

Tab. 11.29 Einteilung des VHL-Syndroms anhand häufiger und seltener klinischer Manifestationen bei betroffenen Familien und zugrunde liegenden VHL-Keimbahnmutationen [3], [7], [8].

VHL-Phänotyp	Klinische Kriterien	Ursächliche VHL-Keimbahnmutationen
Typ 1	Alle Organmanifestationen mit Ausnahme von Phäochromozytomen	Große (0,5–250 kb) und kleine Deletionen, Insertionen, nonsense und missense
Typ 1B	Selten Nierenzellkarzinome	Deletion umfasst HSPC 300 (C3ORF10) in 30-kb-Region des telomeren Endes
Typ 2	Phäochromozytome dominieren	Missense (gain-of-function)
Typ 2A	Nahezu keine Nierenzellkarzinome	z. B. Founder Mutation Tyr98His
Typ 2B	Häufig Nierenzellkarzinomen	z. B. Hot spot Arg167Trp und Arg167Gln
Typ 2C	Phäochromozytome, Fehlen aller anderen Organmanifestationen	Pro81Ser und Leu188Val

Tyr: Tyrosin, His: Histidin, Arg: Arginin, Trp: Tryptophan, Pro: Prolin, Ser: Serin, L: Leucin, Val: Valin

Phänotypische Ausprägung

- In Zielorganen entwickeln sich Zysten und Tumoren häufig bilateral und/oder multipel (► Tab. 11.29).
- Genotyp-Phänotyp Korrelationen ([1], [8]) erlauben die klinische Einteilung in VHL-Typ 1 und 2 und somit die Abschätzung des Phäochromozytom- und Nierenzellkarzinomrisikos (Kap. 11.17.7).
- Das dem VHL-Typ 1 zugrunde liegende VHL-Mutationspektrum ist komplex.
- VHL-Typ 2 entsteht überwiegend auf der Basis von Missense-Mutationen.
- Tumoren sind charakteristischer Weise stark vaskularisiert, was auf eine Störung im Abbau des Transkriptionsfaktors HIF (Hypoxia-Inducible-Factor) infolge der VHL-Inaktivierung zurückzuführen ist. Es werden vermehrt Angiogenesefaktoren VEGF und PDGF gebildet [3].
- Erkrankungsalter und Schweregrad werden durch Variation im CCND1-Gen (OMIM 168461) modifiziert.
- Seltene rezessiv erbliche Form: Chuvash-Polyzythämie (OMIM 263400).

11.17.7 Klassifikation

Merke

VHL-Typ 2A und die zugrunde liegende Founder Mutation Tyr98His kommen in Deutschland gehäuft im Schwarzwald und der Region zwischen Offenburg und Freiburg vor („Schwarzwaldmutation“).

11.17.8 Klinik

- Allgemeine Symptome:
 - Kopfschmerzen,
 - Abgeschlagenheit,
 - Bluthochdruck.

- Neurologische Symptome:
 - Hirndruckzeichen,
 - Gleichgewichtsstörungen.

Merke

Visusstörungen sind häufiges Initialsymptom.

• Tumorspezifische Symptome:

- Hämangioblastome im Zerebellum
 - Zerebellum: starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Gangstörungen, Schwindel,
- Hämangioblastome im Rückenmark
 - Rückenmark: Taubheit in umschriebenen Hautbezirken, Schwäche in einzelnen Muskelgruppen, Lähmungserscheinungen, Gangunsicherheit,
- Retinale Angiome können zur Netzhautablösung und Beeinträchtigung des Sehvermögens bis hin zur Erblindung führen,
- Nierentumoren: Zysten und klarzelliges Nierenzellkarzinom:
 - Metastasierungsrisiko,
 - Krankheitszeichen treten in der Regel erst sehr spät auf und sind dann häufig Ausdruck von Metastasen.
- Nebennierentumoren:
 - Durch hormonelle Fehlfunktion bedingte Schweißausbrüche, Kopfschmerzen und Pulsrasen, Störungen der Darmtätigkeit und Urinproduktion, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust, Angstzustände, Depressionen, Erhöhung des Blutzuckers;
 - nur selten maligne.
- Bauchspeicheldrüse:
 - Tumoren und Zysten führen nur in Ausnahmefällen zu Beschwerden; Metastasierungsrisiko.
- Endolymphatischer Sack Tumor (ELST, Felsenbeintumor):
 - Hörminderung bis hin zur Taubheit, seltener Ohrgeräusche, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen oder Ausfall von Gehirnnerven.
 - Kann auch keinerlei Symptome verursachen.

