

# Der Gastroenterologe

Zeitschrift für Gastroenterologie und Hepatologie

**Elektronischer Sonderdruck für  
W.-J. Mayet**

Ein Service von Springer Medizin

Gastroenterologie 2011 · 6:307–315 · DOI 10.1007/s11377-010-0501-1

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der  
privaten Homepage und Institutssite des Autors

**W.-J. Mayet**

## **Rheumatologische Symptome bei gastroenterologischen Erkrankungen**

Gastroenterologie 2011 · 6:307–315  
 DOI 10.1007/s11377-010-0501-1  
 Online publiziert: 11. Mai 2011  
 © Springer-Verlag 2011

**Redaktion**

E. Märker-Hermann, Wiesbaden  
 J.F. Riemann, Ludwigshafen

W.-J. Mayet

Zentrum für Innere Medizin, Nordwest Krankenhaus Sanderbusch, Sande

# Rheumatologische Symptome bei gastroenterologischen Erkrankungen

**Hintergrund**

Intestinale Erkrankungen können sich neben der gastroenterologischen Symptomatik auch mit einer rheumatologischen Klinik manifestieren. Dabei auftretende Schmerzen wie beispielsweise der Gelenke oder der Wirbelsäule werden zunächst oft nicht in Zusammenhang mit der gastroenterologischen Erkrankung gesehen. Die Verbindung zwischen dem Darm und dem Bewegungsapparat ist durch klinische und experimentelle Daten belegt. Der Darm mit einer Oberfläche von ca. 400 m<sup>2</sup> hat unterschiedliche Aufgaben, wobei die Funktion als Immunorgan eine zentrale Rolle spielt. Eine Störung der Darmpermeabilität wird als Pathomechanismus im Verlauf von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und beispielsweise Spondyloarthritis diskutiert. Auch im Verlauf hepatologischer Erkrankungen treten rheumatologische Symptome auf, die oft eine anspruchsvolle differenzialdiagnostische Abgrenzung erfordern.

**Enteropathische Arthritis.** Der Begriff „enteropathische Arthritis“ ist wissenschaftlich nicht streng definiert und steht nicht für eine spezielle Erkrankung. Unter diesem Begriff werden Gelenkentzündungen zusammengefasst, die im Verlauf chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) wie M. Crohn und Colitis ulcerosa, nach intestinaler Bypassoperation, bei M. Whipple und glutensensitiver Enteropathie auftreten können. Die Assoziation von CED und rheumatischen Gelenksymptomen ist allerdings bereits über 100 Jahre bekannt. Im Verlauf der

Colitis ulcerosa treten in bis zu 8,3% der Fälle Arthritiden auf, beim M. Crohn bis zu 13,6% [17]. Wenn auch ohne klinische Symptome, findet man doch bei bis zu 60% der Patienten mit Spondyloarthritis Läsionen des Darms, ähnlich denen eines M. Crohn [8, 14, 26]. Etwa 20% der CED-Patienten leiden unter Arthritiden der peripheren Gelenke oder des Achsen skeletts (insbesondere der Iliosakralgelenke, **Abb. 1**).

Im Folgenden sind einige wichtige Beispiele gastroenterologischer Krankheiten beschrieben, die sich mit rheumatologischer Klinik präsentieren können.

**Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen**

Muskuloskeletale Komplikationen sind bekannte Besonderheiten von Colitis ulcerosa und M. Crohn. Üblicherweise werden sie der Gruppe der Spondyloarthritis zugerechnet, wobei axiale und periphere Symptome unterschieden werden.

**Rheumatologische Klinik**

Nach Orchard et al. [18] kann die periphere enteropathische Arthropathie unterteilt werden in eine pauciartikuläre Arthropathie großer Gelenke und in eine bilaterale symmetrische Polyarthropathie. Die pauciartikuläre Form (Typ 1) betrifft weniger als 5 Gelenke und läuft in der Regel mit akuten, selbstlimitierenden Schüben von weniger als 10 Wochen Dauer ab. Die Arthritis kann der Manifestation der CED vorausgehen und tritt oft im Rahmen eines akuten Schubs der CED auf. Es besteht eine starke Assoziation zu anderen extraintestinalen CED-Manifestationen (z. B. Uveitis, Erythema nodosum).

Die polyartikuläre Form (Typ 2) betrifft 5 oder mehr Gelenke, wobei der Verlauf unabhängig von der CED ist. Die Symptome persistieren normalerweise über Monate bis Jahre. Eine Assoziation zu anderen extraintestinalen Symptomen, ausgenommen der Uveitis, besteht nicht.

Eine axiale Beteiligung (Typ 3) ist manchmal auch mit einer peripheren Ge-



**Abb. 1** ▶ Arthritiden der Iliosakralgelenke. (Aus [31])



**Abb. 2** ▲ Daktylitis als extraintestinales Symptom einer CED („Wurstzeh“). (Aus [32])

lenkbeteiligung assoziiert. Die rheumatologische Manifestation verläuft hier unabhängig von der Aktivität der CED und geht ihr in der Regel auch nicht voraus. Oft bleibt die axiale Beteiligung inklusive einer isolierten Sakroiliitis symptomlos und ähnelt im Verlauf einer idiopathischen ankylosierenden Spondylitis.

