte Sehschärfe des rechten Auges. Die ophthalmologische Untersuchung ergab ein choroidales hämorrhagisches Infiltrat (Roth-Flecken), das mit einer Endokarditis gut vereinbar war.

Diagnose, Therapie und Verlauf

Das Vorhandensein eines Haupt- und dreier Nebenkriterien nach Duke erlaubten uns, trotz Fehlen eindeutiger Vegetationen, die Diagnose einer MSSA-Endokarditis nach kürzlich erfolgter Implantation einer biologischen Prothese zu stellen. Wir behandelten die Patientin zunächst mit Vancomycin, Rifampicin und Gentamycin und nach Erhalt des Antibiogramms mit Gentamycin und Flucloxacillin über zwei Wochen. Im Verlauf der Behandlung verschlechterte sich die Nierenfunktion bis zu einem Kreatininwert von 183 µmol/l, das Urinsediment zeigte erstmals zahlreiche glomeruläre Erythrozyten (Akanthozyten) mit einer Proteinurie im nephrotischen Bereich (Albuminurie



Viola Rigotti

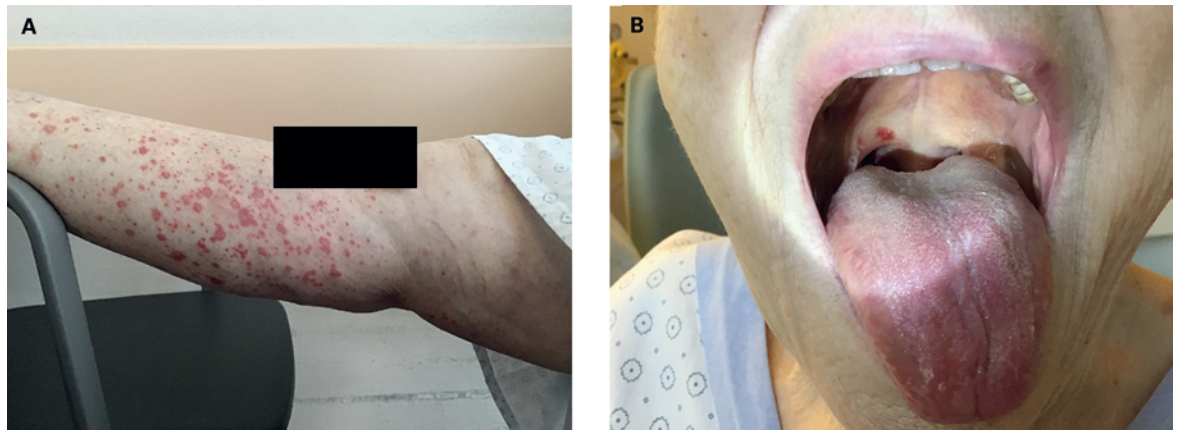


Abbildung 1: A) Palpable Hautpurpura an der rechten unteren Extremität. B) Petechien an der Mundschleimhaut. Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

3,5 g/d). Gleichzeitig beklagte die Patientin diffuse Bauchschmerzen. Es traten Arthralgien und eine palpable Hautpurpura, vor allem an den unteren Extremitäten und an der Schleimhaut der Mundhöhle (Abb. 1), auf. Zu diesem Zeitpunkt stellten wir die Antibiotikatherapie auf Daptomycin über vier Wochen um.

In Anbetracht der doppelten Thrombozytenaggregationshemmung verzichteten wir auf eine Nierenbiopsie. Stattdessen führten wir eine Hautbiopsie durch, die eine leukozytoklastische Vaskulitis mit Beteiligung kleiner und mittelkalibriger Gefässe der oberflächlichen und tiefen Dermis mit assoziierter Eosinophilie zeigte; die direkte Immunfluoreszenz ergab granuläre IgA-Ablagerungen an den oberflächlichen Gefässen (Abb. 2).

Anhand der Symptome, der klinischen Manifestationen und der Hautbiopsie konnten wir die Diagnose einer IgAV stellen. Als mögliche Auslöser der Vaskulitis betrachteten wir die Staphylokokkeninfektion oder aber die Antibiotikatherapie (am ehesten Flucloxacillin).