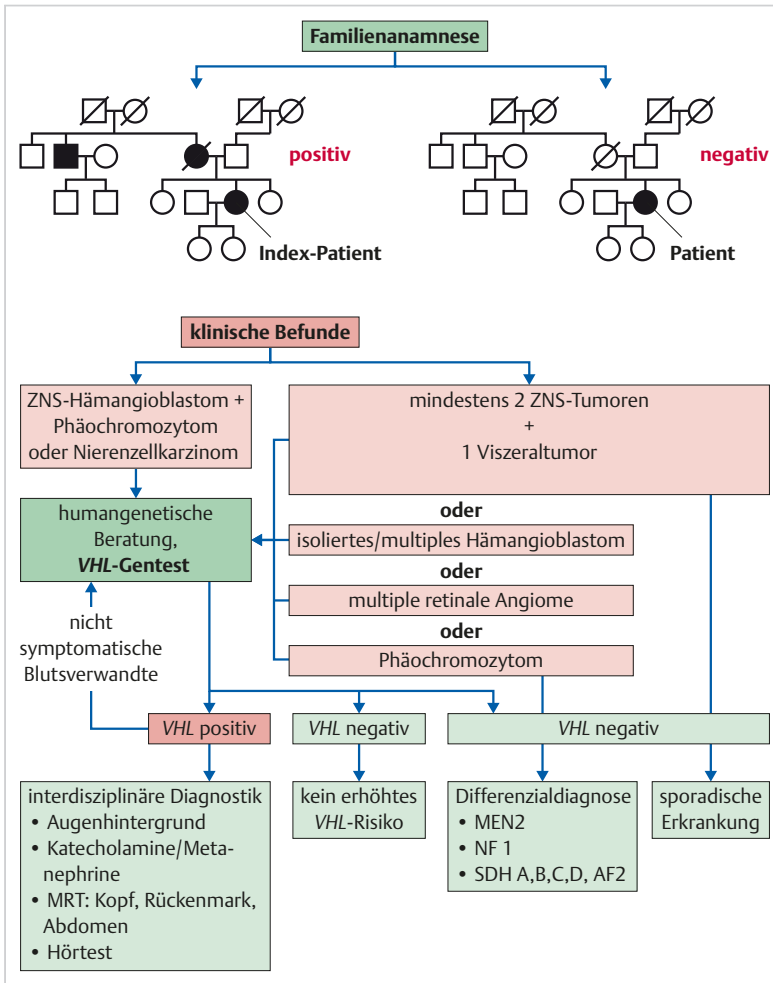


Abb. 11.33 Von Hippel-Lindau-Erkrankung. Diagnostisches Vorgehen.

11.17.9 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Familienanamnese, Gentest, bildgebenden Verfahren ([1], [7], [8]) (► Abb. 11.33).

Anamnese

- Die klinische Diagnostik basiert auf der Familienanamnese mit Erfassung VHL-betroffener und nicht betroffener Familienmitglieder.
- Die Diagnose ist bei kleinen Familien wegen der geringen Anzahl Betroffener erschwert.
- Bei Patienten ohne positive Familiengeschichte (isolierte Fälle) müssen mindestens zwei VHL-assoziierte Tumoren vorliegen (► Tab. 11.30).

Körperliche Untersuchung

- Die Diagnose orientiert sich an Symptomen der Tumoren in den verschiedenen Organen.

Tab. 11.30 Klinische Diagnostik des VHL-Syndroms [7], [8].

Patient	Kriterien
Ohne bekannte Familiengeschichte	Zwei ZNS Hämangioblastomen oder ein ZNS Hämangioblastom plus ein Viszeraltumor*
Positive Familiengeschichte	Ein retinales Angiom oder ein Hämangioblastom oder eine Viszeralmanifestation*

*NZK, Phäochromozytom, Pankreastumor. Das Vorliegen von Nierenzysten ist kein verlässliches Kriterium, da diese häufig auch bei Gesunden vorkommen.

Labor

- **Katecholamine und Metanephrine:**
 - Die massive Erhöhung von Adrenalin und Noradrenalin sowie Metanephrin und insbesondere Normethanephrin im Blut oder 24-Stunden-Urin bestätigt das Vorliegen eines Phäochromozytoms.

• VHL-Keimbahn-Mutationsbestimmung

- Die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose erfolgt mittels Gentest zur Bestimmung der ursächlichen VHL-Keimbahnmutation im Rahmen einer genetischen Beratung und wird in Speziallaboren durchgeführt [1].
- Mit Hilfe des Gentests werden die meisten VHL-Mutationen erkannt (Sensitivität 98 %, Spezifität 100 %) [1].
- Die bidirektionellen Sequenzierung genomischer DNA (Blutprobe) erfasst Missense- und Nonsense- sowie Frameshift-Mutationen (indel-Mutationen) in kodierenden sowie benachbarten intronischen Sequenzen.
- Deletionen und Insertionen werden mittels MLPA (multiplex ligase probe amplification) bestimmt.
- Der Gentest spielt eine zentrale Rolle bei der Differenzialdiagnose (Kap. 11.17.10) sowie präsymptomatischen Diagnostik und Risikobeurteilung bei Blutsverwandten (Kap. 11.17.12).