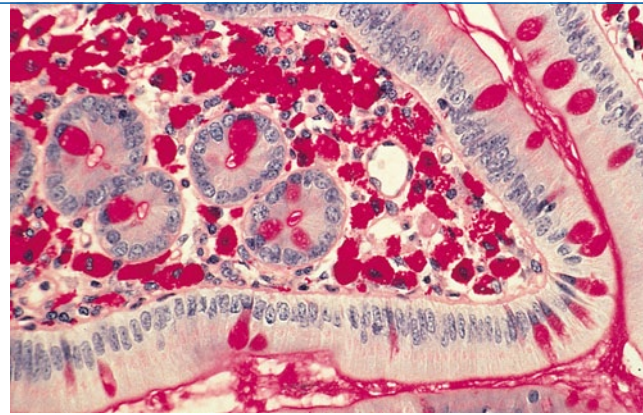
Der typische entzündliche Rückenschmerz (■ **Infobox 1**) kommt bei 20–30%, die Sakroiliitis bei 20–25% und die volle Diagnose einer ankylosierenden Spondylitis bei 2–10% der Patienten vor [7, 18, 20].

Seltener muskuloskeletale Beteiligungen sind Enthesopathien, Tendinitiden, die Periostitis und granulomatöse Läsionen der Gelenke. Die Enthesitis im Rahmen einer CED schließt Entzündungen der Sehneninsertionen und anderen Strukturen wie Kapseln und Faszien ein (ca. 7% der Patienten). Die Plantaraponeurose und die Achillessehne sind häufig beteiligt.

Ein weiteres extraintestinales Symptom einer CED kann eine Daktylitis sein (auch als „Wurstfinger“ oder „Wurstzeh“ bezeichnet, ■ **Abb. 2**). Die septische Arthritis im Verlauf eines M. Crohn kann z. B. im Iliosakralgelenk lokalisiert sein. (Zur Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen s. ■ **Tab. 1**.)

### Pathogenese

Obwohl die Pathogenese der Extraintestinalmanifestationen bei CED noch nicht definitiv geklärt ist, werden in der letzten Zeit vermehrt prädisponierende genetische Muster diskutiert. Bei der pauciartikulären Form (Typ 1) findet man häufig



**Abb. 3** ◀ PAS-positive zytoplasmatische Einschlüsse in Makrophagen. (Aus [33])

ger den Genotyp HLA-DR103. Der Typ 2 ist mit *HLA-B27* und *HLA-B44* assoziiert, insbesondere bei axialer Beteiligung. Eine weitere Assoziation besteht zwischen *CARD15*-Gen-Polymorphismen bzw. dem *NOD2*-Gen und Ileitis-Crohn mit klinisch manifester Sakroiliitis [19]. *CARD15* kodiert für ein intrazelluläres Protein, das als „Pattern-Recognition-Rezeptor“ für bakterielle Moleküle dient [12].

### ■ Eine gestörte Interaktion zwischen Wirt und invadingen Pathogenen spielt wahrscheinlich eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der CED.

Genarray-Studien von Darmbiopsien zeigten, dass Patienten mit Spondyloarthropathien im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein verändertes mukosales Genexpressionsmuster haben [13].

Die gängigste Theorie zur Erklärung der Koinzidenz von Gelenk- und Darm-inflammation weist auf Störungen der Migration intestinaler Lymphozyten oder mononukleärer Zellen, insbesondere Makrophagen, hin. Interessante Beobachtungen sind dabei:

- Störung der Wanderung von im Intestinum und in der Synovialis zirkulierenden CD8<sup>+</sup>-T-Zellen mit beeinträchtigtem Th1-Zytokin-Profil.
- Anreicherung von T-Zellen intestinalen Ursprungs, die αβ7- und αβ7-Integrine tragen, in entzündlichem synovialen Gewebe von Patienten mit ankylosierender Spondylitis.
- Identifikation von identisch klonal expandierten T-Zellen in Darm und Gelenken von Patienten mit reaktiver Arthritis.

- Identifikation einer im Gelenk und Darm überregulierten Makrophagen-subpopulation, die CD163 exprimiert.

In der letzten Zeit sind einige Kandidatengene bekannt geworden, die bei der Koinzidenz von Darm- und Gelenkbeteiligung eine Rolle spielen können:

Etwa 75–95% der Patienten mit ankylosierender Spondylitis tragen *HLA-B27*. Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und M. Crohn liegt die Frequenz bei 25–78%. Mit dem Auftreten eines M. Crohn konnten 3 *CARD15*-Polymorphismen assoziiert werden. Das Vorkommen von *CARD15*-Mutationen bei der ankylosierenden Spondylitis ist auch mit einem hohen Risiko zur Entwicklung einer CED assoziiert [13]. Ein weiterer interessanter neuerer Befund ist der Nachweis, dass eine subklinische Darm-entzündung mit einer Überexpression von Interleukin 23 assoziiert ist [6]. Das Interleukin-23-Rezeptor-Gen ist auf dem Chromosom 1p31 lokalisiert. (Zur Immunpathogenese enteropathischer Arthritiden s. auch ■ **Infobox 2**.)

