

Pathologie 2022 · 43:377–380
<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01063-7>
Angenommen: 8. März 2022
Online publiziert: 4. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion

M. Gaida, Mainz



Myositis als postakute Folge einer COVID-19-Erkrankung?

Auch in Zeiten der Pandemie können Muskelbiopsien oft nur im Kontext einer genauen Weitergabe klinischer Informationen beurteilt werden

S. Engelhardt¹ · B. Dislich² · C. Zubler³ · T. Maragkou² · M. Wartenberg² · A. Tzankov¹¹ Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz² Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern, Schweiz³ Departement für Plastische- und Handchirurgie, Inselspital Universitätsspital Bern, Bern, Schweiz

Zusammenfassung

Es wird über eine an COVID-19 erkrankte Patientin mit Verdacht auf eine Myositis als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion berichtet. Initial führte wenig Information über die Krankengeschichte zur erschwerten histopathologischen Interpretation. Im Verlauf konnten weitere Details eruiert und die Diagnose einer infekassozierten thrombotischen Mikroangiopathie im Rahmen einer *Morganella-morganii*-Myositis gestellt werden. Der Fall zeigt, dass auch in Zeiten der allgegenwärtigen Pandemie und selbst bei positivem COVID-19-Test Differentialdiagnosen sowie der integrative klinisch-pathologische Ansatz bei der Befundung von Muskelbiopsien nicht außer Acht gelassen werden sollten.

Schlüsselwörter

Infektion · Mikroangiopathie · Ecthyma gangrenosum · Autoimmunhepatitis · Agranulozytose

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01063-7>) enthält eine zusätzliche Tabelle.



Zusatzmaterial online – bitte QR-Code scannen

Anamnese

Im Januar 2021 erkrankte eine 51-jährige Patientin an COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Im Februar 2021 stellte sie sich bei ihrer Hausärztin mit Myalgien der Extremitäten, vor allem der linken Oberschenkelmuskulatur, und 2 schmerzhaften, erythematösen Hautläsionen mit imminenter Ulzeration am rechten Ohr und am linken Unterarm vor (▣ **Abb. 1**). Es bestand Abgeschlagenheit und Fieber (38,4 °C). Die Patientin nahm eine Bedarfsmedikation mit Novaminsulfon zu sich. Nach Einweisung ins Spital zeigte sich laborchemisch eine Neutropenie von 0,22 G/L, erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) von 188 mg/l, erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) von 65 U/l und erhöhtes direktes Bilirubin (25 µmol/l). Die Hautläsionen wurden als *Ecthymata gangraenosa* eingeordnet. Als Vorerkrankung bestand eine initial unerwähnte Autoimmunhepatitis (Erstdiagno-

se 08/19), die mit 2 g/d Mycophenolat-Mofetil (MMF) therapiert wurde. Aufgrund anhaltender Myalgien im linken Oberschenkel erfolgte im März 2021 eine Skelettmuskelbiopsie, zu deren Zeitpunkt bei der Patientin der SARS-CoV-2-PCR-Test (Nasen-Rachen-Abstrich) weiterhin positiv war.

Befund

Klinisch wurde der Verdacht auf eine bakterielle Weichteilinfektion der linken Oberschenkelmuskulatur (▣ **Abb. 1**) geäußert, was zum ersten Zeitpunkt der Befundung für die Pathologie unbekannt war.

In einer von 7 Biopsien aus subkutanem Fettgewebe, Faszie und Muskeln aus der betroffenen Region wurde *Morganella morganii*, ein gramnegatives Stäbchenbakterium, nachgewiesen. Die zugesandte Muskelbiopsie für die histopathologische Begutachtung stammte aus identischer Entnahmestelle. Zudem wurde in



Abb. 1 ▲ **a** Effloreszenz am Tragus des rechten Ohrs, **b** Effloreszenz an der Streckseite des linken Unterarms, **c** Effloreszenz mit Verdacht auf bakterielle Weichteilinfektion