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Zystadenome der Nebenhoden: Gutartige, mikroskopisch aus multiplen, mit gallertartigem Material gefüllte Zysten sind im Ultraschall gut erkennbar.
- Zystadenome der breiten Mutterbänder entsprechen den Zystadenomen der Nebenhoden bei Männern und sind im transvaginalen Ultraschall darstellbar.

Merke

VHL-Patienten benötigen im Rahmen der Diagnostik, Vor- und Nachsorge regelmäßig bildgebende Kontrollen verschiedener Körperregionen.



CT

- Nierentumoren: Metastasen-Screening der Lunge ohne Kontrastmittel.
- ELST: Zur Diagnosesicherung kann ergänzend eine Dünnschicht-Computertomografie notwendig sein.

MRT

- MRT-Untersuchungen sind ein wesentlicher Pfeiler der Diagnose von ZNS- und Abdominal- sowie intrakranieller Tumoren.
- Vorteil gegenüber der CT ist die geringe Strahlenbelastung.
- Hämangioblastome:
 - MRT mit Kontrastmittel erlaubt im Vergleich zu CT die bessere Beurteilung.
- Nierentumoren:
 - Erfassung und Unterscheidung von Zysten und Nierenzellkarzinomen mittels MRT ist bei VHL Patienten

in Anbetracht multipler Herde der Sonografie und CT überlegen.

- Erlaubt Ausschluss von Lymphknoten- und Lebermetastasen.
- Phäochromozytome und Paragangliome:
 - Die Kernspintomografie ist die Methode der Wahl.
- Bauchspeicheldrüsentumoren:
 - Zystische Veränderungen und solide neuroendokrine Tumoren können mit MRT und gewebespezifischem Kontrastmittel zuverlässig detektiert und unterschieden werden.
 - Auch kleine Tumoren werden erfasst.
 - Die Lagebeziehung des Tumors zum Pankreasgang kann mittels hochauflösender Magnetresonanztomografie (MRCP) geklärt werden.
- Zystadenome der breiten Mutterbänder: In der Regel Zufallsbefund.
- ELST: Die Sicherung der Diagnose erfordert MRT mit Kontrastmittel.

Szintigrafie

- Phäochromozytome: Die Bestätigung der Diagnose und der Ausschluss von Zweitumoren wie z. B. das Vorliegen extra-adrenaler Phäochromozytome erfordern die ¹³¹I-MIBG Szintigrafie bzw. ¹⁸F-DOPA-Positronen-Emissions-Tomografie.

Fluoreszenzangiografie (FAG)

- Retinale Angiome: Bei unklarem Funduskopiebefund kann die Fluoreszenzangiografie zur Darstellung der Gefäßstrukturen mittels Kontrast herangezogen werden.

Okuläre Kohärenz Tomografie (OCT)

- Retinale Angiome: Bei der Verlaufskontrolle ermöglicht die OCT die Bestimmung von Flüssigkeitsansammlungen in der Netzhaut und unterstützt die Beurteilung des Therapieerfolgs.

Instrumentelle Diagnostik

Fundoskopie (in Mydriasis)

- Retinale Angiome: Untersuchung der kompletten Netzhaut.

Merke

Das Risiko, ein Angiom zu übersehen, besteht sowohl bei der direkten als auch indirekten Fundoskopie: Zum einen, weil nicht alle Areale der Netzhaut erfasst werden und zum anderen, weil bei geringerer Vergrößerung besonders kleine Angiome unerkannt bleiben.



Hörtest

- ELST: Zusammen mit HNO-ärztliche Untersuchung und evtl. nachfolgender Bildgebung

11.17.10 Differenzialdiagnosen

- Der *VHL*-Mutationsnachweis ermöglicht die Unterscheidung zwischen sporadischen und erblichen Tumoren sowie die Abgrenzung zu Krankheitsentitäten mit ähnlicher Organmanifestation (► Abb. 11.33).
- Der Gentest (Kap. 11.17.9) ist wie folgt indiziert:
 - Bei mehreren Angiomen muss immer ein *VHL*-Syndrom in Betracht gezogen werden. Zusatzuntersuchungen bei Internisten und Neurologen sind ratsam ([1], [7], [8]).

Merke



Sporadische retinale Angiome treten immer solitär auf.

