

Ein interessanter Fall: Exanthem bei akuter Niereninsuffizienz

An interesting case: acute renal failure with exanthema

Autoren

Sandra Schreiner, Stefan Werner Schneider, Wilhelm Kath

Institut

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Schlüsselwörter

IgA-Vaskulitis, palpable Purpura, Glomerulonephritis

Key words

IgA-Vasculitis, palpable purpura, glomerulonephritis

online publiziert 09.10.2020

Bibliografie

Phlebologie 2020; 49: 384–389

DOI 10.1055/a-1171-4974

ISSN 0939-978X

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Wilhelm Kath

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE),

Klinik für Dermatologie und Venerologie, Hautklinik W14,

Martinstraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland

w.kath@uke.de

ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichten über einen Patienten, der ein Exanthem im Sinne palpabler Purpura bei akuter Niereninsuffizienz zeigte. Die Histologie der Haut und direkte Immunfluoreszenz wiesen eine IgA-Vaskulitis nach. In der Urinuntersuchung zeigten sich Akanthozyten, die diagnostische Nierenbiopsie bestätigte den Verdacht einer begleitenden Glomerulonephritis. Unter hochdosierter Steroidtherapie kam es zur Besserung des Hautbefundes und der Retentionsparameter.

ABSTRACT

We report about a patient with palpable purpura in combination with an acute renal failure. The biopsy of the skin and direct immunofluorescence show the appearance of an IgA-vasculitis. In the urine tests acanthocytes were shown, the diagnostic renal biopsy confirms the suspected accompanying glomerulonephritis. After treatment with highdose corticosteroids the skin lesions and the renal function improve.

Einleitung

Häufig sind Hauterscheinungen der Grund einer ärztlichen Konsultation. Hauterkrankungen können eine primär dermale Ursache haben oder aber im Rahmen einer Systemerkrankung auftreten. Das Erkennen pathognomonischer Hauterscheinungen und das Wissen um assoziierte Erkrankungen und Komplikationen kann den individuellen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, sodass letztendlich ein besserer Outcome des Patienten zu erwarten ist. Gefäßerkrankungen können eine Vielzahl von Hauterscheinungen verursachen, sodass Patienten dermatologisch, phlebologisch und gefäßmedizinisch vorstellig werden. Vaskulitiden spielen dabei eine nicht unerhebliche Rolle und sollten bei den differenzialdiagnostischen Überlegungen berücksichtigt werden.

Kasuistik

Anamnese

Bei dem Patienten bestand seit ca. 3 Wochen ein zunehmender Pruritus der unteren Extremität, seit wenigen Tagen bildete sich zusätzlich ein Exanthem aus, beginnend an den Unterschenkeln mit weiterer Ausbreitung auf die obere Extremität. Es erfolgte nach Auftreten der Hauterscheinungen eine wohnortnahe Vorstellung im Krankenhaus.

Anamnestisch wurde eine Bronchitis vor ca. 2 Monaten angegeben, ansonsten war die Infektanamnese blande. Weiterhin ergab sich ein Alkoholabusus, der tägliche Konsum von 3 Bier und 6 Schnäpsen wurde angegeben, die Miktions- und Defäkationsanamnese waren blande.

In der entnommenen Labordiagnostik fiel eine nicht vorbekannte Niereninsuffizienz auf bei erhöhten Retentionsparametern (GFR 25 ml/h, Kreatinin 2,54 mg/dl). Es erfolgte die Anpassung der Hausmedikation mit Pausieren von Allopurinol, Torasemid und Candesartan.



► **Abb. 1 a, b** Erythematöse hämorrhagische Maculae und Papeln an beiden Beinen.

Weiterhin wurde der Patient konsiliarisch dermatologisch begutachtet bei unklarem Exanthem.

