

#### Redaktion

M. Hetzel, Stuttgart  
 F.J. Meyer, München  
 T. Wessendorf, Essen

U. Ziehn · B. Wollschläger · B. Schmidt

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-  
 Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinikum Halle (Saale)

# Otitis media mit akutem progressivem Lungenversagen?

## Und warum sich ein Urinstatus lohnt

### Anamnese und klinischer Befund

Ein 39-jähriger Patient wurde mit Fieber bis 40°C, Husten und rezidivierender Epistaxis stationär eingewiesen. Bereits bei Aufnahme im heimatnahen Krankenhaus bestand Ruhedyspnoe mit einer transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung von 82% (■ **Abb. 1**).

Eine Woche zuvor war ambulant eine antibiotische Behandlung aufgrund einer Otitis media erfolgt. Sonst blieb die Anamnese unauffällig. Chronische Erkrankungen waren nicht bekannt.

Zwei Tage später verschlechterte sich die Situation (■ **Abb. 2**). Klinisch bestand ausgeprägte Dyspnoe. Es kam zu massiver Hämoptoe, welche eine Intubation und invasive Beatmung erforderlich machten. Ein Thorax-CT (■ **Abb. 3**) ergab den Verdacht auf ein diffuses alveoläres Hämorrhagiesyndrom. Vier Tage nach Aufnahme erfolgte die Verlegung auf die internistische Intensivstation unseres Hauses.

### Diagnostik

#### Klinische Chemie

Aufnahmetag heimatnahes Krankenhaus (Tag 1): CRP 333 mg/l (Referenz <5 mg/l), INR 1,56, Hb 8,3 mmol/l (Referenz 8,7–11,2 mmol/l); ■ **Tab. 1**)

Aufnahmetag Universitätsklinikum Halle (UKH; Tag 4): CRP 457,5 mg/l,

Interleukin-6 71,9 pg/ml (Referenz <6,4 pg/ml), Procalcitonin 2,53 ng/ml (Referenz <0,005ng/ml), Krea 71 µmol/l (Referenz <102 µmol/l), D-Dimere 30,7 mg/l (Referenz <0,5 mg/IFEU), Hb 6,1 mmol/l, Hkt 0,29 l/l (Referenz 0,41–0,50 l/l); Urinsediment: dysmorphe Erythrozyten (Akanthozyten, Erythrozytenzylinder), Proteinurie, Bakteriurie positiv.

#### Mikrobiologie

Im Trachealsekret zeigte sich kein Wachstum. *Aspergillus-fumigatus*-Antigen: EIA („enzyme immunoassay“) positiv; *Aspergillus*-DNA: PCR („polymerase chain reaction“) negativ. In der Bronchiallavage war kein Wachstum von Bakterien zu erkennen. Die PCR war negativ auf *Legionel-*

*la pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* und es ergab sich kein Nachweis von RS-, Adeno-, Influenza-A/B/H1N1-, Parainfluenza-Virus und von Pilzen. Im Urin wurde kein Keimwachstum festgestellt, Hemmstoffe waren positiv. Die Serologie ergab keinen Hinweis auf eine akute Infektion mit Adeno-, Influenza-A/B/H1N1-, Parainfluenza-, RS-, Echoviren, CMV, EBV, HBV, HIV 1/2, humanes T-lymphotropes Virus 1/2, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida albicans*. Der T-Spot.TB-Test blieb negativ. In der Bronchiallavage war die Virusisolierung negativ, ebenso wie der Legionella-pneumophila-SG-1-AG-Schnelltest im Urin. Die Abstriche im Bereich Nase/Rachen waren für MRSA-DNA und für Influen-



**Abb. 1** ▶ Thorax-Röntgenaufnahme im peripheren Krankenhaus an Tag 3: Vor Einsetzen der Hämoptoe deutliche Verschattung rechts, beginnend links