Im Verlauf der Erkrankung beobachteten wir eine weitere, rasche Verschlechterung der Nierenfunktion bis zu einem Kreatininwert vom 300 $\mu\text{mol/l}$ mit gleichzeitiger Proteinurie (Albuminurie von 7 g/d) – bei unauffälligem Urinsediment zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme war der Urinstatus aufgrund des signifikanten Kreatininanstiegs erneut untersucht worden. Die Entwicklung mit rasch progredienten Anzeichen einer Nierenbeteiligung veranlasste uns zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit Prednison 1 mg/kg Körpergewicht. Trotz Kortikosteroidtherapie kam es zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, die uns dazu veranlasste, eine dreiwöchentliche Hämodialysetherapie zu beginnen.

Trotz ihres fortgeschrittenen Alters profitierte die Patientin von der Kortikosteroidtherapie in absteigender Dosierung über eine Dauer von neun Monaten sowie von den regelmässigen Hämodialysesitzungen für eine Gesamtdauer von drei Monaten, wodurch eine

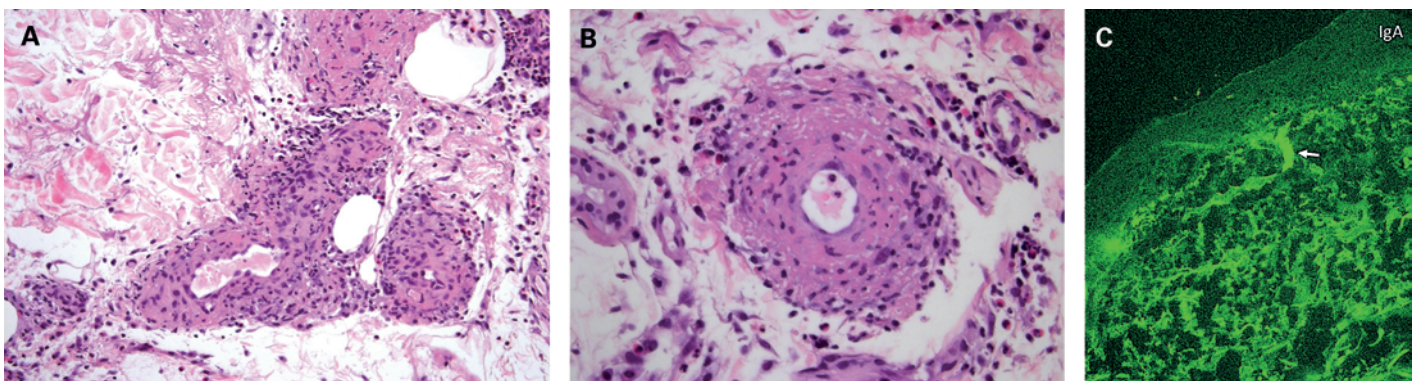


Abbildung 2: A) Histologisches Präparat der Haut (Hämatoxylin-Eosin-(HE)-Färbung, Vergrößerung 100x): Lymphohistiozytäres Infiltrat im Bereich der kleinen und mittleren Gefässe in der oberflächlichen und tiefen Dermis. B) Histologisches Präparat der Haut (HE-Färbung, 200x): Lymphohistiozytäres und eosinophiles Infiltrat in der Wand eines kleinkalibrigen Gefässes mit fibrinoider Nekrose und assoziierten Zelltrümmern. C) Histologisches Präparat der Haut (100x): Immunfluoreszenz-Nachweis von IgA-Ablagerungen (Dr. med. L. Fontao, Dermatologisches Labor, Hôpitaux universitaires Genève).

