

Gastroenteritis mit akuter Niereninsuffizienz, Anämie und Thrombozytopenie

Hämolytisch-urämisches Syndrom

Dr. med. Ronny S. Noser, Dr. med. Basil Caduff

Klinik für Innere Medizin, Spital Limmattal, Schlieren

Hintergrund

Emesis und Diarrhoe gehören mitunter zu den häufigsten Symptomen, mit denen sich Patienten in der hausärztlichen Sprechstunde oder in der Notaufnahme eines Spitals präsentieren. Die Unterscheidung zwischen einfacher viraler Gastroenteritis und den teils komplikationsreichen bakteriellen Gastroenteritiden ist nicht immer einfach. Eine möglichst frühe Erkennung und die Einleitung einer angemessenen Therapie bei letzteren ist entscheidend für die Prognose.

Fallbericht

Anamnese

Die notfallmässige hausärztliche Zuweisung erfolgte aufgrund einer hämorrhagischen Gastroenteritis. Anamnestisch bestanden seit fünf Tagen eine starke Diarrhoe (initial mit schwarzem Stuhlgang – bei Einnahme von Eisentabletten), Nausea und Emesis (nicht blutig) sowie drei Tage zuvor Fieber bis 38,3 °C und zwei Tage zuvor trat erstmalig Frischblut im Stuhl auf. Vom Hausarzt war bereits eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin begonnen worden.

Status

Die 62-jährige Patientin präsentierte sich in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Die Vitalparameter waren bis auf einen hypertonen Blutdruck (164/97 mm Hg) und einen knapp bradykarden Puls (58/min) unauffällig (Temperatur 36,0 °C, Sauerstoffsättigung unter Raumluft 98%). In der Abdomenuntersuchung fielen lebhaft Darmgeräusche auf. Das Abdomen selbst war weich mit einer diffusen Klopf- und Druckdolenz ubiquitär sowie einem Loslassschmerz im Unterbauch beidseits. Eine Nierenbeckenklopfdolenz bestand nicht. Herz- und Lungenstatus waren unauffällig mit kräftigen peripheren Pulsen bei allerdings trockenen Schleimhäuten. Der neurologische Kurzstatus blieb ebenfalls unauffällig. Es zeigten sich keine pathologischen Veränderungen der Lymphknoten.

Befunde

Laborchemisch fand sich eine exsikkierte Patientin mit einem Hämoglobin von 179 g/l und einer akuten

Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin von 161 µmol/l. Die Entzündungswerte waren ebenfalls erhöht (Leukozyten 13,4 G/l, CRP 166 mg/l). Die Elektrolyte zeigten sich leichtgradig verändert (Kalium 3,3 mmol/l und Natrium 134 mmol/l).

Auf eine Abnahme von Stuhlkulturen wurde verzichtet, da dies bereits durch den Hausarzt erfolgt war. Die Stuhlkulturen blieben negativ auf *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* und enteroinvasive *Escherichia (E.) coli* (EIEC).

2 × 2 Blutkulturen wurden abgenommen, die nach sechs Tagen kein Wachstum zeigten.

Im Urinstatus fand sich eine leichte Proteinurie und Erythrozyturie sowie eine Ketonurie.

Zudem wurde zum Ausschluss einer ischämischen Kolitis eine Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel durchgeführt (Abb. 1). Diese ergab vor allem eine ausgeprägte Pankolitis, eine heterogene Kontrastierung beider Nieren (was in diesem Kontext auf ischämische Veränderungen hindeutete) sowie zufallsbefundlich einen Uterus myomatosus und eine wahrscheinlich zystische Läsion im Processus uncinatus.

Diagnose

Aufgrund der anamnestischen Angaben, der Klinik und der laborchemischen und bildgeberischen Befunde wurde die Diagnose einer viralen hämorrhagischen Kolitis mit Dehydratation gestellt, wobei differentialdiagnostisch auch eine bakterielle Genese der Kolitis für möglich gehalten wurde.

Therapie

Die antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin wurde nierenfunktionsadaptiert weitergeführt. Zudem erfolgten eine Rehydratation mittels intravenösem Ringeracetat sowie eine symptomatische Therapie mit Metoclopramid, Paracetamol und Butylscopolamin.

Verlauf

In der Verlaufslaboruntersuchung zeigten sich eine Hämoglobinnormalisierung (151 g/l) und ein Kreatininrückgang (115 µmol/l). Das CRP sank auf 116 mg/l und stagnierte im Verlauf bei allerdings steigender Leukozytenzahl.