**Tab. 1** Laborwerte

	Referenz	Tag 1	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14	Tag 15	Tag 16	Tag 17	Tag 18
Leukozyten	3,8–9,8	7,9	7,4	23,1	22,6	35,65	41,40	42,95	37,89	28,41	27,4	21,37	18,81	14,52	15,16		
Hb	8,7–11,2	8,3	6,1	5,3	6,9	6,8	7,9	8,7	9,3	8,0	7,7	7,1	7,0	7,7	7,1	7,1	8,0
TZ	140–440	234	169	82	39	43	40	36	54	42	61	65	71	71	102	112	
Krea	<102	71	95	177	262	219	226	205	179	180	246	155	196	207	150		
Hst	5,3–8,9	4,7	9,0	10,4	17,0	20,8	24,8	25,4	31,3	17,6	15,9	19,1	2,3				
CRP	<5,0	333	457	342	222	175	111	49	33	26	32	51,2	95	179	75,8	73,9	
PCT		2,53	2,73	19,47	23,45	18,43	15,98	6,98	3,04	2,87	2,56	1,59					
ASAT	<0,58	0,46	0,45	69,22	58,37	31,26	14,73	3,93	2,05	1,62	1,60	1,09	1,04	1,32			
ALAT	<0,74	0,52	0,38	41,44	27,89	28,64	10,24	3,80	1,72	1,41	1,28	1,23	0,70	0,64	0,94		
GGTP	<0,92	1,39	1,16	1,06	1,01	1,20	2,03	7,97	14,98	22,99	23,78	19,83	7,84	7,31	12,84		
LDH	<4,13	5,55	166,74	113,94	57,5	40,87	23,52	18,71	13,08	13,33	16,39	13,14	8,73	12,33			
D-D	<0,5	30,7	>36,00	>36,00	35,21	28,52	>36,00	>36,00	>36,00	>36,00	>36,00	>36,00	>36,00	>36,00	15,69	9,11	
Haptoglobin	0,3–2,0		<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	
PI-Hbg	<1,24		7,85	11,35	8,42	7,30	18,59	7,40	24,30	5,83	7,22	7,61	9,22				
Prot3	<10,0		476									42,6					96,8



**Abb. 2** ▲ Thorax-Röntgenaufnahme nach Verlegung an Tag 4: Diffuse, beidseitige und weitgehend symmetrische Verschattung mit rascher Progredienz, Hämoptoe und Intubation



**Abb. 4** ▲ Kraniale Computertomographie: Intrazerebrale Blutung links temperookzipital, z. T. mit sedimentiertem Blut

za A/H1N1 PCR-negativ. Sämtliche Blutkulturen erbrachten keinen Befund.

### Radiologie

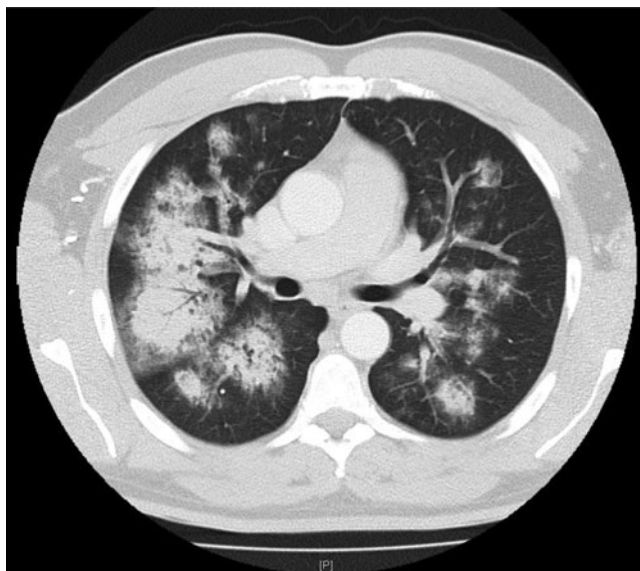
Thorax-Röntgenaufnahmen an Tag 3 und 4 nach Aufnahme sind in **Abb. 1 und 2** gezeigt. Bei Aufnahme im UKH ergab die Thorax-CT-Aufnahme in beiden Lungen multiple umschriebene Verdichtungen, welche die Lungenperipherie weitgehend aussparen. Positive Bronchoaerogrammstrukturen, keine soliden Anteile (**Abb. 3**).

### Bronchoskopie

Bronchoskopisch imponieren diffuse Hämorrhagien und eine sehr vulnerable Schleimhaut ohne Lokalisation einer umschriebenen Blutungsquelle.