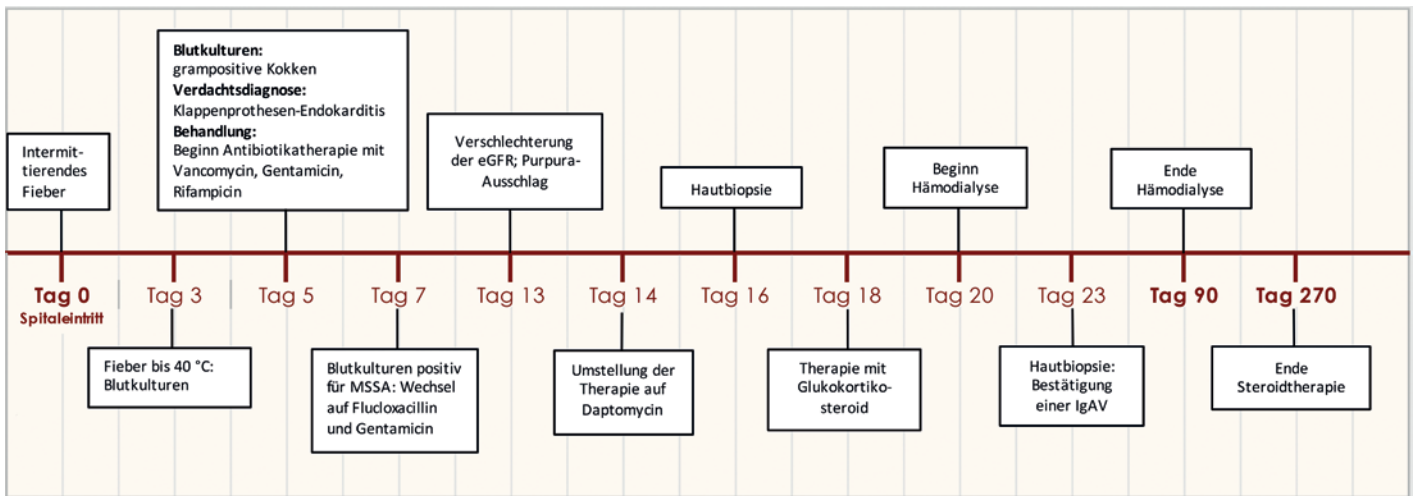


Abbildung 3: Zeitachse der Ereignisse.

MSSA: Methicillin-sensitiver *Staphylococcus aureus*; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IgAV: Immunglobulin-A-Vaskulitis.

deutliche Verbesserung der Nierenfunktion bis zu einem Kreatininwert von 102 µmol/l und einer Proteinurie von 0,6 g/l eintrat, was eine Unterbrechung der Kortikosteroidtherapie ermöglichte. Abbildung 3 stellt den zeitlichen Ablauf der Ereignisse und Massnahmen im Überblick dar.

Diskussion

Die IgAV ist eine systemische Erkrankung, die bekanntermassen viel häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auftritt. Die Diagnose basiert auf klinischen Kriterien und kann leicht durch eine Hautbiopsie mit dem Nachweis von IgA-Ablagerungen bestätigt werden; selten ist eine Nierenbiopsie erforderlich. Die Palpable Hautpurpura tritt oft früh auf, findet sich besonders an den Beinen und am Gesäss, kann sich aber auf den ganzen Körper ausdehnen. Die Diagnosekriterien für die IgAV sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Manifestationen dieser Vaskulitis im Erwachsenenalter – mit Prädisposition des männlichen Geschlechts –

unterscheiden sich im Vergleich zum Kindesalter durch eine höhere Prävalenz von Arthralgien und die Schwere der Hautläsionen, die bei Erwachsenen ulzerativ, bullös oder sogar nekrotisch-hämorrhagisch sein können. Bei jungen Menschen unter 20 Jahren sind dagegen Ulzera praktisch nie vorhanden. Auch die Proteinurie, insbesondere im nephrotischen Bereich, ist bei Erwachsenen häufiger. Die mögliche späte Entwicklung einer schweren oder terminalen Niereninsuffizienz, die eine Ersatztherapie erfordert (11% der Erwachsenen), ist unabhängig von der Altersgruppe, obwohl sie in einigen Kohorten in der erwachsenen Bevölkerung häufiger aufzutreten scheint [1]. Bei Verdacht auf eine IgAV ist zusätzlich zur Überwachung des Kreatininwerts eine regelmässige Untersuchung des Urinstatus durchzuführen, um eine frühzeitige Hämaturie und/oder Proteinurie zu erkennen. Die renale Langzeitprognose bei IgAV ist im Vergleich zu der bei anderen Vaskulitiden der kleinen Gefässe besser, da es innerhalb von fünf Jahren zu einer vollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt. Eine Ausnahme bilden Menschen

Tabelle 1: Diagnosekriterien der IgA-Vaskulitis [2].