Aufnahmebefund

An beiden Beinen (► **Abb. 1a, b**), Unterarmen (► **Abb. 2**) und am Unterbauch (► **Abb. 3**) fanden sich erythematöse hämorrhagische Maculae und Papeln ca. 2–5 mm messend, im Sinne einer palpablen Purpura (► **Abb. 4**). Vereinzelt zeigte sich zentral in der Läsion eine schwärzliche Nekrosezone (► **Abb. 3**). Weiterhin zeigten sich periphere, nur teils wegdrückbare Ödeme der Unterschenkel (► **Abb. 5**).

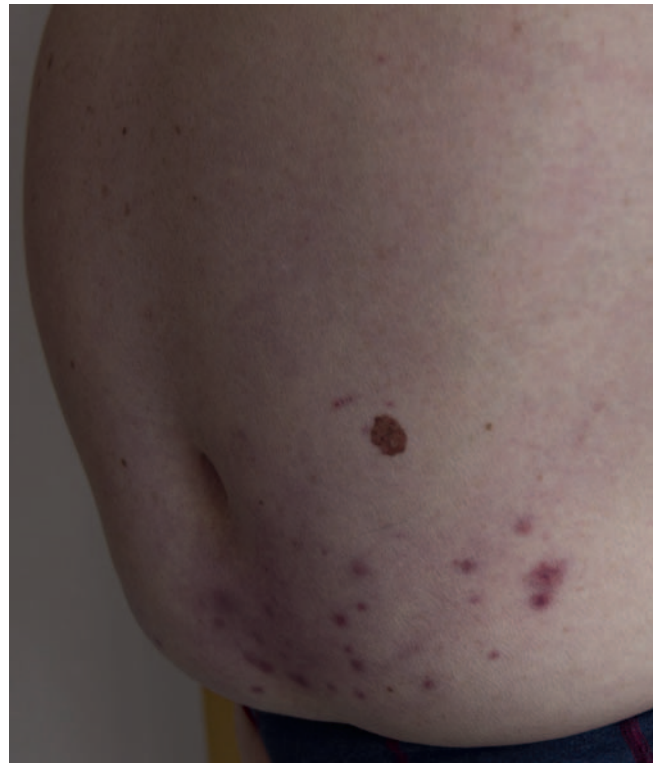
Befunde diagnostischer Untersuchungen

Blutentnahme: Kreatinin 2,7 mg/dl, GFR 23 ml/min, CRP 23 mg/l, Kalium 4,6 mmol/l

HBV-/HCV-/HIV-Serologie: neg.
 Eiweißelektrophorese, RF/ Antistreptolysin neg.
 Immunologie: ANA 1:1280(nukleär homogenes Fluoreszenzmuster), p-/c-ANCA neg., Kälteagglutinine: schwach pos.
 Urinuntersuchung mittels Teststreifen: Hb +, Protein +
 Spontanurin: Protein 393,9 mg/l, Kreatinin 1,8 g/l, Quotient Albumin/Kreatinin: 112,2 mg/g
 Urinsediment: Hämaturie mit Nachweis einzelner Akanthozyten
 Histologie (Haut): In der HE-Färbung zeigte sich eine leukozytoklastische Kleingefäßvaskulitis.
 direkte Immunfluoreszenz (Haut): Im Bereich einiger kleinen Gefäße gelang ein schwach positiver Nachweis von IgA, IgM und C3, passend zu einer akuten IgA-Kleingefäßvaskulitis.
 Pathologie (Nierenbiopsie): Es fand sich eine mäßiggradige mesangioproliferative Glomerulonephritis vom Typ einer IgA-Glomerulonephritis.



► **Abb. 2** Erythematöse hämorrhagische Maculae und Papeln an Unterarmen.



► **Abb. 3** Erythematöse hämorrhagische Maculae und Papeln am Unterbauch.



► **Abb. 4** Palpable Purpura.

Therapie und Verlauf

Bei hochgradigem klinischem Verdacht auf eine nekrotisierende Vaskulitis erfolgte die Übernahme des Patienten in ein Haus der Maximalversorgung. Es erfolgten Probiopsien aus der Haut inkl. Probenentnahme für die direkte Immunfluoreszenz. Die Histolo-



► **Abb. 5** Ödeme der Unterschenkel.

gie und direkte Immunfluoreszenz zeigten sich vereinbar mit einer akuten nekrotisierenden IgA-Vaskulitis.