### Diagnostik

Neben dem klinischen Befund im Rahmen der Grunderkrankung inkl. bioptischer Sicherung der CED steht die Bildgebung im Mittelpunkt. Der Gelenkschall erlaubt auch die Beurteilung der periartikulären Strukturen, konventionelle Röntgenaufnahmen helfen bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung klassischer Verläufe der rheumatoiden Arthritis. Mittels MRT kann eine axiale Beteiligung (z. B. Iliosakralarthritis) früh erkannt werden.

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen bei CED. (Nach [2])

Extraintestinale Manifestation	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Periphere Arthritis	20%	10%
Sakroiliitis	16%	14%
Ankylosierende Spondylitis	5–25%	6–25%
Erythema nodosum	0,5–9%	0,5–9%
Erythema multiforme	0,5–9%	0,5–9%
Pyoderma gangraenosum	0,5%	0,3–4%
Aphthöse Ulzerationen	+	8%
Nierensteine	15%	?
Amyloidose	+	Selten
Lebererkrankungen	3–5%	7%
Uveitis	13%	4%
Trommelschlegelfinger	1–13%	1–5%
Vaskulitis	Takayasu-Arteriitis	1–5%

**Tab. 2** Hepatische Symptome bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. (Nach [1])

Krankheit	Symptome	Histologie
Antiphospholipidsyndrom	Budd-Chiari-Syndrom Hepatosplenomegalie Ikterus Erhöhte ALT	Noduläre regenerative Hyperplasie
Felty-Syndrom	Hepatomegalie Portale Hypertension Erhöhte ALP	Kupffer-Zell-Hyperplasie Steatosis hepatis Milde portale Fibrose Noduläre regenerative Hyperplasie
Myositis	Ikterus Erhöhte ALP	Chronisch aktive Hepatitis (selten) Primär biliäre Zirrhose
Rheumatoide Arthritis	Erhöhte ALP Erhöhte $\gamma$ -GT	Kupffer-Zell-Hyperplasie Steatosis hepatis
Sklerodermie	Hepatomegalie Ikterus Erhöhte Lebertransaminasen	Zirrhose Primär biliäre Zirrhose Nodulär regenerative Hyperplasie
Sjögren-Syndrom	Erhöhte Lebertransaminasen Ikterus	Primär biliäre Zirrhose Chronisch-aktive Hepatitis Kryptogene Zirrhose
Systemischer Lupus erythematodes	Hepatomegalie Ikterus Erhöhte ALT	Steatosis hepatis Chronisch-aktive Hepatitis

### Therapie

- Bei peripherer Arthritis wird zunächst der Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), lokalen Glukokortikosteroidinjektionen und Physiotherapie empfohlen (Grad IV).
- Bei persistierendem Verlauf wird Sulfasalazin gegeben (Grad Ia). Das Hauptaugenmerk sollte auf der Therapie der CED liegen.
- Bei axialer Beteiligung stehen intensive Physiotherapien mit NSAR im Vordergrund (Grad Ib).

Methotrexat, Sulfasalazin und Azathioprin sind wenig effektiv. Die Wirksamkeit einer Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern (Infliximab und Adalimumab) bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und M. Crohn ist nachgewiesen (Grad Ib). Obwohl effektiv bei ankylosierender Spondylitis, wird Etanercept bei CED nicht empfohlen [3].

Der Einsatz von NSAR in höherer Dosis ist mit einer erhöhten Krankheitsaktivität bei Crohn-Patienten und Kolonbeteiligung assoziiert und kann ggf. Schübe der Darmerkrankung triggern.

### Morbus Whipple

Der M. Whipple (oder auch „intestinale Lipodystrophie“) ist eine seltene Multi-systemkrankheit mit primärem Befall des Dünndarms, die neben der Lunge, dem kardiovaskulären System und dem ZNS besonders die Gelenke betrifft. Die Erstbeschreibung erfolgte 1907 von George H. Whipple, einem Pathologen aus Rochester. Unbehandelt ist der Verlauf meist tödlich. Über 80% der Erkrankten sind Männer europäischen Ursprungs, 66% davon hatten regelmäßigen Kontakt zu Nutztieren [23].