Purpura oder Petechien, die vorwiegend in den unteren Gliedmassen verteilt sind, und mindestens eines der folgenden Kriterien:	
Abdominalschmerzen	Kolikartige Schmerzen mit akutem Auftreten Jede gastrointestinale Blutung und/oder Intussuszeption
Histopathologie	Leukozytoklastische kutane Vaskulitis mit vorherrschenden IgA-Ablagerungen Proliferative Glomerulonephritis mit IgA-Ablagerungen
Arthritis oder Arthralgie	Akut aufgetretene Schwellung eines oder mehrerer Gelenke ohne Trauma oder mit funktionellen Einschränkungen
Nierenbeteiligung	Proteinurie >0,3 g/24 h oder Albumin/Kreatinin-Verhältnis >30 mg/mmol in der Morgenurinprobe Hämaturie oder Akanthozyturie: >5 Erythrozyten pro Fläche Niereninsuffizienz: gemessene oder berechnete eGFR <50% der Norm

eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle 2: Therapeutische Indikationen in der erwachsenen Bevölkerung.

Therapie	Indikation	Wirkweise	Follow-up
Symptomatische Therapie mit elastischen Strümpfen; nichtsteroidale Antirheumatika, Colchicin	Firstline-Therapie bei fehlender Nierenbeteiligung [13]		Klinische Überwachung
Dapson	Magen-Darm- und Gelenksymptome [14]	Hemmung der Interaktion von IgA und Neutrophilen	Chirurgischer Eingriff bei Darminvagination
Prednison (1 mg/kg Körpergewicht)	Schwere Nierenbeteiligung mit Proteinurie >0,75 g/d; schwerer gastrointestinaler Befall	Immunsuppression	Zweiwöchentliche Kontrolle von Kreatinin und Urinsediment, Dosisreduktion bei Verbesserung der Proteinurie
Cyclophosphamid/ Mycophenolat	Rasch progrediente Glomerulonephritis (halbmondförmige Glomerulonephritis) [12]	Immunsuppression	
(Rituximab)	Bei unwirksamer Kortikosteroid- und Cyclophosphamid-Therapie (Cave: nur wenige Fallberichte vorhanden)	B-Zell-Hemmung	
Nierentransplantation	Terminales Nierenversagen		Regelmässige Kontrollen der Nierenfunktion (Cave: häufige Rezidive)

über 50 Jahre, bei denen eine hohe Sterblichkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besteht.

Es sind mehrere auslösende Faktoren für die Purpura Schönlein-Henoch bekannt, beispielsweise Infektionen mit Mykoplasmen, Epstein-Barr-Virus (EBV), Hepatitis-B-Virus (HBV), Parvovirus B19, Streptokokken oder Staphylokokken sowie Medikamente, insbesondere Antibiotika (vor allem Beta-Laktame und Cephalosporine). Allerdings ist die Pathogenese der Erkrankung bis heute unklar. In einer japanischen Studie [3] konnte bei sechs Personen mit IgA-Glomerulonephritis, die mit einer *S. aureus*-Infektion assoziiert war, eine Aktivierung bestimmter T-Zell-Rezeptoren nachgewiesen werden, die Zytokine produzierten, die an der Immunantwort beteiligt sind; diese Befunde normalisierten sich nach Abschluss der Antibiotikatherapie. In diesen Fällen scheinen sowohl Antigene als auch Enterotoxine von *S. aureus* an der Pathogenese

der Nephritis bei Personen mit IgAV beteiligt zu sein. Bei Erwachsenen wird häufiger als bei Kindern eine Korrelation mit einer Vorgeschichte von Medikamenten wie nichtsteroidalen Antirheumatika und Antibiotika gefunden. In der Literatur sind nur sechs Fälle beschrieben [4–9], bei denen eine IgAV mit einer Endokarditis assoziiert war. In drei Fällen [6, 8, 9] benötigten die Betroffenen eine Behandlung mit Kortikosteroiden, in zweien davon eine hämodialytische Behandlung [6, 9].

Die Behandlung der IgAV ist in der pädiatrischen Population offensichtlich besser untersucht, hingegen wird die Therapie Erwachsener in Ermangelung schlüssiger Daten noch viel diskutiert [10]. Die Therapie ist fast immer symptomatisch und die Wahl der immunsuppressiven Behandlung hängt vom Schweregrad der klinischen Manifestationen und insbesondere der Nierenbeteiligung ab. Im Allgemeinen scheint eine Steroidtherapie eine vernünftige Option zu sein. Kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion oder zum Auftreten einer nephrotischen Proteinurie, wie bei einer extrakapillären Glomerulonephritis in der Nierenbiopsie (halbmondförmig bei >50% der Glomeruli), dann besteht die Indikation, eine Therapie mit Cyclophosphamid zu beginnen. Zeigt hingegen die Nierenbiopsie Zeichen einer chronischen Entzündung, eine hohe Rate an interstitieller Fibrose oder sklerotische Glomeruli, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blockern vorzuziehen, um die Proteinurie zu reduzieren und eine potentiell toxische Immunsuppression zu vermeiden [11].