Unter Analgosedierung und druckkontrollierter Beatmung wurde im Rah-

men eines akuten progressiven Lungenversagens (ARDS) bei zunehmend schwieriger Beatmungssituation eine niedrigdosierte Katecholamintherapie notwendig. Bei septischer Konstellation erfolgten ein hämodynamisches Monitoring und eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit Imipenem/Cilastatin und Ciprofloxacin sowie im Rahmen der adjunktiven Sepsistherapie die Gabe von IgM-angereichertem polyvalentem Immunglobulin. Die Beatmungs- und Katecholamintherapie musste innerhalb von Stunden maximal eskaliert werden. Mikrobiologisch fand sich im Trachealsekret *Aspergillus*-Antigen, weshalb die antiinfektive Therapie um Voriconazol erweitert wurde. Zur Prophylaxe einer *Pneumocystis*-Pneumonie erfolgte die Gabe von Cotrimoxazol. Aufgrund eines beginnenden Nierenversagens wurde eine kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration begonnen. Trotz dieser Maßnahmen sowie intermittierender Bauchlagerung entwickelte sich eine respiratorische Azidose mit massivem Oxygenierungsdefizit, CO<sub>2</sub>-Retention sowie entsprechender Kreislaufdepression, so dass eine venovenöse Membranoxygenierung (ECMO) zeitnah initiiert wurde. Hierdurch konnte eine Normalisierung der arteriellen Oxygenierung sowie des pH-Werts erreicht werden und es war eine Reduzierung der Beatmungsdrücke im Sinne eines lungenprotektiven Ventilationskonzepts möglich. Auffal-



**Abb. 3** ◀ Thorax-CT-Aufnahme an Tag 4: Diffus verteilte alveoläre Infiltrate unter Aussparung der Peripherie

lend war jedoch der stetig sinkende Hämoglobinwert. Die Auswertung der Laborwerte ergab eine anhaltende Hämolyse mit LDH bis 166  $\mu\text{mol/l}^*\text{s}$  (Referenz  $<4,13 \mu\text{mol/l}^*\text{s}$ ), K bis 6,3 arteriell (auch unter kontinuierlicher Hämodiafiltration schwer zu senken; Referenz arteriell 3,4–4,5), Haptoglobin  $<0,06 \text{ g/l}$  (Referenz 0,3–2,0 g/l), Plasma-Hgb 24,3  $\mu\text{mol/l}$  (Referenz  $<1,24 \mu\text{mol/l}$ ) und Bilirubin gesamt 174  $\mu\text{mol/l}$  (Referenz  $<17 \mu\text{mol/l}$ ). Weitere Hämolyseparameter sind erhöhte Retikulozyten und Eisen. Nahezu täglich mussten Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden.

Fortbestehend fanden sich bei disseminierter intravasaler Koagulopathie mit reaktiver Hyperfibrinolyse Zeichen alveolärer Blutungen. Laborchemisch äußerte sich dies in Form von Thrombozytopenie, PTT-Verlängerung, INR-Erhöhung, AT-III-Verringerung, Fibrinogenverbrauch, erhöhter D-Dimere sowie dem erhöhten Vorkommen von Fibrinmonomeren. In der aufgrund von mehrfach aufgetretenen Krampfäquivalenten durchgeführten kranialen CT demaskierte sich eine intrakranielle Blutung links temporo-occipital (**Abb. 4**).

➤ **Wie lautet Ihre Diagnose?**

Hier steht eine Anzeige.



## Diagnosestellung

Diagnostisch wegweisend zeigen sich in dieser Konstellation die diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH) sowie das nachgewiesene aktive (nephritische) Sediment im Urin. Letzteres kündigt dabei den akuten Nierenschaden an.

Die Vielfalt der potenziellen Ursachen einer DAH (■ Tab. 2) vergrößert das differenzialdiagnostische Prozedere. Daher wurde neben ausgiebiger mikrobiologischer Diagnostik bei möglichem foudroyanten Verlauf einer Infektion (Pneumonie, atypische Erreger) eine Fokussuche im HNO-Bereich bei kürzlich behandeltem Otitis media durchgeführt und auch das Vorliegen einer systemischen Immunerkrankung in Betracht gezogen und so zeitnah immunserologische Untersuchungen veranlasst. Gerade das auffällige Urinsediment des jungen, zuvor gesunden Patienten unterstützt dabei den Gedanken auf Vorliegen einer Autoimmunerkrankung mit Nierenbeteiligung.

## Ergänzende Labordiagnostik

Immunserologische Befunde ergaben dsDNA 1,7 IU/ml (normal <20,0), ANA-Hep-2 0 Titer (normal <1:80), ANA-Profil (Blo: negativ), Proteinase-3 476,00 RE/ml (normal <10,00 RE/ml), MPO 1,20 U/ml (<5,00), Kardio-IgG 1,3 GPL-U/ml (normal <10,0), Kardio-IgM 0,5 MPL-U/ml (normal <7,0), GBM quant. 1,80 U/ml (normal <20,00).