- Beim Vorliegen mehrere Hämangioblastome muss ebenfalls immer ein *VHL*-Syndrom in Betracht gezogen werden, d. h. Zusatzuntersuchungen bei Ophthalmologen und Internisten sind ratsam.

Merke



20 % aller Patienten mit einem Hämangioblastom haben ein *VHL*-Syndrom.

- Phäochromozytome treten auch sporadisch und im Rahmen anderer erblicher Krankheitsbilder auf:
 - Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2, OMIM 171400, 162300, Nachweis durch *RET*-Mutation),
 - erbliches Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom (OMIM 115310, 168000, 605373, 601650, 154950, and 613403, Nachweis durch Varianten der *SDHD*, *SDHB*, *SDHA*, *SDHC*, and *SDHAF2* Gene),
 - Neurofibromatose Typ 1 (NF1, OMIM 162200, Nachweis durch *NF-1*-Mutation).

11.17.11 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Therapie besteht im Wesentlichen aus operativen Eingriffen, die bevorzugt in Zentren mit ausreichend Erfahrung und Sicherheit bei der operativen Therapie von *VHL*-Patienten durchgeführt werden sollen.
- Die Indikation orientiert sich individuell am jeweiligen Patienten und ist für jeden Tumortyp verschieden [8].

Pharmakotherapie

- Die Behandlung maligner Tumoren erfolgt analog der gleichartiger sporadischer Tumoren.
- Eine zielgerichtete *VHL*-spezifische medikamentöse Behandlung erfolgt nur im Rahmen klinischer Studien und ist derzeit nicht standard-of-care (Kap. 11.17.2).

Operative Therapie

- Die operative Therapie erfolgt wann immer möglich organerhaltend.
- **Ophthalmologische Therapie:**
 - Standard bei kleinen retinalen Angiomen ist die Laserkoagulation.
 - Bei größeren Angiomen empfiehlt sich die Kryotherapie oder Rutheniumapplikatorbestrahlung.
 - Bei Gefahr der Netzhautablösung ist eine Vitrektomie indiziert.
 - Bei juxtapapillären Angiomen kann die photodynamische Therapie durchgeführt werden.
- **Neurochirurgische Therapie:**
 - Alle symptomatischen Hämangioblastome sowie Tumoren mit deutlicher Raumforderung erfordern die mikrochirurgisch Entfernung.
 - Tumoren < 3 cm ohne Zysten können stereotaktisch bestrahlt werden.
 - Bei inoperablen Tumoren und schlechtem Allgemeinzustand ist die Strahlentherapie (Gamma Knife) eine Alternative.
- **Urologische Therapie:**
 - Erfolgt grundsätzlich operativ.
 - Ab einer Größe von 3 cm werden Tumoren durch möglichst organerhaltende Resektion entfernt (laparoskopische Nierenteilresektion oder offene organerhaltende Nierenteilresektion).
 - Alternative Verfahren bei z. B. kleinen Tumoren sind die Radiofrequenzablation und Kryotherapie.
 - Rezidive entwickeln sich bei 75 % der Patienten, bei 25 % wird im Verlauf die bilaterale Nephrektomie erforderlich.
- **Abdominalchirurgische Therapie:**
 - Die Resektion von Pankreastumoren erfolgt in Abhängigkeit von der Größe durch Enukleation, Pankreaschwanzresektion, pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie nach Whipple oder komplette Pankreasresektion.
 - Pankreatische Zysten sind gutartige Läsionen und bedürfen in der Regel keiner weiteren Therapie.
 - Die Entfernung von Phäochromozytomen erfolgt nach präoperativer medikamentöser Alpha-Blockade standardmäßig organerhaltend minimal-invasiv („no-touch“ zur Vermeidung hypertoner Krisen).
 - Beim metastasierenden Phäochromozytom muss die Resektion des Primärtumors und der Metastasen angestrebt werden. Bei Inoperabilität sind die Gabe von ¹³¹I-MIBG in therapeutischer Dosierung und eine

Chemotherapie (z. B. Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbazin) indiziert.

- **HNO-ärztliche Therapie:**
 - Ziel ist die komplette chirurgische Entfernung des Tumors, da ein ELST (endolymphatic sac tumor) unbehandelt zur Ertaubung des betroffenen Ohrs führt.
 - In frühen Stadien ist teilweise noch ein Erhalt der Innenohrfunktion und damit auch des Hörvermögens möglich.
 - Bei ELST-bedingter einseitiger oder beidseitiger hochgradiger Schwerhörigkeit oder Ertaubung können Patienten mit einem Cochlea-Implantat versorgt werden.

