

Nervenarzt 2020 · 91:1138–1141
<https://doi.org/10.1007/s00115-020-00966-1>
 Online publiziert: 28. Juli 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Erik Ellwardt · Frank Birklein

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz, Deutschland

Granulomatöse Polyangiitis mit neurologischer Erstmanifestation

Hintergrund

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; früher auch als Wegener-Granulomatose bezeichnet) ist eine seltene rheumatologische Erkrankung der Gefäße mit einhergehender Granulombildung der oberen und unteren Atemwege. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen und der Erkrankungsgipfel liegt um das 50. Lebensjahr [1]. Durch die Gefäßentzündung können prinzipiell alle Organe betroffen sein. In abnehmender Häufigkeit sind jedoch meistens folgende Organsysteme betroffen: Nieren, obere und untere Atemwege, Ohren, Augen, Haut, Herz und Nervensystem (peripheres [PNS] und zentrales Nervensystem [ZNS]; [2]). Eine Erstmanifestation einer GPA mit einer Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems ist selten, im Verlauf können jedoch bei bis zu 50 % der GPA-Patienten neurologische Symptome auftreten [3, 4]. Wir berichten hier von einer 60-jährigen Patientin, die sich mit einer seit ca. 4 Wochen bestehenden Gangstörung und Schwankschwindel, einer Hörminderung und Sehstörungen in unserer neurologischen Poliklinik vorstellte.

Fallbeschreibung

Die 60-jährige Patientin stellte sich aufgrund der Gangstörung und des Schwankschwindels vor. Seit 4 Wochen bestand eine langsam zunehmende Gangstörung einhergehend mit brennenden Dysästhesien an den Fußsohlen sowie einer leichten Fußheberschwäche (Kraftgrad 4/5) beider Seiten. Die Achillessehnenreflexe waren beidseits nicht

auslösbar. Eine Gangataxie oder Koordinationsstörung bestanden nicht. Die Patientin gab zusätzlich an, seit einer Woche vertikal und horizontal versetzte Doppelbilder sowie eine Hörminderung auf dem rechten Ohr zu haben. Die klinisch neurologische Untersuchung war diesbezüglich bis auf einen Blickrichtungsnystagmus nach rechts initial unauffällig, die subjektiven Beschwerden konnten klinisch nicht eindeutig nachvollzogen werden. In der erweiterten Anamnese berichtete die Patientin von einem seit 3 Monaten anhaltenden chronischen Schnupfen. Laborchemisch fiel bereits ein deutlich erhöhtes CRP auf (133 mg/l, Normwert <5 mg/l). Zu diesem Zeitpunkt hatten wir den Verdacht auf eine vaskulitische Polyneuropathie (PNP) und eine zentrale Beteiligung im Rahmen einer GPA und es erfolgte die stationäre Abklärung.

Klinisch-neurologisch stellte sich rasch nach stationärer Aufnahme ein Spontannystagmus nach rechts mit Drehschwindel ein, die Dysästhesien und Fußheberpareesen zeigten sich unverändert. Im MRT des Schädels zeigten sich akute punktförmige lakunäre Ischämien in den Stammganglien beidseits sowie in der Medulla oblongata links in den diffusionsgewichteten Sequenzen. Ferner imponierten in den FLAIR-Aufnahmen bihemisphärische Marklagerläsionen, die kein Kontrastmittel aufnahmen (■ Abb. 1a–d). Die CT-Angiographie bestätigte bilaterale Gefäßkaliberschwankungen (■ Abb. 1e, f), die hochgradig verdächtig für eine intrazerebrale Vaskulitis waren. Die Neurographie konnte eine motorische axonale Neuropathie an beiden Nn. tibiales und peroneus objektivieren, die kalorische

Testung eine Untererregbarkeit am rechten Ohr und die Tonaudiometrie eine Hochtonsenke rechts.

In der Liquoruntersuchung stellte sich eine entzündliche Konstellation mit erhöhter Leukozytenzahl (41 Leukozyten; Normwert <5 Leukozyten/μl) und erhöhtem Eiweiß (802 mg/l; Normwert <400 mg/l) dar. Es fanden sich keine oligoklonalen Banden im Liquor. Die serologische differenzialdiagnostische Abklärung ergab erhöhte Antikörpertiter für c-ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper 1:80; Normwert <1:20) und ebenso deutlich erhöhte Proteinase-3-Antikörper (634,1 CU; Normwert <20 CU). Hinweise für eine Nierenbeteiligung ergaben sich nicht.