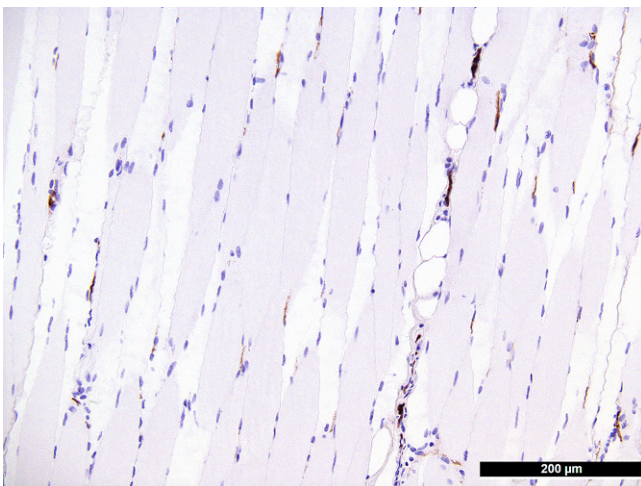


Abb. 2 ◀ Muskelbiopsie (Fibrinfärbung mit dem polyklonalen Antikörper Dako A0080 (Dako Denmark A/S, Glostrup, Dänemark) nach 30-minütigem Pronase-Vorverdau und einer Verdünnung von 1:100.000) mit thrombotischer Mikroangiopathie

3/20 Blutkulturen ein Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus* (MSSA) nachgewiesen. Zu Beginn des Spitalaufenthalts erhielt die Patientin aufgrund des Fiebers in Neutropenie, das vermutlich durch Novaminsulfon und MMF ausgelöst wurde, zu Beginn Cefepim ($3 \times 2 \text{ g/d i.v.}$). Im Verlauf wurde die Patientin wie in **Tab. 1** dargestellt antibiotisch behandelt.

Die MMF-Dosis wurde vorübergehend halbiert und das Knochenmark mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) angeregt.

Histopathologische Diagnose

In der Biopsie ließen sich vereinzelte Muskelfasernekrosen mit Myophagie beobachten bei insgesamt diskreter T-Zellinfiltration und ohne indirekte Hinweise für eine humoral vermittelte Antwort in der Färbung für Komplement C5b-9. Es zeigte sich eine vermehrte Präsenz von M2-polarisierten (CD163- und CD206-positiv) Makrophagen respektive Histozyten. Zudem zeigte sich in der Fibrinfärbung eine thrombotische Mikroangiopathie (**Abb. 2; Supplement-Tab. 1**). In der Färbung nach Brown-Brenn ließen sich weder grampositive noch gramnegative Bakterien darstellen. Immunhistochemisch waren

keine Nukleokapsid-Antigene des SARS-CoV-2 nachweisbar; auch die SARS-CoV-2-RT-PCR aus dem Gewebe (TaqMan™ 2019-nCoV Control Kit v1, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) war negativ.

Integrative Diagnose

In Zusammenschau aller Befunde litt die Patientin am wahrscheinlichsten an einer durch die immunsuppressive Therapie der Autoimmunhepatitis und Novaminsulfonbedingten Agranulozytose. Vor diesem Hintergrund bildeten sich eine Weichteilinfektion, eine MSSA-Bakteriämie sowie *Ecthymata gangraenosa* als opportunistische Infektionen. Zudem konnte eine thrombotische Mikroangiopathie in der Biopsie nachgewiesen werden, welche im Kontext der erst nach Recherche eruierten bakteriellen Infektion als mit dieser assoziiert interpretiert wurde. Ein kausaler Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion im Sinne einer „post-acute sequela of COVID-19“ (PASC) konnte mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden.

Diskussion

Die initial beschriebenen Veränderungen interpretierten wir als möglichen mikroangiopathischen COVID-19-Schaden/PASC [2, 6]. Für die Diagnose einer PASC sind anamnestic anhaltende Beschwerden über 12 Wochen, die nicht durch eine alternative Diagnose erklärbar sind, erforderlich. Daher baten wir um Einsicht in die Krankenakte der Patientin. Hierdurch erhielten wir weitere wichtige Informationen, die eine integrative Diagnose erst ermöglichten und eine PASC falsifizierten. Die kausale Kette stellte sich für uns wie folgt dar:

1. Agranulozytose durch immunsuppressive Therapie der Autoimmunhepatitis und Novaminsulfoneinnahme,
2. damit im Zusammenhang stehende Weichteilinfektion mit *Morganella morganii* und MSSA-Bakteriämie,
3. schließlich infektassoziierte thrombotische Mikroangiopathie des betroffenen Muskels.