11.17.12 Prävention

- Im Vordergrund stehen die nicht betroffenen Blutsverwandten von Patienten mit molekularbiologisch gesicherter VHL-Diagnose.
- Genetische Beratung und Gentest sind bei allen Blutsverwandten indiziert ([1], [7], [8]).
- Eine systematische klinische Vorsorge bei VHL-Mutationsträgern gewährleistet die frühestmögliche Diagnose und optimale Therapieplanung zur Entfernung kleiner Tumoren mit zu erwartenden geringen Ausfallerscheinungen.
- Vorsorgemaßnahmen sollen in einem spezialisierten Zentrum mit interdisziplinärem Team in engmaschigen Zeiträumen ähnlich der Nachsorge (s. unten) erfolgen und können je nach Risikobewertung (Tumorspektrum, Erkrankungsalter, Mutationstyp) individuell angepasst werden.

Merke



Kinder: Retinale Angiome können bereits im frühen Kindesalter auftreten und stellen ein erhebliches Risiko für eine sich früh entwickelnde Sehbehinderung dar. Die genetische Testung ist ab dem Vorschulalter sinnvoll. Jährliche Allgemein- und Augenhintergrunduntersuchung sowie Stresshormonbestimmung sollen ab dem 5. Lebensjahr, und die Durchführung bildgebender Verfahren ab dem 10. Lebensjahr in etwa 3-jährigen Abständen erfolgen.

- Der Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e. V. (<http://www.hippel-lindau.de/>) unterstützt und klärt umfassend Patienten und Verwandte, Ärzte und Wissenschaftler auf. (Mitglied: Allianz Chronisch Seltener Erkrankungen [achse, <http://www.achse-online.de/>], VHL-Europa [<http://www.vhl-europa.org>] und EURORDIS [Rare Disease Europe, <http://www.eurordis.org>]).

11.17.13 Nachsorge

- Nachsorge und Verlaufskontrollen nach primärer operativer Therapie erfolgen in jährlichen Intervallen ([7], [8]).
- Allgemeinuntersuchung:
 - Bluthochdruck,
 - tastbare Raumforderungen.
- Augenhintergrunduntersuchung: Retinale Angiome.
- Katecholamine, Metanephrine: Phäochromozytom.
- MRT-Abdomen:
 - Nierenzellkarzinom (bei fortgeschrittenem Tumor kürzere Screening Intervalle und Metastasen Screening),
 - Phäochromozytom (2- bis 3-jährig im Falle langsam wachsender Tumoren, wie z. B. bei vorliegender Schwarzwaldmutation/VHL-Typ 2),
 - Pankreastumoren.
- MRT-Kopf:
 - Zerebelläre Hämangioblastome (wachsende Tumoren 6-monatig, Raumforderungen in hinterer Schädelgrube 3-monatig),
 - ELST.
- MRT-Wirbelsäule:
 - Spinale Hämangioblastome (wachsende Tumoren 6-monatig).

11.17.14 Verlauf und Prognose

Allgemein

- Erste VHL-Symptome treten in der Regel zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auf.
- Die häufigsten Manifestationen sind retinale Angiome und ZNS-Hämangioblastome.
- In manchen Familien ist auch das Nierenzellkarzinomrisiko hoch.
- Tumoren können multiple und beidseitig auftreten.
- Die Morbidität ist wegen der Vielzahl beteiligter Organe sowie den krankheitsbedingten Sekundärproblemen (z. B. Raumforderung bei ZNS-Tumoren) sehr hoch.
- Die durchschnittliche Lebenserwartung ist heute aufgrund verbesserter Aufklärung und Bewusstseinsbildung sowie moderner bildgebender Diagnoseverfahren nahezu normal.



Merke

Seit Einführung des VHL Gentests zur molekularbiologischen Sicherung der VHL-Diagnose haben sich Prognose und Lebensqualität deutlich verbessert, da durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen bestehende Tumoren früh entfernt bzw. überwacht werden können. Davon profitieren insbesondere präsymptomatisch ermittelte Geträger betroffener Familien.

Organspezifisch

- Die Angiomatosis retinae tritt in der Regel zuerst auf (auch schon im Kindesalter) und kommt bei fast allen VHL-Patienten vor.
- Tumoren wachsen langsam und verursachen erst spät Symptome.

Cave

Unbehandelte retinale Angiome können zur Erblindung führen.

- Hämangioblastome treten in der 2. Lebensdekade auf und sind die häufigsten VHL-Tumoren:
 - Wachstumsphasen wechseln sich mit langen Ruhephasen ab.
 - Zysten im benachbarten Nervengewebe werden meist größer als der eigentliche Tumor und verursachen Symptome.
 - Selten breiten sie sich diffus über das gesamte Rückenmark aus (Hämangioblastomatose).

Cave

Die meisten Hämangioblastome wachsen im Bereich der hinteren Schädelgrube und Rückenmark.