Bei der Suche nach einer Affektion der Atemwege zeigte sich in der CT der Nasennebenhöhlen eine Sinusitis ethmoidalis, maxillaris und sphenoidalis (■ Abb. 1g, h). Im Thoraxröntgenbild wurden Verschattungen gesehen, die sich in der Thorax-CT als bipulmonale multiple knotige Verdickungen bis 3 cm Durchmesser bestätigten. Eine Biopsie des Nasennebenhöhlenseptums erbrachte den Nachweis chronischer und akuter gefäßassoziierter Entzündungsinfiltrate. Epitheloidzellige Granulome oder eosinophile Zellen konnten jedoch nicht objektiviert werden. Auf eine erneute Biopsie wurde aufgrund der doch eindeutigen Befundkonstellation verzichtet.

Therapie und Verlauf

Nach interdisziplinärer Fallbesprechung und Feststellung der Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis und peripherer sowie zentraler Beteiligung initiierten wir eine Thrombozytenaggregati-

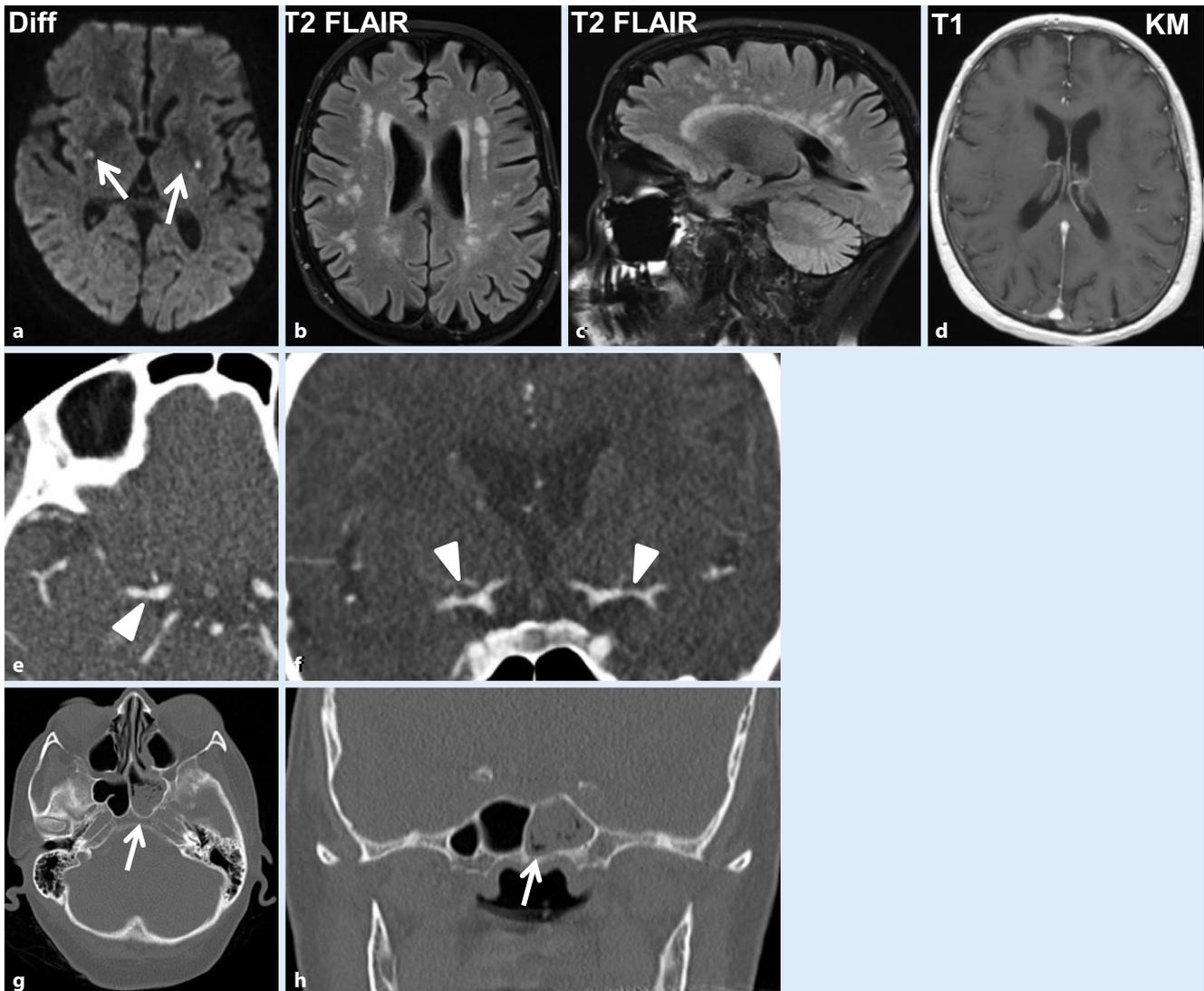


Abb. 1 ▲ Kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT), Computertomographie(CT)-Angiographie und CT der Nasennebenhöhlen. **a** In der diffusionsgewichteten Sequenz (Diff) der MRT erkennt man punktförmige Ischämien in den Stammganglien beidseits (Pfeile). **b, c** In den T2-FLAIR-Sequenzen fanden sich multiple Marklagerläsionen, die in den T1-gewichteten Aufnahmen nach Kontrastmittel(KM)-Gabe (**d**) keine Schrankenstörung aufwiesen. **e, f** In der CT-Angiographie Nachweis multipler intrakranieller Gefäßstenosen (Pfeile). **g, h** Im CT der Nasennebenhöhlen zeigte sich neben einer Sinusitis ethmoidalis und maxillaris eine Sinusitis sphenoidalis wie hier dargestellt (Pfeile)

onshemmung mit ASS 100 mg und eine immunsuppressive Therapie. Nach einem 3-tägigen intravenösen Methylprednisolonstoß (Dosis 250 mg/Tag) stellten wir auf 1 mg/kg Körpergewicht orales Prednisolon um. Zeitgleich begannen wir aufgrund der Schwere der Symptome eine Induktionstherapie mit Cyclophosphamid mit 500 mg i.v. pro Zyklus in einem Abstand von 2 Wochen. Es wurden insgesamt 6 Zyklen durchgeführt (Kumulativedosis 3000 mg Cyclophosphamid). Im Anschluss an die Cyclophosphamidtherapie begannen wir eine körperoberfläche-