» **Diagnose: Pulmorenales Syndrom bei Granulomatose mit Polyangiitis (vormals Wegener-Granulomatose)**

## Therapieeinleitung

Hochpositive Proteinase-3-Antikörper erhärteten den Verdacht auf Vorliegen einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; Wegener-Granulomatose). Ein Tag nach Verlegung wurde eine Methylprednisolon-Stoßtherapie und aufgrund des lebensbedrohlichen Verlaufs mit Multiorganbeteiligung (pulmorenales Syndrom, rapid progressive Glomerulonephritis) eine Plasmapherese begonnen. In

den folgenden Tagen verschlechterte sich die Nierenfunktion (Krea 262 µmol/l, Hst 31,3 mmol/l, Oligurie) trotz kontinuierlicher Hämodiafiltration. Klinisch wird hier von einer rapid progressiven Glomerulonephritis ausgegangen.

Bei schwerem Krankheitsverlauf und hinzukommender disseminierter intravasaler Koagulopathie, welche bei Einsatz einer ECMO häufig zu beobachten ist, wurde zunächst auf eine Biopsie (Nasenschleimhaut, Niere) verzichtet.

## Das pulmorenale Syndrom – ein internistischer Notfall

Das klinische Korrelat der manifesten Kapillaritis in Lunge und Niere wird auch als pulmorenales Syndrom bezeichnet. Definiert ist dieses als diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH) auf der Basis einer pulmonalen nekrotisierenden Kapillaritis, die mit einer rapid progressiven Glomerulonephritis einhergeht [2]. Es handelt sich nicht um eine ätiologisch einheitliche Krankheitsentität, sondern beschreibt eine klinische Symptomatik, welche bei verschiedenen Erkrankungen vorkommen kann [9]. Zugrunde liegen in der Regel systemische Autoimmunerkrankungen v. a. ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitiden (GPA, mikroskopische Polyangiitis, seltener das Churg-Strauss-Syndrom), das Goodpasture-Syndrom, gelegentlich der systemische Lupus erythematoses oder andere Vaskulitiden und Kollagenosen. Jedoch sind Krankheitsbilder, die ein pulmorenales Syndrom imitieren können, viel häufiger, z. B. Pneumonien mit akuter postinfektiöser Glomerulonephritis, bilaterale Pneumonien mit prärenalem Nierenversagen, akutes Nierenversagen mit Lungenödem, Infektionen mit Hantavirus, Legionellen und Mykoplasmen oder Nierenvenenthrombosen mit Lungenembolien. Hilfreich ist hier die Mikroskopie des Urinsediments. Ein unauffälliges Sediment oder eine nephrotische Proteinurie sprechen gegen eine Glomerulonephritis und müssen daher an ein Nierenversagen anderer Genese denken lassen.

Die Frühletalität des pulmorenalen Syndroms ist mit 40% hoch und erfordert eine umgehende Differentialdiagnostik und Therapieeinleitung [1, 2].

## Diffuse alveoläre Hämorrhagie

Das Auftreten eines DAH ist ein relativ seltenes, dann jedoch oft lebensbedrohliches Ereignis, welches mit einer schweren Schädigung der alveolokapillären Membran einhergeht. Es kann Folge infektiöser, autoimmunologischer, toxischer, hämodynamischer, neoplastischer oder physikalischer Schädigungen der alveolokapillären Membran sein [12].

## Merkmale und Prognose

Die klassischen Hauptsymptome sind für sich genommen nicht spezifisch, legen aber durch das gemeinsame Auftreten den Verdacht auf das Vorliegen einer diffusen alveolären Hämorrhagie nahe. Dazu zählen subakut bis akut auftretende Luftnot, Husten, neu aufgetretene alveoläre Infiltrate, Hämoptysen in ca. 50% der Fälle sowie ein relativ rascher Abfall des Hämoglobins um 1–4 g/dl [6]. In vielen Fällen liegt gleichzeitig Fieber vor [3]. Jedoch wird in der Literatur insbesondere auf eine variable Ausprägung der Symptome hingewiesen. Subklinische alveoläre Blutungen sind wesentlich häufiger. Ein plötzlicher Beginn und ein fulminanter Verlauf werden als weitere Merkmale angesehen [6]. Unbehandelt ist die Prognose der DAH sehr ernst, die Mortalität beträgt in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung und den untersuchten Patientenkollektiven zwischen 10 und 50% (50% bei beatmungspflichtiger DAH). Dabei sind nichtbeherrschbare Infektionen sowie Nierenversagen die häufigsten Todesursachen [5].