### Ätiologie und Pathogenese

Initial erfolgt eine Infektion des Dünndarms mit dem ubiquitär vorkommenden grampositiven Bakterium *Tropheryma whipplei*. Das komplette Genom des Erregers ist mittlerweile sequenziert. Nach der Phagozytose des Erregers durch Makrophagen entsteht ein Lymphstau in der Mukosa mit nachfolgendem Malabsorptionssyndrom. Eine Streuung mit Beteiligung weiterer Organe ist möglich. Pathogenetisch werden ein Defekt der T-Zell-Immunität und eine Funktionsstörung der Makrophagen diskutiert. In-vitro-Untersuchungen legen den Verdacht nahe, dass die Krankheit Parallelen

zur reaktiven Arthritis aufweist, nämlich die Hemmung der TH<sub>1</sub>-zellulären Immunantwort bei der Elimination von Mikroben, wobei die Makrophagen ein geschütztes Infektionsreservoir darstellen [30]. Die Folge ist eine mögliche Ansiedelung des Erregers in der Darmschleimhaut mit weiterer Expansion zur systemischen Infektion.

### Rheumatologische Klinik

Besonders Männer in jungem bis mittlerem Lebensalter sind betroffen. Nach einem Prodromalstadium (Allgemeinsymptome, Gelenkschmerzen bzw. Arthritiden) folgt meist 6 Jahre später ein intestinales Stadium mit Malabsorption und Fieber.

Die Arthritiden können alle Gelenke betreffen, in der Regel sind Hand-, Knie- und Sprunggelenke beteiligt. Das Befallsmuster entspricht einer wandernden, symmetrischen, nichtdestruktiven Polyarthritis, die schubartig und weniger chronisch verläuft. Die rheumatologischen Symptome gehen den gastroenterologischen meist Jahre voraus. Ein Achsenskelettbefall kommt bei ca. 10% vor und ist nicht mit *HLA-B27* assoziiert.

■ **Infobox 3** zeigt extraintestinale Manifestationen des M. Whipple.

**Infobox 1**

**Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes. (Nach [5])**

- Beginn vor dem 40. Lebensjahr
- Schleichender Beginn
- Dauer von mindestens 3 Monaten
- Begleitende Morgensteifigkeit oder Schmerzmaximum in den frühen Morgenstunden
- Besserung nach Bewegung

**Diagnostik**

Histologisch können PAS-positive zytoplasmatische Einschlüsse in Makrophagen nachgewiesen werden (Jejunal- oder Duodenalschleimhaut, Synovialis, Lymphknoten; **Abb. 3**). Da PAS-positive Makrophageninfiltrate auch bei der Sarkoidose, Makroglobulinämie, Histoplasmose, Histiozytose, Pilzinfektionen und auch der aidsassozierten Enteropathie gefunden werden, sollte der Nachweis der Tropheryma-whipplei-DNA mittels PCR erfolgen [16]. Eine Erregerkultur ist mittlerweile möglich, aber für die Routinediagnostik zu aufwendig [22].

**Therapie**

Zunächst sollte initial täglich Ceftriaxon oder Meropenem (i.v. über 14 Tage) eingesetzt werden [9]. Danach sollte eine Langzeittherapie über mindestens 1–2 Jahre erfolgen (Cotrimoxazol), die die Erregerradikation bewirken soll (ggf. primäre Kombination mit Hydroxychloroquin, namentlich bei ZNS-Befall). Eine Evaluierung des Therapieerfolges ist mittels Kontrollendoskopien möglich.

**Jejunoileale Bypassarthritis**

Jejunoileale End-zu-End- und End-zu-Seit-Bypässe führen zu einem Gewichtsverlust und zur Reduktion der Triglyzerid- und Cholesterinwerte. Im Jahre 1952 wurden erstmals jejunokolische Shunts zur Verkürzung der nahrungsmittelresorbierenden Darmlänge angelegt. Leider kam es bei 10–36% der Patienten (meist Frauen) zu Komplikationen im Sinne einer intermittierenden seronegativen nichterosiven Polyarthrit. Als pathogenetisch relevant wird eine bakterielle Überwucherung der ausgeschalteten Darmabschnitte diskutiert.

Gastroenterologie 2011 · 6:307–315 DOI 10.1007/s11377-010-0501-1  
© Springer-Verlag 2011

W.-J. Mayet

**Rheumatologische Symptome bei gastroenterologischen Erkrankungen**

**Zusammenfassung**

Im Verlauf einiger gastroenterologischer Erkrankungen können auch rheumatologische Symptome auftreten, die manchmal sogar führend sind. Wichtige Beispiele sind der Morbus Crohn, die Colitis ulcerosa, der Morbus Whipple und die glutensensitive Enteropathie. Arthralgien aber auch Arthritiden bis hin zu Destruktionen der Gelenke sind im Rahmen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen möglich. Pathogenetisch kommt dem Darm eine zentrale Rolle zu. Die Wechselbeziehung hepatologischer und rheumatologischer Erkrankungen ist ebenfalls komplex. Virale Hepatitiden können der

klassischen rheumatoiden Arthritis ähnliche klinische Bilder präsentieren oder auch Symptome von Kollagenosen und Vaskulitiden zeigen. Nach der differenzialdiagnostischen Abgrenzung ist meist die Therapie der gastroenterologischen Grundkrankheit entscheidend für den Verlauf der rheumatologischen Symptomatik.