MMF zeigt neben Azathioprin und Novaminsulfon als häufige Nebenwirkung eine Myelotoxizität, die in bis zu 10% zu einer

Tab. 1 Verlauf der antibiotischen Therapie		
Dauer	Wirkstoffe	Indikation
25.02.21–27.02.21	Cefepim 3 × 2 g/d i.v.	V. a. <i>Pseudomonas-aeruginosa</i> -Sepsis aufgrund der <i>Ecthymata gangraenosa</i>
27.02.21–27.02.21	Vancomycin 25 mg/Kg KG einmalig, danach 2 × 15 mg/Kg KG	Evtl. Abdeckung MRSA, am 27.02.21 MSSA nachgewiesen
27.02.21–03.03.21	Clindamycin 3 × 900 mg/d i.v.	Toxin-Bildungshemmung bei V. a. Streptokokken-Gruppe-A-Infektion
27.02.21–23.03.21	Piperacillin/Tazobactam 4 × 4,5 g/d i.v. (4 g Piperacillin/0,5 g Tazobactam)	Erweiterung der Antibiose bei verschlechtertem Allgemeinzustand der Patientin
23.03.21–29.03.21	Meropenem 3 × 1 g/d i.v.	Eskalation der Antibiose wegen biotischem Nachweis von <i>Morganella morganii</i> am 19.03. unter bisheriger Therapie
29.03.21–05.04.21	Cotrimoxazol 3 × 1 p.o. (160 mg Trimethoprim/800 mg Sulfamethoxazol)	Oralisierung der Antibiose

MRSA Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, *MSSA* Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*

schweren Neutro- und Lymphozytopenie führen kann. Im klinischen Kontext werden die Blutwerte von mit MMF behandelten Patienten deshalb regelhaft kontrolliert. Ferner sind parallel zu Autoimmunhepatitiden auftretende, autoimmune Agranulozytosen beschrieben, was als Differenzialdiagnose, wenn auch weniger wahrscheinlich, nicht außer Acht gelassen werden sollte [3, 4, 8]. Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Agranulozytose und der Umstellung auf MMF einerseits sowie der Novaminsulfon-Einnahme andererseits lässt erstes (Medikamentennebenwirkung) jedoch wahrscheinlicher erscheinen.

Das *Ecthyma gangraenosum* tritt gehäuft bei immunkompromittierten Personen auf und ist öfters mit einer *Pseudomonas-aeruginosa*-Bakteriämie assoziiert. Aber auch das in der Oberschenkelmuskulatur nachgewiesene Bakterium *Morganella morganii* wird in Zusammenhang mit ähnlichen Hautläsionen gebracht [1]. In diesem Fall ist das *Ecthyma gangraenosum* aber am wahrscheinlichsten durch die MSSA-Bakteriämie erklärbar [9]. Der mikrobiologisch gesicherte Nachweis von *Morganella morganii* in der Oberschenkelmuskelbiopsie erklärt schließlich die lokale Inflammation und Schmerzen sowie – in Anbetracht des klinischen Bildes (Abb. 1), der immunhistochemischen Negativität für Nukleokapsid-Antigene des SARS-CoV-2 und der SARS-CoV-2-RT-PCR-Negativität des Gewebes –

die Histologie einer thrombotischen Mikroangiopathie.

Es ist wichtig, Symptomen, die in Bezug zu COVID-19 stehen könnten, nachzugehen. So kann eine thrombotische Mikroangiopathie in Zusammenhang damit stehen [10], jedoch ist diese hierfür nicht spezifisch und wird auch bei anderen Infektionskrankheiten beobachtet. Zeitgleich ist aktuell noch wenig biotisches Material von Patientinnen mit Verdacht auf PASC untersucht worden und es ist unbekannt, ob thrombotische Mikroangiopathien ein hier wiederkehrender Befund sind.

Eine Indikation zur Muskelbiopsie besteht bei Verdacht auf das Vorliegen nicht anders zu diagnostizierender Myopathien, wie z. B. nicht weiter erklärbarer Myositiden [5]. Weltweit gesehen sind bakterielle Myositiden die häufigsten entzündlichen Muskelerkrankungen; in der Regel durch Staphylokokken verursacht [7]. In diesem Fall, bei der ein bakterieller Erregernachweis gelungen ist und zugleich eine MSSA-Bakteriämie vorlag, ist der mögliche Einfluss von SARS-CoV-2 bei gleichzeitig fehlender Evidenz einer organbezogenen Mikroangiopathie als vernachlässigbar anzusehen. Der Fall veranschaulicht, dass – auch in Zeiten der COVID-19-Pandemie – morphologische Befunde an Biopsien aus entzündlichen Läsionen, insbesondere Muskelläsionen, nur im Kontext der klinischen Informationen zielführend interpretiert werden können.