## Diagnostik

Wichtig sind anamnestische Angaben hinsichtlich möglicher Expositionen und die Suche nach kardialen Erkrankungen oder extrapulmonalen Manifestationen von immunologischen Systemerkrankungen. Die Anamneseerhebung und Inspektion des Patienten sollte sich insbesondere auf Merkmale einer Vaskulitis oder Kollagenose wie Hautveränderungen (palpable Purpura, Hautnekrosen, Noduli), Gelenksbeschwerden und neu aufgetretene sensible oder motorische Ausfällen beziehen. Beispielsweise findet sich bei der

**Tab. 2** Differenzialdiagnostik der diffusen alveolären Hämorrhagie (DAH); Einteilung nach histomorphologischem Muster. (Adaptiert nach [3, 12])

Diffuses alveoläres Hämorrhagiesyndrom mit Kapillaritis	Blande pulmonale Hämorrhagie (erhaltene pulmonale Architektur ohne relevante entzündliche Veränderungen)	Alveolarblutung in Verbindung mit anderen pulmonalen Prozessen (diffuser Alveolarschaden)
GPA (häufig)	Antikoagulation	Lungenembolie
Mikroskop. Polyangiitis (häufig)	Thrombolyse	Sarkoidose
Goodpasture-Syndrom (häufig)	Mitralstenose	Barotrauma
Systemischer Lupus erythematodes	Mitralinuffizienz	Höhenödem
Purpura Schönlein-Henoch (selten)	Idiopathische pulmonale Hämosiderose	Infektion (z. B. Aspergillose, CMV, Hantavirus, Leptospirose, andere bakterielle Pneumonien, Tuberkulose)
IgA-Nephropathie	Disseminierte intravasale Gerinnung	Pulmonale Gefäßfehlbildungen Z. n. Stammzelltransplantation
Pauci-Immunglomerulonephritis (häufig)	Infektionen (HIV, Endokarditis)	Maligne Erkrankungen
Immunkomplexassoziierte Glomerulonephritis	Gifte (z.B. Isocyanid, Kokain, Pestizide, Reinigungsmittel)	
Urticaria-Vasculitis-Syndrom (selten)	Medikamente (z. B. Propylthiouracil, Phenytoin, Amiodaron, Hydralazin, D-Penicillamin, Sirolimus, Methotrexat, Gold, Haloperidol, Nitrofurantoin, Infliximab; selten)	
Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (selten)		
Kryoglobulinämie (selten)		
Behcet-Syndrom (selten)		
Thrombotische thrombozytopenische Purpura (selten)		
Idiopathische thrombozytopenische Purpura		
Churgh-Strauß-Syndrom (häufig)		

**Tab. 3** Krankheitsstadien der GPA

Krankheitsstadium	Organbeteiligung
Initialphase/lokalisiertes Stadium	Begrenzt auf oberen und/oder unteren Respirationstrakt ohne klinische Zeichen einer systemischen Vasculitis
Früh-systemisch	Generalisierter Verlauf ohne lebens- oder organbedrohende Manifestationen, ohne relevante Nierenbeteiligung
Generalisiert	Generalisierter Verlauf bis zu einem Serumkreatinin bis 500 µmol/l
Schwer verlaufend	Generalisierter Verlauf mit RPGN mit einem Serumkreatinin >500 µmol/l
Refraktär	Anhaltend aktiv oder progredient unter Standardtherapie

GPA überdurchschnittlich häufig retrospektiv eine Episkleritis.

Laborchemisch zeigen sich erhöhte Entzündungsmarker, vielfach begleitet von einer Anämie. Da die häufigsten Ursachen der DAH autoimmunologischen Ursprungs sind, ist die Suche nach aktivem nephritisches Sediment im Urin (dysmorphe Erythrozyten in Form von Akanthozyten und/oder Erythrozytenzylinder) und vorwiegend nichtnephrotischer Proteinurie (<3,5 g/Tag), welche für eine Nierenbeteiligung sprechen, wichtig [2]. Die Initialphase zeigt jedoch oft ein blandes Labor. Außerdem sollten die serologischen Untersuchungen die Bestimmung von anti-ds-DNA-, Anti-ENA (extrahierbare nukleäre Antigene), ANCA-, Anti-GBM- (glomeruläre Basalmembran)

und Antiphospholipidantikörpern beinhalten [12].