**Schlüsselwörter**

Enteropathische Arthritis · Morbus Whipple · Hämochromatose · Chronisch-entzündliche Darmerkrankung · Hepatitis

**Rheumatological symptoms with gastroenterological diseases**

**Abstract**

In the course of several gastroenterological diseases rheumatological symptoms can occur which in some cases are even the main symptoms. Important examples are Crohn's disease, ulcerative colitis, Whipple's disease and gluten-sensitive enteropathy. Arthralgia and also arthritis with or without joint destruction are possible in the context of chronic inflammatory bowel diseases. Pathogenetically, the bowels are of central importance. The interrelation of hepatological and rheumatological diseases is also complex. Viral hepatitis can present a clinical picture resem-

bling classical rheumatoid arthritis but also show symptoms of collagenosis and vasculitis. In addition to the differential diagnostic demarcation, in most cases therapy of the underlying gastroenterological disease is the determining factor regarding the development of rheumatological symptoms.

**Keywords**

Arthritis, enteropathic · Whipple disease · Hemochromatosis · Inflammatory bowel disease · Hepatitis

**Infobox 2**

**Zur Immunpathogenese enteropathischer Arthritiden. (Nach [23])**

- Gastrointestinaler Infekt
- Gestörte Immunantwort im Intestinum
- Invasion der körpereigenen Flora durch Fäkalkeime [27]
- Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinkaskaden
- Toleranzverlust gegenüber der Darmflora
- Dysregulierte Antwort gegenüber luminalen Keimen [29]
- Chronische Entzündung mit Erhöhung der Darmpermeabilität
- Reizzustände peripherer Gewebe mit Zytokindysregulation, verstärkter Oberflächenpräsentation intrazellulärer Moleküle und HLA-Antigen-Präsentation [24]
- Sekundär extraintestinale Manifestationen sind möglich.

**Infobox 3**

**Extraintestinale Manifestationen des Morbus Whipple**

- Generalisierte Lymphknotenschwellungen
- Periphere Ödeme
- Endokarditis, Perikarditis
- Pleuritis, Pneumonitis
- Husten
- Hyperpigmentierung der Haut
- Befall des Zentralnervensystems (Therapieresistenz!)

**Rheumatologische Klinik**

Ein Zusammenhang zwischen der rheumatologischen Manifestation und dem Grad des Gewichtsverlustes besteht nicht. Neben einem Raynaud-Phänomen leiden die Patienten an z. T. über Monate andauernden Tenosynovitiden (Handgelenke, Kniegelenke, Schultern und Sprunggelenke). Arthritiden betreffen am häufigsten die Metakarpophalangealgelenke, aber auch große Gelenke (meist Knie). Der Verlauf ist nichtdestruktiv, intermittierend und remittierend mit Gelenkschwellungen über Tage, gefolgt von Spontanremissionen. Die Gelenksymptomatik kann schon innerhalb der ersten 3 Jahre, aber auch erst nach bis zu 10 Jahren postoperativ auftreten.

**Diagnostik**

Die Patienten sind seronegativ, antinukleäre Antikörper (ANA) sind nicht nachweisbar. Kryoglobuline können jedoch

vorkommen, ebenso Immunkomplexe aus bakteriellen Antigenen wie *E. coli* oder *Bacillus fragilis* [23].

**Therapie**

Symptomatisch sind NSAR oder Glukokortikosteroide wirksam. Die Kombination mit Tetracyklinen verbessert den therapeutischen Effekt [23]. Zu einer meist kompletten Remission der Arthralgien kommt es nach der Reanastomosierung der Darmanteile.

**Arthritis bei glutensensitiver Enteropathie**

Die glutensensitive Enteropathie (auch einheimische Sprue bei Erwachsenen oder Zöliakie bei Kindern) ist eine Erkrankung des Darms, die familiär gehäuft auftritt. Ursache ist eine Überempfindlichkeit auf Glutenbestandteile von Zerealien [25].

Eine Zottenatrophie im Dünndarm führt zu Maldigestion und Malabsorption. Die Permeabilität der Darmschleimhaut ist erhöht. Neben anderen extraintestinalen Symptomen kommt selten auch eine Arthritis vor.

**Pathogenese der Gelenkbeteiligung**

Die Pathogenese ist nicht geklärt. Möglicherweise gibt es Analogien zur Pathogenese von Arthritiden bei CED. Im Zentrum steht die gesteigerte Antigenabsorption infolge einer geschädigten Dünndarmmukosa.

**Rheumatologische Klinik**

Die Arthritis hat kein spezielles Verteilungsmuster. Beteiligt sind besonders die Knie-, Schulter- und Hüftgelenke. Sprung-, Ellenbogen- oder Handgelenke sind seltener involviert. Auch das Achsen skelett kann beteiligt sein.

**Verlauf und Therapie**

Die Arthritis verläuft nicht destruktiv; Funktionseinschränkungen sind rar. Unter der Therapie der Grundkrankheit mit glutenfreier Ernährung sind sowohl die intestinalen Symptome als auch die Arthritiden rückläufig.