- Phäochromozytome können bereits bei Teenagern auftreten.
 - Die Freisetzung von Katecholaminen kann zu lebensbedrohlichen Krisen führen.
 - Ziel ist daher immer die komplette Entfernung.

Cave

Während der Schwangerschaft stellen Phäochromozytome eine Gefährdung für Mutter und Kind dar.

- Nierentumoren:
 - treten in der Regel in der 2. und 3. Lebensdekade auf.
 - Nierenzysten sind typische Vorstufen, die zusammen mit bösartigen Nierenzellkarzinomen auftreten.
 - Frühsymptomen fehlen, das Wachstum ist langsam (ca. 0,3 cm pro Jahr).

Cave

Es besteht ein Metastasierungsrisiko in Abhängigkeit von Tumorverdopplungszeit, Größe und Lage innerhalb der Niere. Zum Erhalt von gesundem Nierengewebe sollen schnell wachsende, zentral gelegene Tumoren möglichst schnell operiert werden.

- Pankreaszysten:
 - sind gutartig und treten häufig bei VHL-Typ 1 und im Verlauf der Erkrankung bereits früh auf.
 - Größere Zysten können Beschwerden verursachen.

Cave

Bei Inselzelltumoren steigt das Risiko der Metastasierung ab einer Größe von 3 cm. Die organschonende Entfernung bei stark wachsenden und symptomatischen Tumoren ermöglicht den Erhalt von Lebensqualität.

- ELST (endolymphatic sac tumor).

Cave

Die nicht rechtzeitige Entfernung des Tumors führt zum Hörverlust.

11.17.15 Literatur

- [1] Decker J, Neuhaus, C Macdonald F et al. Clinical utility gene card for: von Hippel-Lindau (VHL). Eur J Hum Genet 2014; 22. doi: 10.1038/ejhg.2013.180. Epub 2013 Aug 28.
- [2] Chism DD, and Rathmell WK. Kidney cancer: Rest ASSUREd, much can be learned from adjuvant studies in renal cancer Nature Reviews Nephrology 2016; 12: 317–318.
- [3] Gossage L, Eisen T, and Maher ER VHL, the story of a tumor suppressor gene. Nature Reviews Cancer 2015; 15: 55–64
- [4] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine 2015; 373: 1803–1813.
- [5] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine 2019; Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
- [6] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma New England Journal of Medicine 2019; Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa1816714
- [7] Maher ER, Neumann HPH, Richard S. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 2011; 19: 617–623
- [8] Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffenen Familien e.V. von Hippel-Lindau (VHL) Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung 2010

11.18 Kalziphylaxie

Markus Kettler

11.18.1 Steckbrief

Die Kalziphylaxie ist eine seltene (orpha.net # ORPHA280062), jedoch mit hoher Morbidität und Mortalität assoziierte Erkrankung, die hauptsächlich bei Dialysepatienten und Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung auftritt. Sie ist gekennzeichnet durch äußerst schmerzhaft, ischämisch-bedingte und nekrotisierende Ulzerationen der Haut. Falls eine Biopsie vorliegt, finden sich histomorphologisch ausgeprägte Kalzifikationen insbesondere in der Media kutaner Arteriolen. Eine rein klinische, differenzialdiagnostische Abgrenzung zu z. B. vaskulitisch bedingten Hautmanifestationen kann in Einzelfällen schwierig sein, eine erhebliche Schmerzhaftigkeit spricht aber für das Vorliegen einer Kalziphylaxie. Neue Registerdaten weisen auf Faktoren wie eine positive Kalzium- und Phosphatbilanz, einen adynamen Knochenumsatz, Urämie, Diabetes mellitus, Entzündungsprozesse, Verkalkungsinhibitor-mangel und Vitamin-K-Antagonismus als bedeutsame Risikofaktoren hin. Die therapeutischen Ansatzpunkte ergeben sich aus diesen pathophysiologischen Überlegungen.

11.18.2 Aktuelles

- Ein großer Teil der aktuellen Daten stammen aus retrospektiven und prospektiven Registern:
 - Fall-Kontroll-Studie von Nigwekar et al. unter Einschluss von 1030 Kalziphylaxie-Patienten aus den USA kürzlich veröffentlicht [3],
 - 2016 Publikation einer ersten Analyse durch die Autoren des prospektiven Deutschen Kalziphylaxie-Registers (n = 253 Fälle) [2].
 - Ein gemeinsamer Nenner hinsichtlich der Ergebnisse dieser beiden Studien ist das deutlich erhöhte Risiko unter einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten eine Kalziphylaxie zu entwickeln.
 - Das Deutsche Kalziphylaxie-Register wird 2016/2017 auf eine Europäische Plattform erweitert (www.calci-phylaxis.net), 6 weitere Europäische Staaten nehmen dann an der prospektiven Datenerfassung teil [1].
- Kontrollierte Phase-II-Studie:
 - Gemäß einer Pressemitteilung vom Oktober 2016 wurde nun auch die erste prospektive, kontrollierte Phase-II-Studie in der Indikation Kalziphylaxie mit dem Medikament SNF472 gestartet [4].
 - Hier handelt es sich um ein parenteral zu verabreichendes Hexaphosphat (Phytat), welches einen verkalkungsinhibitorischen Effekt analog den endogenen Pyrophosphaten aufweisen soll.