Am vierten Hospitalisationstag präsentierte sich die Patientin trotz ausreichender Rehydrierung weiterhin



Ronny S. Noser

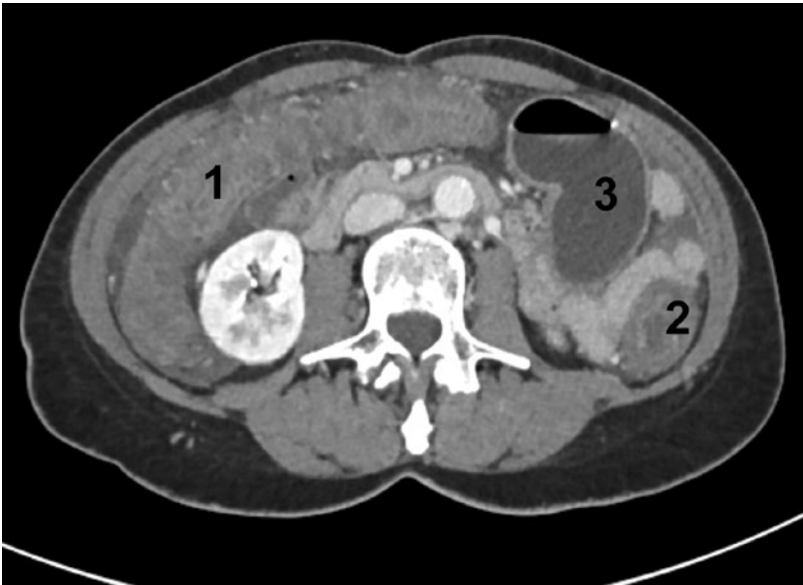


Abbildung 1: Axiale Computertomographie mit Kontrastmittel: Deutlich wandverdicktes Colon ascendens (1) und Colon descendens (2) als Ausdruck der Pankolitis. Das Colon sigmoideum erscheint in dieser Aufnahme mit zarter Wand (3).

in reduziertem Allgemeinzustand. Laborchemisch zeigten sich neu eine Anämie mit einem Hämoglobin von 108 g/l, eine Thrombozytopenie von 29 G/l, eine deutlich erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) von 1662 U/l und ein Wiederanstieg der Entzündungswerte und des Kreatinins. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin einmalig 2500 IE niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe erhalten. In der mikroskopischen Blutbilddifferenzierung fanden sich zudem Fragmentozyten (>6 pro Gesichtsfeld). Im Urinstatus zeigte sich eine Zunahme der Proteinurie und der Erythrozyturie.

Bei Verdacht auf ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation. Die antibiotische Therapie wurde auf Ceftriaxon und Metronidazol ausgebaut. Es erfolgte eine Bestimmung der ADAMTS13-Plasmaaktivität (auch bekannt als «von Willebrand factor-cleaving protease», eine Metalloprotease, die Von-Willebrand-Faktor-Multimere spaltet), die mit 35% nur geringgradig zu tief ausfiel (Referenzwert 51–100%) sowie ein direkter Coombs-Test, der sich als negativ erwies. Die Diagnose eines atypischen HUS wurde gestellt. Differenzialdiagnostisch wurde aufgrund der nur leicht verringerten ADAMTS13-Aktivität (typisch wäre ≤5%) an eine abortive Form einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) gedacht. Die Patientin wurde an ein Zentrumspital verlegt. Gleichzeitig wurde aus der initial vom Hausarzt abgenommenen Stuhlkultur eine Bestimmung von enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC) und Verotoxin (= Shiga-Toxin) in Auftrag gegeben. In der Zentrumsklinik erfolgte aufgrund der differenzialdiagnostisch nicht

auszuschliessenden TTP der Beginn einer Plasmapherese und einer Steroidtherapie sowie die Umstellung der antibiotischen Therapie auf Piperacillin-Tazobactam. Nach dem Nachweis von EHEC und Verotoxin in der Stuhlkultur wurden die Plasmapherese, die Steroidtherapie und die antibiotische Therapie gestoppt. Die Diagnose eines typischen HUS konnte gestellt werden. Die Niereninsuffizienz war nie dialysepflichtig und erholte sich im Verlauf rasch. Die Thrombozytenzahl normalisierte sich ebenfalls rasch. Bis zur Entlassung persistierte einzig eine hyperregenerative Anämie (Retikulozytenindex 3,7%). Während der Hospitalisation mussten kumulativ vier Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden.