In der Blutgasanalyse findet man bei der DAH durch die verminderte Diffusion sowie die reduzierte Vitalkapazität eine Oxygenierungsstörung [3].

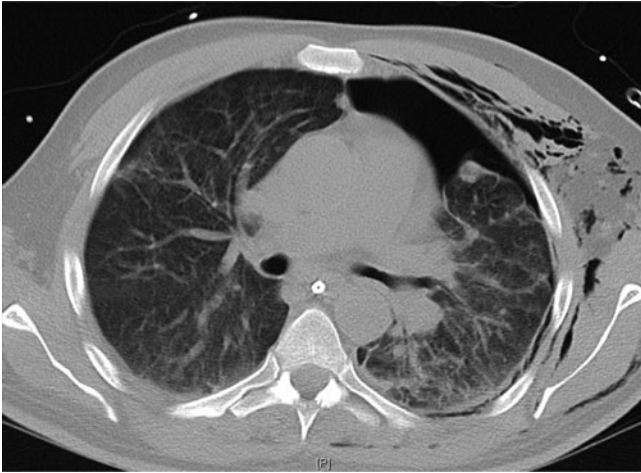
Oft liegt zum Diagnosezeitpunkt eine konventionelle Röntgenaufnahme vor, jedoch ist die rasche Durchführung einer Computertomographie obligat. Im Thorax-Röntgenbild zeigen sich typischerweise bilaterale, konfluierende Fleckschatten. Computertomographisch stellen sich bei einer alveolären Hämorrhagie Dichtezunahmen im Lungenparenchym dar, die von Milchglasveränderungen bis zu konsolidierten Arealen reichen. Häufig finden sich positive Bronchogramme vor dem Hintergrund der eingebluteten Al-

veolarräume. Die Verdichtungen sind meistens beidseitig ausgeprägt, fleckförmig oder diffus und liegen überwiegend in den mittleren und unteren Abschnitten der Lungen. Über die alveolären Einblutungen hinaus, ist auch eine zusätzliche Beteiligung des pulmonalen Interstitiums mit inter- und intralobulären Erythrozyteneinlagerungen möglich; im Dünnschicht-CT resultiert aus dem netzartigen Linienmuster mit unregelmäßig eingestreuten Milchglasveränderungen das sog. „crazy paving“ (Kachelmuster). Bei rezidivierenden Einblutungen kann sich eine Lungenfibrose entwickeln [2, 3].

Die Bronchoskopie sichert die Diagnose mittels fraktionierter bronchoalveolärer Lavage (zunehmende Rotfärbung der Spülflüssigkeit, Siderophagen). Mikrobiologische Befunde helfen ggf. differentialdiagnostisch weiter.

### Granulomatose mit Polyangiitis

Eine mögliche Ursache des pulmorenalen Syndroms ist die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA). Die Inzidenz liegt bei 8–10 Neuerkrankungen/Mio./Jahr [1]. Antineutrophile zytoplasmatische Anti-



**Abb. 5** ◀ Thorax-CT-Aufnahme am Tag 32: Pneumothorax links; Weichteilemphysem, unter Plasmapherese und Immunsuppression

körper („antineutrophil cytoplasmic antibody“, ANCA) führen über noch nicht abschließend verstandene Mechanismen zur granulomatösen Entzündung im oberen und unteren Respirationstrakt sowie zur Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße [1, 11]. Vaskulitiden verursachen Schäden an den Blutgefäßen. Es entstehen Verengungen, Aussackungen und auch Gefäßverschlüsse. Häufig manifestiert sich eine nekrotisierende Glomerulonephritis. Diagnostisch wegweisend, jedoch nicht beweisend, sind ANCA. Bei 95% der Patienten mit generalisierter GPA lassen sich diese nachweisen. Zielantigen ist dabei v. a. die Proteinase-3 (95% der Fälle), seltener die Myeloperoxidase (5% der Fälle). Jedoch können andere Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Crohn) einen falsch-positiven Befund verursachen. Eine positive Biopsie aus einem betroffenen Organ, z. B. der Nasenschleimhaut oder dem Nierenparenchym, sichert die Diagnose.