11.18.3 Synonyme

- Kalziphylaxie
- Calciphylaxie
- Calcific Uremic Arteriopathy (CUA)

11.18.4 Definition

- Die Kalziphylaxie definiert sich durch die folgenden Stigmata:
 - Die Erkrankung ist selten (rare disease) – die Inzidenz ist nicht bekannt, aber in das Deutsche Register werden pro Jahr etwa 35 Patienten gemeldet, die Dunkelziffer mag 3- bis 4-mal höher liegen.
 - Ausgeprägte Schmerzhaftigkeit (Schmerzskala: 8–10).
 - Dialysepatienten sind betroffen (ca. 90 % der Fälle).
 - Kalzifizierung von kleinen Arteriolen der Haut (Durchmesser: ca. 100 µm).
 - Hohe Mortalität (geschätzt > 50 % in 1 Jahr).

Merke

Eine Kalziphylaxie ist durch nekrotisierende Ulzerationen, ausgeprägte Schmerzhaftigkeit und hohe Mortalität charakterisiert.



11.18.5 Epidemiologie

- Verlässliche Daten zur Inzidenz und Prävalenz einer Kalziphylaxie liegen nicht vor.
- Schätzungen aufgrund von Fallserien hatten ergeben, dass ggf. ca. 3 % aller Dialysepatienten an einer Kalziphylaxie erkranken würden, aber diese Größenordnung ist nicht wirklich belastbar.
- Ganz überwiegend sind Dialysepatienten betroffen:
 - Im Deutschen Kalziphylaxie-Register liegt der Anteil derzeit bei 86 %, mit den nierentransplantierten Patienten bei 90 %.
 - Hinsichtlich der Inzidenz scheint kein wesentlicher Unterschied bezüglich des Dialysemodus zu bestehen (Hämo- versus Peritonealdialyse).
- Die sehr seltenen Fälle ohne schwerwiegende Einschränkung der Nierenfunktion sind verbunden mit
 - immunologischen Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn),
 - Störungen des Kalzium-Phosphat-Haushalts (z. B. primärer Hyperparathyreoidismus) bzw.
 - schwerer Adipositas.
- Vitamin-K-Antagonismus im Kontext einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz erscheint als äußerst bedeutsamer Risikofaktor.

11.18.6 Ätiologie und Pathogenese

Allgemeine Ätiologie und Pathogenese

- Die Kalziphylexie hat ohne Zweifel eine multifaktorielle Genese.
- Der Phänotyp der Erkrankung ist aber gekennzeichnet durch ausgeprägte Mediaverkalkungen kleiner Hautgefäße, welche sekundär thrombosieren.
- Insofern spielt eine ischämische Komponente in der betroffenen Mikrozirkulation vermutlich eine signifikante Rolle bei der Manifestation des Krankheitsbildes.
- Weitere Verkalkungen finden sich häufig bei mehr proximalen Läsionen im Fettgewebe, auch Nervenscheiden können durch Kalzifikationen betroffen sein.

Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung

- Parathormon (PTH):
 - Ursprünglich bestand die Auffassung, dass es sich bei der Kalziphylexie um eine desolante Manifestation eines entgleisten sekundären oder tertiären, renalen Hyperparathyreoidismus handelt.
 - Neue Registerdaten weisen aber darauf hin, dass ca. 45% der Fälle bei PTH-Werten unterhalb der und ca. 45% der Fälle bei PTH-Werten innerhalb der Leitlinien-Empfehlungen auftreten.
 - Diese Assoziationen legen nahe, dass insbesondere ein zu niedriger Knochenumsatz einem Risiko zur Entwicklung einer Kalziphylexie entspricht.
 - Generell kann aber vermutet werden, dass der Ausfall der „Pufferkapazität“ des Knochens für Kalzium und Phosphat eine Kalziphylexie begünstigt, gleichgültig ob dieser durch einen zu niedrigen oder zu hohen Umsatz bedingt ist.
- Phosphat:
 - Hyperphosphatämie ist mit Kalziphylexie-Manifestationen assoziiert.
- Kalzium:
 - Im Deutschen Register fanden sich eher niedrige bis normale Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Kalziphylexie. Hier mag die Kalziumzufuhr bedeutsamer für das Risiko zu sein als die Kalziumwerte im Serum.
- Vitamin D:
 - In einigen, aber nicht allen Analysen war die Therapie mit aktiven Vitamin-D-Derivaten (z. B. Calcitriol) mit Kalziphylexie-Manifestationen assoziiert (positive Kalzium-Bilanz, PTH-Übersuppression).
 - Natives Vitamin D scheint eher keine Rolle zu spielen.
- Zu weiteren Parametern des Mineral- und Knochenhaushalts liegen keine verlässlichen Daten vor.