Fazit für die Praxis

- Eine gründliche Anamnese sowie Weitergabe vorhandener Informationen ist entscheidend für die Einordnung erhobener Befunde sowie essenziell für eine exakte (histopathologische) Diagnose.
- Entzündliche bzw. infektiöse Erkrankungen können morphologische Veränderungen, welche bei COVID-19 beobachtet werden, ebenso hervorrufen und müssen bei Stellung der Verdachtsdiagnose COVID-19 oder „post-acute sequela of COVID-19“ (PASC) mit ausreichender Sicherheit falsifiziert werden.

Korrespondenzadresse

S. Engelhardt

Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel
Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel, Schweiz
sophie.engelhardt@stud.uni-due.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Engelhardt, B. Dislich, C. Zubler, T. Maragkou, M. Wartenberg und A. Tzankov geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Bagel J, Grossman ME (1985) Hemorrhagic bullae associated with *Morganella morganii* septicemia. *J Amer Acad Derm* 12:575–576. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(85\)70082-5](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(85)70082-5)
2. Bösmüller H, Matter M, Fend F et al (2021) The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch* 478:137–150. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03053-1>
3. Cuadrado A, Aresti S, Cortés MA, Gómez-Ortega JM, Salcines JR (2009) Autoimmune hepatitis and agranulocytosis. *Dig Liver Dis* 41(7):e14–e16. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.01.006>
4. Doumtsits P, Oikonomou T, Goulis I, Zachou K, Dalekos G, Cholongitas E (2018) Type 1 autoimmune hepatitis presenting with severe autoimmune neutropenia. *Ann Gastroenterol* 31(1):123–126. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0186>
5. Filosto M, Tonin P, Vattei M, Bertolasi L, Simonati A, Rizzuto N et al (2007) The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology* 68(3):181–186. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252252.29532.cc>
6. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al (2020) Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26:1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>

7. Meyding-Lamadé U, Craemer EM (2021) Myositis. In: Neuroinfektiologie. Springer, Berlin, Heidelberg, 5319–331
8. Shiyovich A, Neshet L, Smolyakov R, Yermiyahu T, Shubinsky G, Perez-Avraham G (2009) Agranulocytosis at first presentation of autoimmune hepatitis type-1. Am J Med Sci 337(6):466–469. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318191e66e>
9. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L, Lotan G (2015) Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 34(4):633–639. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2277-6>
10. Vinci R, Pedicino D, Andreotti F, Russo G, D'Aiello A, De Cristofaro R, Crea F, Liuzzo G (2021) From angiotensin-converting enzyme 2 disruption to thromboinflammatory microvascular disease: A paradigm drawn from COVID-19. Int J Cardiol. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.11.016>

Myositis as a post-acute sequela of COVID-19 disease? Even in times of the pandemic, muscle biopsies can only be assessed in the context of accurate clinical information

A case of a patient suffering from COVID-19 with suspected associated myositis is reported, in which the initially limited information about the history and disease course led to difficulties in establishing a reasonable diagnosis. Through inquiry, further data could be collected, so that the diagnosis of an infection-associated thrombotic microangiopathy in the context of a *Morganella morganii* myositis could be made. This patient study shows that even in times of the omnipresent pandemic and despite the context of a positive COVID-19 test result, differential diagnoses and the integrative clinicopathologic approach in interpreting muscle biopsy findings should not be neglected.

Keywords

Infection · Microangiopathy · Ecthyma gangraenosum · Autoimmune hepatitis · Agranulocytosis



Die Deutsche Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie und ihre Aufgaben Termine und Veranstaltungen



Liebe Leserinnen, liebe Leser,
die Hauptaufgabe der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie ist die praxisorientierte und wissenschaftlich fundierte Fort- und Weiterbildung der Pathologen*innen sowie der angehenden Pathologen*innen

Folgen Sie dem QR-Code, der Sie direkt zu dem vielfältigen Angebot der IAP führt.



Ihre Aufgaben erfüllt die Deutsche Abteilung der IAP in dreierlei Art und Weise:

- ◆ Symposien
- ◆ Selbsttrainingsprogramm
- ◆ Tutorials

<https://www.iap-bonn.de/>