**Lebererkrankungen**

Die Wechselbeziehung hepatologischer und rheumatologischer Erkrankungen ist eine komplexe Thematik. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises können hepatische Symptome zeigen, hepatologische Erkrankungen aber auch rheumatologische Symptome. **Tab. 2** gibt einen Überblick über hepatische Symptome bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis.

**Hämochromatose**

Die primäre Hämochromatose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine gesteigerte Eisenabsorption mit progressiver Eisenablagerung in wichtigen Organen wie z. B. Leber, Pankreas oder Haut. Neben der klassischen Trias Hautpigmentation, Hepatomegalie und Diabetes mellitus kann auch eine Gelenkbeteiligung vorkommen.

**Rheumatologische Klinik**

Arthralgien (bis zu 75%) gehen möglicherweise als einziges Symptom den anderen klinischen Manifestationen der Hämochromatose voraus. Klassischerweise sind die Metakarpophalangealgelenke II und III der Hände entzündlich geschwollen. Auch die Handgelenke, die proximalen Interphalangealgelenke oder die Wirbelsäule können betroffen sein [11]. Im Falle der Präzipitation von Kalziumpyrophosphatkristallen können im Rahmen einer Pseudogicht heftige entzündliche Reaktionen an einzelnen Gelenken auftreten.

**Diagnostik**

Im Labor fallen erhöhte Ferritinwerte und eine erhöhte Transferrinsättigung auf. Der Gentest auf das Vorliegen einer genetischen Hämochromatoseform sollte durchgeführt werden. Mit ca. 90% ist die häufigste Mutation Typ 1 (*HFE*, Genlocus 6p21.3; Genprodukt: hereditäres Hämochromatoseprotein).

Radiologisch sieht man typische subchondrale Zystenmanifestationen, z. T. mit deutlicher Gelenkdestruktion. Weiter fallen eine Osteopenie oder eine Chondrokalzinose auf (20–50%) (**Abb. 4**).

## Therapie

Neben der Therapie der Grundkrankheit mit Aderlässen und Chelaten werden bedarfsweise NSAR eingesetzt. Im Falle einer Pseudogicht werden topische (intraartikuläre) Glukokortikosteroide eingesetzt.

## Hepatitis B

### Rheumatologische Klinik

In der präsymptomatischen Phase der Hepatitis B leiden die Patienten unter einer selbstlimitierenden Polyarthrit, die akut verlaufen und dem Bild einer klassischen rheumatoiden Arthritis ähneln kann. Die Beschwerden können vor den hepatischen Symptomen auftreten. In bis zu 40% der Fälle bemerken die Patienten einen Hautausschlag.

### Diagnostik

Rheumafaktoren und Anti-CCP-Antikörper können zur Abgrenzung einer klassischen rheumatoiden Arthritis bestimmt werden. Sie werden deutlich häufiger bei der rheumatoiden Arthritis gesehen, dies gilt auch für erosive ossäre Gelenkmanifestationen.

## Therapie

Ist die Hepatitis die primäre Erkrankung, so sollte die antivirale Therapie im Vordergrund stehen. Tritt die Hepatitis bei einem Patienten mit einer klassischen rheumatoiden Arthritis auf, so ist der Einsatz von TNF- $\alpha$ -Blockern und Rituximab kontraindiziert [15].

## Hepatitis C

### Rheumatologische Klinik

Die Hepatitis C ist eng mit rheumatischen Symptomen und anderen humoralen Immunphänomenen assoziiert. Das Spektrum der rheumatologischen Symptome ist sehr variabel. Die Patienten klagen über Arthralgien und Myalgien, weiter kommen Arthritiden, Vaskulitis, Sicca-Syndrom oder auch klinische Bilder mit Ähnlichkeit zum klassischen Fibromyalgiesyndrom vor [4]. Die Klinik der Vaskulitis mit Purpura, Arthralgien und Muskelschwäche kann auch Organbeteiligungen mit Glomerulonephritis,



Abb. 4 ▲ Subchondrale Zystenmanifestationen, z. T. mit deutlicher Gelenkdestruktion. (Aus [34])



Abb. 5 ▲ Kryoglobulinnachweis und Hautmanifestation bei chronischer Hepatitis C. (Aus [35])

peripherer Neuropathie und dermalen Ulzera beinhalten.

Eine Hepatitis C kann auch Symptome eines systemischen Lupus erythematoses (SLE), Sjögren-Syndroms und Antiphospholipidantikörper-Syndroms nachahmen. Assoziationen mit der Panarteriitis nodosa, der Takayasu-Arteriitis und der Sklerodermie sind beschrieben.

### Pathophysiologie

Insbesondere die chronische Hepatitis C ist mit einer Kryoglobulinämie vom gemischten Typ assoziiert. Die Manifestation ist eine Vaskulitis kleiner und mittlerer Blutgefäße als Folge einer Ablagerung von zirkulierenden Immunkomplexen (IgG und Rheumafaktor IgM) und Komplement (■ Abb. 5). Eine viral induzierte



B-Zell-Proliferation führt zu einer pathologischen IgM-Produktion, die Patienten sind dann rheumafaktorpositiv [28].