### Symptomatik

Anamnestisch findet sich häufig eine auf eine chronische Entzündung hinweisende Allgemeinsymptomatik (Myalgien, Arthralgien, Leistungsinsuffizienz, bei hoher Krankheitsaktivität B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß) zusammen mit den Zeichen einer Mehrorganerkrankung. Nahezu immer nimmt die GPA einen 2-phasigen Verlauf [4]. Sie beginnt vorwiegend im mittleren Lebensalter [8] mit Symptomen im Bereich des HNO-Trakts (blutige Rhinitis, Sinusitis, Epistaxis, Hörminderung, Kerato-

konjunktivitis), sog. lokalisiertes Stadium (Initialstadium). Bei 90–95% der Patienten kommt es in der Folge zur Generalisierung der Erkrankung [1]. Es treten systemische Vaskulitismanifestationen auf, welche zum Multiorganversagen führen können. Charakteristisch sind die Nierenbeteiligung sowie eine pulmonale Kapillaritis mit alveolärer Hämorrhagie. Ein Verlauf, bei dem das lokalisierte Stadium klinisch so oligosymptomatisch in Erscheinung tritt, und der Übergang in das generalisierte Stadium so rasant erfolgt, ist selten.

Problematisch ist der oft späte Diagnosezeitpunkt, d. h. bei 90% der Neudiagnosen liegen bereits systemische, organbedrohende Manifestationen vor (Gelenkmanifestationen z. B. Arthralgien, Arthritiden, pulmonale Herde, alveoläre Hämorrhagien, Nierenbeteiligung in Form von nekrotisierender Glomerulonephritis). Die Gefahr der terminalen Niereninsuffizienz ist hoch.

### Therapie

Die Therapie der GPA erfolgt stadien- und aktivitätsabhängig durch Einsatz von Immunsuppressiva. Bei den Krankheitsstadien unterscheidet man das lokalisierte Stadium (Initialstadium) vom generalisierten Stadium (mit Multiorganbefall). Das generalisierte Stadium wird weiter unterteilt (▣ Tab. 3).

Therapieziel ist zunächst die Remissionsinduktion (Prednisolon/Methylprednisolon, Cyclophosphamid obligat). Nach Erreichen dieser ist eine remissionserhaltende Therapie erforderlich (sequen-

zielle Therapie; Einsatz von Azathioprin, Methotrexat, Leflunomid, Mycophenolat, Biologika; [2]). Die Rezidivrate beträgt bis zu 50% innerhalb der ersten 4 Jahre [8].

Im schweren Stadium der GPA mit Multiorganversagen (pulmorenales Syndrom, rapid progressive Glomerulonephritis) kann man additiv zur Immunsuppression die Plasmapherese zur schnelleren Entfernung der Autoantikörper einbeziehen [2, 10]. Damit soll die Gefahr der Dialysepflichtigkeit vermindert, zumindest aber hinausgezögert werden.

### Prognose

Ohne adäquate Therapie schreitet die GPA rasant fort. Die mittlere Lebenserwartung nach Symptombeginn beträgt weniger als ein Jahr. Dabei ist das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz der kritische Punkt. Von den initial dialysepflichtigen Patienten erlangen nur etwa 25% wieder eine unabhängige Nierenfunktion. Die Frühmortalität ist hoch, wobei diese durch infektiöse Komplikationen und unkontrollierbare Krankheitsaktivität bedingt wird. Die Langzeitmortalität unterscheidet sich bei zentrumsbehandelten Patienten nicht mehr von der Normalbevölkerung [1]. Die heutigen Therapien erlauben Remissionsraten in ca. 90% der Fälle. Jedoch besteht eine hohe Rezidivgefahr und regelmäßige ärztliche Vorstellungen sind erforderlich.

### Verlauf

Zur Verbesserung des Gasaustauschs erfolgte bei dem Patienten eine konsequente Lagerungstherapie mit täglich 12- bis 16-stündiger Bauchlagerung. Nach 16 Tagen konnte die ECMO-Unterstützung beendet werden. Im Rahmen einer Dilatationstracheotomie imponierte am Folgetag ein Pneumothorax (▣ Abb. 5), sodass vorübergehend eine Thoraxsaugdrainage angelegt wurde.

Die Plasmapherese wurde zunächst täglich, danach zweitägig durchgeführt.

Die Immunsuppression zur Behandlung der GPA wurde schrittweise angepasst: Methylprednisolon wurde reduziert und auf Prednisolon umgestellt, nach Abklingen der Infektionszeichen begann man noch auf der Intensivstation mit dem

Hier steht eine Anzeige.





ersten Zyklus der Cyclophosphamid-Induktionstherapie.