nadaptierte remissionserhaltende Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (Dosis 375 mg/m²), die bis zum jetzigen Zeitpunkt etwas mehr als 2 Jahre nach Diagnosestellung weiterhin B-Zell-gesteuert erfolgt. Die aktuelle Prednisolondosis beträgt derzeit 2,5 mg. Die Patientin hat sich unter der Therapie sehr gut stabilisiert und keine neuen neurologischen Symptome oder Läsionen im cMRT entwickelt. Die Dysästhesien der Fußsohlen und leichtgradigen Fußheberpareisen (KG 4/5) bestehen zwar weiter

fort, die Gangstörung hat sich jedoch deutlich gebessert.

Diskussion

Unser Fall unterstreicht nochmals deutlich, dass alle Patienten, die sich mit subakuten neurologischen Symptomen, auch wenn diese auf das PNS beschränkt zu sein scheinen, ausführlich neurologisch untersucht werden sollten. Letztlich waren bei der Patientin mehrere Organsysteme durch die GPA betroffen. Dazu zählen PNS, ZNS, obere Atemwege, un-

Tab. 1 Mögliche neurologische Manifestationen und diagnostische Schritte bei Granulomatose mit Polyangiitis [3, 7]

Symptom	Diagnostik
Kopfschmerzen/Meningismus	cMRT, Angiographie, Liquorpunktion
Hirnnervenausfälle	cMRT, Liquorpunktion, SSEP, MEP, Elektronystagmographie
Schlaganfälle/Enzephalopathie/Epilepsie	cMRT, Angiographie, Liquorpunktion
Diabetes insipidus/Hypophyseninsuffizienz	cMRT, Hormonspiegel, endokrinologische Vorstellung
Hörminderung	HNO-Vorstellung, CT-NNH
Sehstörung	Augenärztliche Vorstellung, cMRT
Dysästhesien/Paresen	Neurographie mit Elektromyographie, ggf. Nervenbiopsie

tere Atemwege sowie rechtes Ohr. Die weiteren Befunde aus entzündlichem Liquor, intrazerebralen Gefäßkaliberschwankungen und hoch spezifischen positiven Proteinase-3-Antikörpern [5, 6] unterstützten die Diagnose.