### Diagnostik

Die Überlappung von kryoglobulinämie-assoziierten Symptomen mit Klassifikationskriterien von systemischen Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, SLE, Panarteriitis nodosa) stellen eine differenzialdiagnostische Herausforderung dar. Im Rahmen der Hepatitis C findet man eine Reihe von serologischen Autoimmunphänomenen:

- Rheumafaktoren (76%),
- Smooth-Muscle-Antikörper (SMA, 66%),
- antinukleäre Antikörper (ANA, 14–22%),
- Kryoglobuline (36%).

Seltener sind Antikörper gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA-Antikörper), Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (Anti-ENA), antimitochondriale Antikörper (AMA) und Anti-LKM-Antikörper (LKM: „liver-kidney microsomal“).

### Differenzialdiagnosen

Wichtig bei Hepatitis C ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu den im Folgenden aufgeführten klassischen rheumatologischen Krankheitsbildern.

**Rheumatoide Arthritis.** Anti-CCP-Antikörper markieren die klassische rheumatoide Arthritis [21]. Die Hepatitis-C-assoziierte Arthritis verläuft eher nichterosiv.

**Systemischer Lupus erythematoses.** SLE-typische Symptome wie Arthralgien, Zytopenie und Glomerulonephritis können auch im Rahmen einer Hepatitis C vorkommen. Der Nachweis von hochtitrigen Anti-dsDNA- und Anti-Sm-Antikörpern spricht für einen „echten“ Lupus.

**Sjögren-Syndrom.** Das HCV-assoziierte Sjögren-Syndrom ist meist nicht vom primären Sjögren-Syndrom zu unterscheiden. Immunserologische Parameter helfen bei der Differenzierung: Bei der Hepatitis C findet man eine gemischte Kryoglobulinämie, beim Sjögren-Syndrom SSA/Ro- und SSB/La-Antikörper.

### Fazit für die Praxis

**Gastroenterologische Erkrankungen können mit rheumatologischen Symptomen einhergehen. Diese treten oft vor der klinischen Manifestation der gastroenterologischen Grundkrankheit auf. Besonders häufig sind der Darm und die Leber beteiligt.**

- **Rheumatologische Symptome sind z. B. Arthritiden der peripheren Gelenke oder eine Beteiligung des Achsenskeletts bei M. Crohn oder Colitis ulcerosa, nach intestinaler Bypassoperation, bei M. Whipple und bei der glutensensitiven Enteropathie („enteropathische Arthritiden“).**
- **Beachtenswert ist, dass hepatologische Erkrankungen wie die Hämochromatose und besonders virale Hepatitiden Symptome einer rheumatoiden Arthritis, Vaskulitis oder Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom) präsentieren können.**
- **Differenzialdiagnostisch helfen immunserologische Untersuchungen (z. B. Autoantikörperdiagnostik).**
- **Neben dem Einsatz von NRSA oder Glukokortikosteroiden ist meist die Therapie der gastroenterologischen Grundkrankheit für den Verlauf der rheumatologischen Symptomatik entscheidend.**

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. W.-J. Mayet**



Zentrum für Innere Medizin,  
Nordwest Krankenhaus  
Sanderbusch  
Hauptstr., 26452 Sande  
mayet@sanderbusch.de

**Interessenkonflikt.** Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Abraham S, Begum S, Isenberg D (2004) Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 63: 123–129
2. Bolten W (1996) Rheuma und Magen-Darm-Trakt. *Dtsch Arztebl* 93: 380–384

3. Braun J, Baraliakos X, Listing J et al (2007) Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel disease in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-TNF agents. *Arthritis Rheum* 57: 639–647
4. Buskila D (2009) Hepatitis-C associated rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 35: 111–123
5. Calin A, Porta J, Fries J, Schurman D (1977) Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 237: 2613–2614
6. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A et al (2009) Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 60: 955–965
7. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C et al (2000) Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 27: 2860–2865
8. Dougados M, Linden S van den, Juhlin R et al (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 34: 1218–1227
9. Feuerle GE, Jung NS, Marth T (2010) Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology* 138: 478–480
10. Gladman D (1991) Gastrointestinal-related arthritis and psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 3: 575–580
11. Gottschalk R, Neek G, Wigand R et al (1997) Hemochromatosis – an early manifestation of genetic hemochromatosis. *Z Rheumatol* 56: 156–162
12. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC et al (2003) CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 124: 993–1000
13. Laukens D, Peeters H, Cruyssen BV et al (2006) Altered gut transcriptome in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 65: 1293–1300
14. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S et al (1994) High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 37: 23–31
15. Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S (2009) Use of tumor necrosis factor-alpha antagonists infliximab, etanercept and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 28: 787–791
16. Lowsky R, Archer GL, Fyles G et al (1994) Diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blood. *N Engl J Med* 331: 1343–1346
17. Michener WM, Caulfield M, Wyllie R, Farmer RG (1990) Management of inflammatory bowel disease: 30 years of observation. *Cleve Clin J Med* 57: 685–691
18. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP (1998) Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 42: 387–391
19. Peeters H, Cruyssen B van der, Laukens D et al (2004) Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 genepolymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 63: 1131–1134
20. Peeters H, Cruyssen B van der, Mielants H et al (2008) Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's Disease. *J Gastroenterol Hepatol* 23: 132–137