Eine zeitnahe Therapieeinleitung erfolgte mittels hochdosierter Steroidtherapie mit initial 150 mg Prednisolon 1-mal tgl. i. v. (entsprechend 1 mg/kg), weiterhin wurde eine lokale Steroidtherapie initiiert.

Trotz erhöhter ANA-Titer fanden sich weder anamnestisch noch klinisch Hinweise auf das Vorliegen einer Kollagenose oder juvenilen idiopathischen Arthritis.

In der Urindiagnostik fiel jedoch eine Proteinurie und Hämaturie mit Nachweis von Akanthozyten auf, sodass bei Verdacht auf eine begleitende Glomerulonephritis eine nephrologische Vorstellung erfolgte. Bei hochgradigem V. a. Nierenbeteiligung bei IgA-Vaskulitis wurde die Verlegung auf die Nephrologie zur diagnostischen Nierenbiopsie forciert. Die Histologie der Nierenbiopsie zeigte eine mäßiggradige mesangioproliferative Glomerulonephritis mit Nachweis von granulären, glomerulären und mesangialen Ablagerungen von IgA, C1q, IgM, C3 und IgG.

Somit konnte die Diagnose einer akuten nekrotisierenden IgA-Vaskulitis mit Nierenbeteiligung und akutem Nierenversagen gesichert werden.

Nach Stabilisierung des Allgemeinzustands und Besserung der Retentionsparameter konnte die systemische Steroidtherapie langsam ausgeschlichen werden, es erfolgten nach Entlassung regelmäßige Nachkontrollen des Patienten in der nephrologischen Ambulanz.

Diskussion

Unter Zusammenschau der Vorgeschichte mit stattgehabter Bronchitis wenige Wochen vor Beginn der Symptomatik war eine Infekt-assoziierte IgA-Vaskulitis in diesem Fall sehr wahrscheinlich.

Die IgA-Vaskulitis ist eine Erkrankung des Kindesalters mit einer Inzidenz von 15/100 000 Kindern/Jahr und wird dann als Purpura-

► **Tab. 1** Differenzialdiagnosen bei palpablen Purpura [16].

Immunkomplexvaskulitiden

- IgA1-Vaskulitis, IgG/IgM-Vaskulitis
- urtikarielle Vaskulitis
- Kryoglobulin-assoziierte Vaskulitis
- Vaskulitiden bei Kollagenosen (z. B. Sjögren-Syndrom)

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, ehemals Morbus Wegener)
- mikroskopische Polyangiitis (MPA)
- eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, ehemals Churg-Strauss-Syndrom)

Nichtvaskulitische hämorrhagische Exantheme

- hämorrhagische Arzneimittel-exantheme
- Pityriasis lichenoides acuta
- Purpura pigmentosa progressiva

Schönlein-Henoch bezeichnet. Im Erwachsenenalter ist die Inzidenz 10-fach geringer (ca. 0,1–1,8/100 000 Erwachsene/Jahr) [1].

Leitsymptom, wie auch in diesem Fall, sind die distal betonten palpablen Purpura. Während im Kindesalter die Erkrankung häufig ohne Therapie folgenlos ausheilt, sind die Krankheitsaktivität und das Risiko von Folgeschäden durch Organbeteiligung bei Erwachsenen weitaus höher [2].

Im Gegensatz zu Kindern entwickeln Erwachsene seltener eine gastrointestinale Beteiligung, Arthralgien werden altersunabhängig häufig angegeben [3].

Eine Nierenbeteiligung im Sinne einer Glomerulonephritis tritt bei ca. 60 % der Erwachsenen auf [4], ca. 0,6–2 % aller Nephropathien des Erwachsenenalters lassen sich auf eine IgA-Vaskulitis zurückführen. 30 % der erwachsenen Patienten weisen innerhalb von 4 Monaten Zeichen der Niereninsuffizienz auf [5] (► **Tab. 1**).