Konsentiertere diagnostische Kriterien für die Diagnosestellung einer GPA existieren bis dato nicht [7]. 2012 wurde die Nomenklatur der systemischen Vasculitiden revidiert [8, 9]. Nach diesen revidierten Chapel-Hill-Kriterien erfolgt weiterhin eine Einteilung nach Gefäßgröße. Während beispielsweise eine Riesenzellarteriitis oder Takayasu-Arteriitis den Großgefäßvasculitiden zugerechnet werden, gehören die ANCA-assoziierten Vasculitiden (AAV) zu den Kleingefäßvasculitiden. Bei den AAVs unterscheidet man wiederum die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; Wegener) von der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA; [8, 9]). Positive Befunde für Proteinase-3-Antikörper, wie im geschilderten Fall, oder aber auch Myeloperoxidaseantikörper erleichtern die Zuordnung zu den AAVs [5, 6]. Proteinase-3-Antikörper sind dabei hinweisend für das Vorliegen einer GPA, während Myeloperoxidaseantikörper eher mit einer EGPA oder MPA assoziiert sind [7]. Während die GPA insbesondere obere und untere Atemwege befällt, finden sich bei der EGPA erhöhte Anteile an eosinophilen Leukozyten im Blut und in der Histologie. Dies war im vorliegenden Fall nicht gegeben.

Prinzipiell ist beim Verdacht auf eine Vasculitis der Nachweis in einer Biopsie anzustreben. Hierfür eignen sich insbe-

sondere der HNO-Trakt, aber auch Nieren, Haut oder Nerven bei entsprechendem Befall. Im vorliegenden Fall konnte durch eine Septumbiopsie eine Gefäßentzündung gesichert werden. Aber selbst wenn eine Biopsie keinen eindeutigen Befund bringt oder nicht durchgeführt werden kann, ist bei entsprechender Antikörperkonstellation und entsprechenden Symptomen eine AAV weiterhin möglich und sollte nicht zu einer Therapieverzögerung führen [7]. Trotz der bei unserer Patientin vorliegenden Schwerpunktneuropathie verzichteten wir auf eine zusätzliche Nervenbiopsie aufgrund der bereits erhobenen Befunde.

Neurologische Manifestationen (Tab. 1) bei einer GPA sind grundsätzlich selten bei Erstmanifestation, nehmen aber im Erkrankungsverlauf deutlich zu. In einer retrospektiven Analyse von GPA-Patienten fanden sich im Verlauf bei immerhin 11,7 % der GPA-Patienten ZNS-Symptome, wohingegen in einer prospektiven Analyse eine Beteiligung des peripheren Nervensystems bei bis zu 44 % der Patienten zu beobachten war [3, 10]. Neben Kopfschmerzen, akuten neurologischen Ausfällen jeder Art, Hirnnervenausfällen (auch bilateral) und subakut auftretenden peripheren Dysästhesien oder Paresen zählen auch Hörminderungen oder Sehstörungen oder ein zentraler Diabetes insipidus zu möglichen zentralen oder peripheren neurologischen Manifestationen. In der MRT sind sowohl der Nachweis akuter Schlaganfälle als auch ausgedehnte ältere Marklagergliosen wie im berichteten Fall möglich [3]. Zusätzlich können Zeichen einer Schwerpunktneuropathie (als vasculitische Neuropathie) in der

Neurographie nachweisbar sein [10, 11]. Die Hirnnervenausfälle können durch eine Granulomatose der basalen Hirnstrukturen verursacht werden [4], was bei unserer Patientin aber nicht der Fall war.

Da die Prävalenz neurologischer Symptome im Erkrankungsverlauf der GPA deutlich zuzunehmen scheint, ist die Kenntnis dieser Entität für uns Neurologen essenziell. Eine immunsuppressive Therapie sollte je nach Schwere der Symptome und Ausprägung des Organbefalls eingeleitet werden. Für die Remissionsinduktion kommen entsprechend der rheumatologischen S1-Leitlinie für die AAVs zusätzlich zu Glukokortikoiden sowohl Cyclophosphamid als auch Rituximab infrage [7].

Korrespondenzadresse



Erik Ellwardt, M.D.