Im Verlauf besserte sich der Zustand des Patienten deutlich. Er zeigte sich orientiert und kommunikationsfähig und wurde nach insgesamt 6-wöchigem Intensivstationsaufenthalt mit suffizienter Spontanatmung (Tracheostoma), kreislaufstabil und vollständig orientiert zur Anschlussheilbehandlung verlegt.

Nach 6 Monaten erfolgte eine Biopsie der Nasensecheidewand. Histologisch zeigte sich in einem 0,5 cm großen Fragment der linken Nasensecheidewand erosiv destruiertes Plattenepithel mit deutlichen Fibrinauflagerungen und dichter Durchsetzung mit neutrophilen Granulozyten. Diagnose: Erosive Rhinitis. Die beschriebenen histologischen Veränderungen können im Rahmen einer GPA auftreten, sind jedoch nicht beweisend. Sie unterstützen aber die Arbeitsdiagnose.

Die glomeruläre Filtrationsrate zeigt sich 3 Jahre nach Erstdiagnose leicht reduziert (GFR 58 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Kreatinin 105 µmol/l), aber stabil.

### Fazit für die Praxis

- Die im Vorfeld behandelte Otitis media sowie die rezidivierende Epistaxis müssen retrospektiv als Frühsymptome der GPA betrachtet werden, die zu dem schweren Krankheitsbild mit ARDS geführt hat. Bei blander, unspezifischer Initialsymptomatik kann die Diagnose oft erst bei Auftreten der richtungsweisenden Symptome Nierenversagen und diffuses alveoläres Hämorrhagiesyndrom gestellt werden.
- 90% der Patienten mit einer GPA bieten im Rahmen der Diagnosestellung Symptome aus den oberen und/oder unteren Atemwegen. Daher sollte bei der Anamnese gezielt nach solchen gefragt werden.
- Findet sich zur pulmonalen Blutung eine koexistente Glomerulonephritis, kann von einem pulmonalen Syndrom gesprochen werden. Dies reduziert die differentialdiagnostischen Erwägungen auf eine begrenzte Anzahl von Systemerkrankungen und es wird so eine schnellere Erstdiagnose möglich.

- Bei schweren Verläufen der GPA mit einsetzendem Organversagen sollte zur Therapie frühzeitig die Plasmapherese mit einbezogen werden.
- Die Kasuistik verdeutlicht, dass der Verlauf einer GPA auch atypisch, d. h. im generalisierten, schwer verlaufendem Stadium in Erscheinung treten kann und gerade hier die Diagnosestellung entscheidend und das Einleiten einer suffizienten Therapie prognosebestimmend ist.

### Korrespondenzadresse



**U. Ziehn**

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinikum Halle (Saale) Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle  
uta.ziehn@uk-halle.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** U. Ziehn, B. Wollschläger und B. Schmidt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Holle JU, Reinhold-Keller E, Gross WL (2012) „Update Granulomatose mit Polyangitis“. Z Rheumatol 9:745–753
2. Stoffer D, Meyer FJ, Schwenger V (2010) Das pulmonale Syndrom auf der Intensivstation. Pneumologie 7:434–440
3. Ioachimescu OC, Stoller JK (2008) Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. Cleve Clin J Med 75: 258–280
4. Schnabel A, Gross WL (2000) Pulmonale Vaskulitis – Lungenbeteiligung bei systemischen Gefäßentzündungen. Pneumologie 54:232–242
5. Prost N de (2010) Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. Eur Respir J 35:1303–1311
6. Hansen T, Brockmann H, Gaumann A et al (2002) Fulminanter Verlauf einer diffusen alveolären Hämorrhagie bei systemischem Lupus erythematosus – Ein Fallbericht. Z Rheumatol 61:175–179
7. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al (1992) Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 116:488–498
8. Loscar M, Hummel T, Haller M et al (1997) ARDS und Wegener Granulomatose. Anaesthesist 46:969–973
9. Groot K de, Gross WL, Schnabel A (2003) Das pulmonale Syndrom. Internist 44:1140–1150
10. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N et al (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dose methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 18:2180–2188
11. Holle JU, Csernok E, Gross WL (2009) Autoantikörperdiagnostik rheumatologischer Systemerkrankungen mit pulmonaler Manifestation. Pneumologie 6:213–223
12. Schreiber J, Knolle J, Kachel R, Schück R (2006) Differentialdiagnostik der diffusen alveolären Hämorrhagie. Pneumologie 60:347–354