In unserem Fall waren wir mit einer infektiösen Endokarditis konfrontiert und haben uns – bei nicht vor-

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Pathogenese der IgA-Vaskulitis (IgAV) ist nicht bekannt, beteiligt sind viele auslösende Faktoren wie Infektionen, Impfungen, Antibiotikaeinnahme (vor allem Beta-Laktame und Cephalosporine). Bei unserer Patientin war möglicherweise der *Staphylococcus aureus* (oder aber die Antibiotika) im Rahmen einer Endokarditis der Auslöser der IgAV, was selten der Fall ist.
- Kutane Manifestationen sind bei der infektiösen Endokarditis relativ häufig (15–50%): Petechien, Osler-Knötchen, Splinterblutungen, Janeway-Läsionen. Viel seltener muss man auch an eine IgAV denken.
- Die IgAV ist eine meist benigne Vaskulitis, die vor allem im Kindesalter auftritt, meistens symptomatisch behandelt wird und selten Rezidive aufweist.

handenem Nierenbiopsiebefund – für eine Monotherapie mit Kortikosteroiden entschieden. Rückblickend hätte eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid bessere Ergebnisse erzielt, da laut Pagnaux et al. [12] diese Option eine höhere Verträglichkeit aufweist und gleichzeitig die Länge der Steroidtherapie verkürzt werden kann. Die therapeutischen Indikationen bei Erwachsenen finden sich in Tabelle 2.

Verdankung

Herzlichen Dank an Dr. L. Fontao (Dermatologisches Labor, Hôpitaux universitaires Genève) für das Immunfluoreszenz-Präparat.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Villatoro-Villar M, Crowson CS, Warrington KJ, Makol A, Ytterberg SR, Koster MJ. Clinical characteristics of biopsy-proven IgA vasculitis in children and adults: A retrospective cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(9):1769–80.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):798–806.
- Hirayama K, Kobayashi M, Muro K, Yoh K, Yamagata K, Koyama A. Specific T-cell receptor usage with cytokinemia in Henoch-Schön-

lein purpura nephritis associated with *Staphylococcus aureus* infection. *J Intern Med.* 2001;249(4):289–95.

- Ha SE, Ban TH, Jung SM, Bae KN, Chung BH, Park CW, Choi BS, et al. Henoch-Schönlein purpura secondary to infective endocarditis in a patient with pulmonary valve stenosis and a ventricular septal defect. *Korean J Intern Med.* 2015;30(3):406–10.
- Lavie G, Henig O, Weber G, Zlotnick AY, Cohen S. Afebrile endocarditis presenting as purpura and acute renal failure. *Am J Med* 2015;128(3):e5–6.
- Berquist JB, Bartels CM. Rare association of Henoch-Schönlein Purpura with recurrent endocarditis. *WMJ.* 2011;110(1):38–40.
- Montoliu J, Miró JM, Campistol JM, Trilla A, Mensa J, Torras A, Revert L. Henoch-Schönlein purpura complicating Staphylococcal endocarditis in a heroin addict. *Am J Nephrol.* 1987;137–9.
- Galaria NA, Lopressti NP, Magro CM. Henoch-Schönlein purpura secondary to subacute bacterial endocarditis. *Cutis.* 2002;69(4):269–73.
- Ilyas S, Salim S. A rare association of acute bacterial endocarditis with Henoch-Schönlein purpura (HSP) in an adult patient. *S D Med.* 2014;67(12):493–5,497.
- Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): Current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):171–8.
- Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, Chanal J, Amoura Z, Le Gouellec N, et al. Characteristics and management of IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) in adults Data From 260 patients included in a French multicenter retrospective survey. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1862–70.
- Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazières B, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):1117–27.
- Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-Schönlein purpura: A literature review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1160–66.
- Iqbal H, Evans A. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura: A case series. *Arch Dis Child.* 2005;90(9):985–6.

Korrespondenz:

Viola Rigotti

Medico assistente

Medicina Interna

Ospedale Regionale di Mendrisio – Beata Vergine

Ente Ospedaliero Cantonale

(EOC)

Via Alfonso Turconi 23

CH-6850 Mendrisio

Rigottiv[at]gmail.com