Diskussion

Das HUS stellt eine Form der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) dar, die durch pathologische Veränderungen von Arteriolen und Kapillaren gekennzeichnet sind. Eine weitere Form der TMA und die wichtigste Differenzialdiagnose zum HUS stellt die TTP dar. Histologisch kennzeichnend für die TMA sind Fibrin- und Thrombozytenformationen, die zu Ischämien und Infarzierungen auf mikrovaskulärer Ebene sowie einer signifikanten Abnahme der Thrombozyten führen. Scherkräfte in den Arteriolen, ausgelöst durch die Mikrothromben, führen zur mechanischen Hämolyse und Fragmentozytenbildung. Das HUS wird weiter unterschieden in eine typische und eine atypische Form. Auf das atypische HUS wird hier nicht im Detail eingegangen. Dieses kann unter anderem durch Pneumokokken, durch familiäre/genetische Veränderungen, assoziiert mit Autoimmunerkrankungen (beispielsweise Lupus erythematoses) oder durch Medikamente ausgelöst werden.

Die typische Form des HUS wird durch Shiga-Toxin produzierende enterohämorrhagische *E. coli* (STEC) verursacht. Eine Infektion erfolgt meistens über kontaminierte Lebensmittel. Bei 3–9% der Infizierten (bei gewissen Ausbrüchen bis 20%) entwickelt sich ein HUS, bei der grossen Mehrheit tritt eine Spontanheilung auf [1]. Das Shiga-Toxin wird durch Enterozyten im Darm aufgenommen und führt zu einer Dysregulation des Komplementsystems, was betont in den Nieren zu mikrovaskulären Thromben mit konsekutiver Verschlechterung der Nierenfunktion und einer Thrombozytopenie führt.

Die Diagnostik umfasst neben der Klinik den Nachweis der typischen laborchemischen Veränderungen. Diese beinhalten eine Thrombozytopenie, eine Coombs-negative hämolytische Anämie, eine akute Niereninsuffizienz und Fragmentozyten im Differenzialblutbild, ausserdem einen Erreger- und Toxinnachweis. Bei

fehlendem Nachweis sollte an ein atypisches HUS gedacht und die weiterführende Diagnostik initiiert werden. Aufgrund der ähnlichen Symptomatik des HUS und der TTP können weitere Spezialuntersuchungen wie die Bestimmung der ADAMTS13-Plasmaaktivität bei der Unterscheidung helfen.

Eine kausale Therapie des HUS existiert bis dato nicht. Vielmehr sind eine ausreichende Rehydrierung, eine Korrektur der Elektrolytveränderungen sowie nicht selten Nierenersatzverfahren und Transfusionen notwendig. Die Wirksamkeit monoklonaler Antikörper, wie beispielsweise Eculizumab, die aus theoretischer Überlegung wegen ihrer Wirkung auf das Komplementsystem vor allem bei schwerwiegenden Verläufen helfen könnten, ist zurzeit aufgrund der schwachen Datenlage unbekannt [2]. Grössere Studien zu dieser Fragestellung laufen. Der Einsatz von Antibiotika bei Infektionen mit STEC bleibt umstritten. Eine

Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HUS unter Antibiotikatherapie [3], während eine etwas später durchgeführte Metaanalyse keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko fand [4]. Die Mortalität des typischen HUS beträgt 5–7% [5].

Das Bundesamt für Gesundheit verzeichnet in den letzten Jahren einen deutlichen Anstieg von Infektionen mit EHEC. Eine zunehmende Inzidenz des HUS bei Erwachsenen dürfte die Folge sein.

Verdankung

Die Autoren bedanken sich bei Frau PD Dr. med. Silke Potthast für die Befundung und Bereitstellung der Computertomographie.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Mead PS, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7. *Lancet*. 1998;352(9135):1207–12.
- 2 Mahat U, Matar RB, Rotz SJ. Use of complement monoclonal antibody eculizumab in Shiga toxin producing Escherichia coli associated hemolytic uremic syndrome: A review of current evidence. *Pediatric blood & cancer*. 2019;66(11):e27913.
- 3 Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1930–6.
- 4 Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(8):996–1001.
- 5 Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2014;36(4):399–420.

Korrespondenz:

Dr. med. Ronny S. Noser
Assistenzarzt
Institut für Anästhesiologie
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8401 Winterthur
ronny.noser[at]ksw.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Gastroenteritiden sind meistens viraler Genese. Dennoch muss bei einer persistierenden Allgemeinzustandsverschlechterung trotz adäquater symptomatischer Therapie auch eine bakterielle Genese ausgeschlossen werden.
- Die laborchemische Trias aus akuter Niereninsuffizienz, Anämie und Thrombozytopenie sollten im Zusammenhang mit einer Gastroenteritis an ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) denken lassen.
- Eine kausale Therapie des seltenen HUS existiert bis dato nicht, es können lediglich die Folgen behandelt werden.