Goldstandard zur Diagnosesicherung sind die konventionelle Histologie und direkte Immunfluoreszenz [5]. Im Falle eines auffälligen Urinbefundes (Proteinurie, Mikro-/Makrohämaturie mit Akanthozyten) sollte die Indikation zur Nierenbiopsie großzügig gestellt werden [6].

In der Histologie zeigt sich eine leukozytoklastische Vaskulitis, granuläre, perivaskulär gelegene Ablagerungen von IgA können in der direkten Immunfluoreszenz nachgewiesen werden.

In der Nierenbiopsie zeigen sich bei Beteiligung IgA-Ablagerungen im Mesangium [7] (► **Tab. 2**).

Therapeutisch kann bei geringem Befund eine symptomatische Therapie in Kombination mit einer Kompressionstherapie ausreichend sein. Bei großflächigem Befall, nekrotisierendem Hautbefund oder Hinweisen auf eine Organbeteiligung sollte eine medikamentöse immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden, ggf. in Kombination mit Cyclophosphamid eingeleitet werden [8].

Der klinische Outcome nach Kortikosteroid-Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie von Kortikosteroiden mit Cyclophosphamid erscheint ähnlich, in mehreren kleineren Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden [7, 9].

Es existieren weiterhin Einzelfallberichte oder Studien mit kleinem Patientenkollektiv, die die Wirksamkeit von Colchizin, Dap-

► **Tab. 2** Labordiagnostik bei Verdacht auf Vaskulitis [15].

Basisdiagnostik	Zusatzdiagnostik
Differenzialblutbild	Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
C-reaktives Protein (CRP)	Infektfokusuche <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abstriche von Pharynx und Tonsille ▪ Antistreptolysin/Antistaphylolysin ▪ HIV-/HBV-/HCV-Serologie
Retentionsparameter und Transaminasen	Kryoglobuline
immunologische Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> ▪ ANA ▪ p-/c-ANCA 	Komplementfaktoren
Eiweißelektrophorese	Gerinnungsparameter (Quick, PTT)
Urinstatus inkl. Urinsediment (mind. 3-mal)	
Hämokkult (mind. 3-mal)	

son, Montelukast, Azathioprin, Mycophenolat mofetil, Cyclosporin A oder Rituximab untersucht haben [2].

Alle o. g. Therapieoptionen gelten als Off-Label-Use aufgrund der geringen klinischen Erfahrung im Vergleich zu einer Steroid-Monotherapie.

Colchizin in einer Low-Dose-Dosierung zeigte Ansprechraten bis zu 80 % [10]; da jedoch klinische Studien mit größerer Teilnehmerzahl oder Kontrollgruppe aktuell fehlen, kann nicht von einer validen Datenlage gesprochen werden.

Azathioprin zeigte in Kombination mit einer Kortikosteroidtherapie eine gute Ansprechrate bei Kindern mit Purpura-Schönlein-Henoch [11] in kleineren Studien und Einzelfallberichten. Bei Erwachsenen zeigte sich eine Wirksamkeit im Rahmen einer leukozytoklastischen Vaskulitis [12]; valide Studienergebnisse speziell bei Vorliegen einer IgA-Vaskulitis im Erwachsenenalter fehlen aktuell.

In einer klinischen Studie mit 35 Erwachsenen zeigte sich ein positiver Effekt von Mycophenolat mofetil in Kombination mit einer Low-Dose-Steroidtherapie auf den klinischen Outcome der Patienten, es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe mit High-Dose-Steroidtherapie. Ein steroidsparender Effekt ist also möglich, Patientendaten an größeren Kollektiven fehlen jedoch [13].