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz
Langenbeckstraße 1,
55131 Mainz, Deutschland
erik.ellwardt@unimedizin-mainz.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt. E. Ellwardt und F. Birklein geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Comarmond C, Cacoub P (2014) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 13(11):1121–1125
2. Berden A et al (2012) Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. *BMJ* 344:e26
3. Fragoulis GE et al (2018) Central nervous system involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective study. *Clin Rheumatol* 37(3):737–747
4. Zhang W et al (2009) Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 27(1 Suppl 52):S65–S69
5. Braun MG et al (1991) Proteinase 3, the target antigen of anticytoplasmic antibodies circulating in Wegener's granulomatosis. Immunolocalization in normal and pathologic tissues. *Am J Pathol* 139(4):831–838
6. Niles JL et al (1989) Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood* 74(6):1888–1893
7. Schirmer JH et al (2017) S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vasculitiden. *Z Rheumatol* 76(3):77–104
8. Lamprecht P (2012) Revidierte Chapel-Hill-Nomenklatur der Vasculitiden. *Z Rheumatol* 71(9):743–744
9. Jennette JC (2013) Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 17(5):603–606
10. de Groot K et al (2001) Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 58(8):1215–1221
11. Cattaneo L et al (2007) Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(10):1119–1123

Neues Score-System zur Einschätzung des individuellen Risikos für einen schweren Krankheitsverlauf bei COVID-19

Ein neues Score-System zur Einschätzung des individuellen Risikos für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universität Erlangen-Nürnberg und der LMU München vorgestellt.

Die Krankheitsverläufe bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 sind sehr unterschiedlich und hängen von individuellen Faktoren, wie etwa Vorerkrankungen oder Alter ab. Die Beurteilung des individuellen Risikos für einen schweren Krankheitsverlauf stellt an Ärztinnen und Ärzte somit hohe Anforderungen. Das neue Score-System soll daher eine Hilfestellung zu einer einheitlichen Risikoabschätzung bieten. In Kenntnis des individuellen Scores kann dann in einem zweiten Schritt beurteilt werden, welche beruflichen Einsatzmöglichkeiten bestehen.

Betriebe und Unternehmen haben eine Fürsorgepflicht für ihre Beschäftigten, insbesondere für jene, die einer Risikogruppe angehören. Eine Beurteilung, ob ein erhöhtes Schutzbedürfnis vorliegt, setzt fundierte Kenntnisse des individuellen Gesundheitszustands sowie der jeweiligen Bedingungen am Arbeitsplatz voraus. Im Rahmen einer Gefährdungsbeurteilung ermitteln die Arbeitgeber mit Unterstützung der Betriebsärztinnen und -ärzte die am Arbeitsplatz objektiv bestehenden gesundheitlichen Belastungsfaktoren. Hierzu zählt auch die Infektionsgefährdung.

Mit dem IKKA-Score haben die Erlanger und Münchner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nun ein neues standardisiertes Instrument entwickelt, das die Risikoeinschätzung des Arztes/der Ärztin für einen schweren Krankheitsverlauf bei COVID-19 unterstützt. Das Verfahren wurde in erster Linie für die Anwendung im Arbeitsschutz konzipiert und dient als eine konkrete Entscheidungshilfe im Praxisalltag. Der IKKA-Score setzt sich aus den vier Kategorien Immunsuppression, Krankheitsschwere bestehender Vorerkrankungen, Komorbiditäten/Risikofaktoren nach RKI und Alter zusammen und bewertet diese nach einem überschaubaren und leicht verständlichen Punktesystem. Je nach Ausprägung der Risikofaktoren werden in jeder Kategorie Punkte vergeben. Anhand der Gesamtpunktzahl

kann dann ein Abgleich mit der sich aus der Gefährdungsbeurteilung ergebenden individuellen Infektionsgefährdung der Beschäftigten erfolgen und risikoadaptierte Einsatzmöglichkeiten für besonders gefährdete Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer gesucht werden. Die Stärke des neuen IKKA-Scores liegt in der Vereinheitlichung der Risikobeurteilung unter möglichst großer Übersichtlichkeit und geringem Zeitaufwand sowie in der Berücksichtigung bereits vorliegender Empfehlungen des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS).

Professor Hans Drexler, Direktor des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg und Präsident der DGAUM zum IKKA-Score: „Bislang gab es keine einheitliche Vorgehensweise bei der individuellen Risikobestimmung von Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern. Mit der Entwicklung des IKKA-Scores ist es uns gelungen, Ärztinnen und Ärzten eine Entscheidungshilfe für die Beurteilung der individuellen Gefährdung durch SARS-CoV-2 zur Verfügung zu stellen und somit einen Beitrag zum Schutz von vulnerablen Gruppen am Arbeitsplatz zu leisten.“

Eine ausführliche Darstellung des neuen Verfahrens finden Sie hier: <https://www.asu-arbeitsmedizin.com/praxis/zur-diskussion-gestellt-ikka-score-zur-vereinheitlichung-der-beurteilung-des-individuellen>

**Dr. Thomas Nesseler, Pressekontakt
Deutsche Gesellschaft für
Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.**