21. Ramos-Casals M, Munoz S, Medina F et al (2009) Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (the HISPAMEC registry). *J Rheumatol* 36: 1442–1448
22. Raoult D, Birg M, La Scola B et al (2000) Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 342: 620–625
23. Ronneberger M (2009) Enteropathische Arthritis. *Z Rheumatol* 4: 329–335
24. Sartor R (1994) Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 106: 533–539
25. Schölmerich J (1996) Autoimmune Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts. In: Peter HH, Pichler WJ (Hrsg) *Klinische Immunologie*. Urban & Schwarzenberg, München, pp 532 ff
26. Simeon GE, Gossum A, Adler M et al (1990) Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 17: 1491–1494
27. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A et al (2002) Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122: 44–54
28. Terrier B, Saadoun D, Sene D et al (2009) Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus related vasculitis. *Arthritis Rheum* 60: 2531–2540
29. Xavier R, Podolsky D (2007) Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 448: 427–434
30. Yin Z, Braun J, Neure L et al (1997) Crucial role of IL-10/IL-12 balance in the regulation of the type 2 T-helper cytokine response in reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 40: 1788–1797
31. Hunder GG (ed) (2005) *Atlas of rheumatology*, 4th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York
32. Gödde A, Müller-Ladner U (2006) Therapie der sekundären Arthropathien. Von der Psoriasis über den Morbus Reiter bis zur Hämochromatose. *Internist* 48: 1263–1268
33. Guerrant RL et al (2002) *Atlas of infectious diseases*. Current Medicine LLC, Hoboken/NJ
34. Wernicke D, Seipelt E, Schmidt WA et al (2006) Manifestation of rheumatoid arthritis in a patient with hereditary haemochromatosis. *Rheumatol Int* 26: 939–941
35. Furqaan A et al (2006) *Gastroenterology and hepatology*, vol 1, ch 5. Current Medicine LLC, Hoboken/NJ

### Uwe Frank, Begründet von Daschner Antibiotika am Krankenbett

Heidelberg: Springer 2010, 15. Auflage, 270 S., (ISBN 978-3-642-10457-2), brosch., 22.00 EUR



Schwere Infektionen stellen in der täglichen klinischen Praxis nach wie vor eine der wichtigen Herausforderungen dar. Patienten mit

komplexen begleitenden Erkrankungen, die Prävalenz multi-resistenter Keime und die Einführung neuer antiinfektiver Wirkstoffe, erfordern vom Klinikarzt eine permanente intensive Auseinandersetzung mit dem Gebiet der Infektiologie. Dabei wird es immer schwerer neben neuen mikrobiologischen Erkenntnissen z.B. über die Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzmerkmalen, oder neben den Veränderungen der lokalen und globalen epidemiologischen Situation, auch das ganze Repertoire der antiinfektiven Substanzen „en detail“ für die klinische Anwendung präsent zu haben. Nicht nur Berufsanfänger, sondern auch infektiologische Profis greifen deshalb seit über zwei Jahrzehnten im Alltag zum Kitteltaschenbuch-Klassiker, dem ursprünglich von Franz Daschner begründeten Buch „Antibiotika am Krankenbett“.

Uwe Frank, der Daschners Nachfolge als Autor angetreten hat, legt jetzt mit der 15. Auflage seine zweite Aktualisierung dieses Standardwerks der schnellen praktischen Hilfe am Krankenbett vor. Das Buch bietet die bewährte schnelle und übersichtliche Orientierung zu aktuellen Therapiestandards bakterieller und mykotischer Infektionen. Grundlegende Prinzipien der antiinfektiven Therapie einschließlich des Vorgehens bei Therapieversagen werden dabei genauso kurz und bündig dargestellt, wie das Wirkspektrum und die adäquate Dosierung der aktuell verfügbaren antimikrobiellen Substanzen. Wichtige Ergänzungen zur Verabreichung dieser Substanzen bei Nieren- bzw. Leberinsuffizienz und wäh-

rend des Einsatzes von Nierenersatzverfahren finden genauso Beachtung wie die Therapie von Schwangeren. Darüber hinaus geht der Autor mit aktuellen Informationen detailliert auf die Resistenzsituation in Deutschland ein. „Antibiotika am Krankenbett“ stellt auch mit dieser Aktualisierung weiter aktuelle, wertvolle und schnell verfügbare Informationen zur Verfügung, die für die Orientierung im klinischen Alltag sehr hilfreich sind.

*C. Lichtenstern und M. A. Weigand (Gießen)*