In einer systematischen Übersichtsarbeit haben Hernández-Rodríguez et al. [14] insgesamt 43 beschriebene Fälle von Patienten mit IgA-Vaskulitis analysiert, die eine Therapie mit Rituximab erhalten haben. In den publizierten Fällen wurden sowohl Kinder als auch Erwachsene berücksichtigt, das mediane Alter der Erkrankten betrug 16 Jahre. 95 % der Patienten sprachen auf die Rituximab-Therapie an, bei 35 % der Patienten kam es zu einem Rezidiv, 79 % der Patienten zeigten eine komplette Remission. Größere klinische Studien, insbesondere mit adulten Patienten, sind aktuell nicht vorhanden.

Es existieren Fallberichte, die eine positive Wirkung von Dapson, Montelukast, Cyclosporin A zeigen, klinische Studien bei Erwachsenen existieren zum aktuellen Zeitpunkt nicht.

Das Auftreten eines Exanthems motiviert den Patienten häufig zur ärztlichen Konsultation. Die Erstvorstellung erfolgt dabei nicht zwangsläufig beim Dermatologen, da Hauterscheinungen z. B. mit zugrunde liegenden Krankheiten, insbesondere Gefäßerkran-kungen, assoziiert sein können.

Nicht selten erfolgt somit initial bei Exanthemen der unteren Extremität eine Vorstellung in der Gefäßmedizin oder beim niedergelassenen Angiologen/Phlebologen. Vaskulitiden stellen dabei eine Krankheitsentität dar, die in gefäßmedizinischen, phlebologischen und dermatologischen Sprechstunden gesehen werden kann.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die distal betonte palpable Purpura nahezu pathognomonisch für eine Vaskulitis ist. Die direkte Immunfluoreszenz gibt Aufschluss über die zugrunde liegenden Immunkomplexe. Eine Organbeteiligung sollte mittels Anamnese und Laboruntersuchungen (Blut/Urin) ausgeschlossen werden.

Gering betroffene Patienten können symptomatisch behandelt werden, bei stärkerer Krankheitsausprägung sollte zunächst eine Monotherapie mit Steroiden (1–2 mg/kg KG/Tag) begonnen werden, im Verlauf kann diese Therapie ggf. noch mit anderen Systemtherapien (s. o.) ergänzt werden. Supportiv ist die Durchführung einer konsequenten Kompressionstherapie und lokalen Steroidtherapie in den meisten Fällen als sinnvoll zu erachten.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Yang YH, Hung CF, Hsu CR et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch–Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology* 2005; 44 (5): 618–622
- [2] Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L et al. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (7): 579–585
- [3] García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J et al. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32 (3): 149–156
- [4] Pillebout E. Adult Henoch-Schönlein purpura. *Presse Med* 2008; 37 (12): 1773–1778
- [5] Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R et al. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*; Springer; 2018: 1156–1159
- [6] Pillebout E, Thervet E, Hill G et al. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (5): 1271–1278
- [7] Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A 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): 1862–1870
- [8] Huber AM, King J, McLaine P et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schonlein purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med* 2004; 2: 7

- [9] Pillebout E, Alberti C, Guillevin L et al. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schonlein purpura. *Kidney Int* 2010; 78: 495–502
- [10] Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13 (2): 193–200
- [11] Shin JI, Park JM, Shin YH et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schonlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1087–1092
- [12] Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol* 2006; 24: 414–429. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.07.007
- [13] Ren P, Han F, Chen L et al. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Nephrol* 2012; 36 (3): 271–277. doi:10.1159/000341914
- [14] Hernández-Rodríguez J, Carbonell C, Mirón-Canelo JA et al. Rituximab treatment for IgA vasculitis. A systematic review. *Autoimmun Rev* 2020. doi:10.1016/j.autrev.2020.102490
- [15] Sunderkotter C, Roth J, Bonsmann G. Leukocytoclastic vasculitis. *Hautarzt* 2004; 55: 759–783; Quiz 784–785
- [16] Müller CSL, Vogt T, Pföhler C et al. Diagnostik und histologische Besonderheiten der kutanen Vaskulitiden/Vaskulopathien. *Akt Dermatol* 2016; 42: 286–301