Vitamin-K-Antagonismus

- Matrix-Gla-Protein (MGP) ist ein gefäßständiges, verkalkungsinhibitorisches Protein, welches der Aktivierung durch Vitamin K2 bedarf.
- MGP-defiziente Nagetiere entwickeln massive Gefäßverkalkungen (Mediasklerose) und sterben an „Aortenfraktur“.
- In der Antikoagulation (z. B. bei Vorhofflimmern) eingesetzte Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon oder Warfarin inaktivieren MGP und begünstigen so Gefäßverkalkungen:
 - Dies ist bei normaler Nierenfunktion zumeist kompensierbar,
 - bei Dialysepatienten aber führt dies bei parallel entgleistem Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel, Inflammation, Urämie etc. zu einem gravierenden Gefäßverkalkungs-Phänotyp.
- Gemäß einer japanischen Studie ist das Kalziphylexie-Risiko unter Vitamin K-Antagonisten-Therapie etwa 11-fach, gemäß Deutschem Register ca. 4- bis 5-fach erhöht.

Weitere Riskofaktoren

- Inflammation: Herunterregulation des zirkulierenden Verkalkungsinhibitors Fetuin-A,
- Diabetes mellitus,
- exazerbierte Urämie,
- weibliches Geschlecht,
- Gewebetraumatisierungen.

Medikamente

- Hochdosierte, aktive Vitamin-D-Derivate,
- hohe Kalziumzufuhr (z. B. Phosphatbinder, Dialysat),
- Vitamin-K-Antagonisten (s. oben).

11.18.7 Klassifikation

- Periphere Kalziphylexie (v. a. bei schlanken, mangelernährten Patienten, Manifestation typisch an den Unterschenkeln),
- zentrale Kalziphylexie (v. a. bei adipösen Patienten, Manifestationen typisch in Bauch-, Becken- und Gluteal-Region).

11.18.8 Klinik

- Initial: Schmerzhaftes und induriertes Livedo retikularis.
- In der Folge entstehen tiefe, nekrotisierende Ulzerationen, häufig innerhalb von Tagen.
- Cave: Bakterielle Superinfektionen.

Cave

Eine der Haupttodesursachen von Patienten mit Kalziphylaxie ist die Sepsis aufgrund von superinfizierten Ulzerationen – frühzeitige Breitspektrumantibiose (wenn möglich gemäß Abstrichresultat) ist mitunter lebensrettend.

11.18.9 Diagnostik**Diagnostisches Vorgehen**

- Das makroskopische, klinische Bild im Kontext der Schmerzhaftigkeit ist, v. a. wenn es bei Dialysepatienten auftritt, häufig eindeutig und bedarf keiner weiteren feingeweblichen Absicherung.
- Im Falle eines Zweifels sollte eine „Punch“-Biopsie im Randbereich der Läsion(en) durchgeführt werden. Bei der histologischen Aufarbeitung ist zu beachten, dass die prototypischen arteriolen Kalzifikationen nicht in einer Standardfärbung (z. B. H & E) sichtbar sind, sondern mit Silbernitrit (nach „von Kossa“) oder Alizarin Rot visualisiert werden müssen.
- Umstritten ist, ob Biopsien zur Vermeidung einer weiteren Gewebetraumatisierung selbst vermieden werden sollen. Demgegenüber steht aber das Risiko einer Fehldiagnose.
- ► Abb. 11.34 zeigt eine typische periphere Kalziphylaxie in einem Intermediärstadium unter laufender Therapie.

Merke

Bei histologischer Abklärung einer Kalziphylaxie kann die Diagnose nur gesichert bzw. ausgeschlossen werden, wenn spezifische Färbemethoden zur Anwendung kommen („von Kossa“, Alizarin Rot).

Labor

- Die Labordiagnostik sollte zwingend die folgenden Parameter umfassen:
 - Kalzium, Phosphat, PTH, Vitamin-D-Status,
 - CRP,
 - Blutbild,
 - Kreatinin und Harnstoff (Ausmaß der Urämie),
 - Säure-Basen-Status,
 - Albumin,
 - (knochenspezifische) alkalische Phosphatase (Knochenumsatz).
- Darüber hinaus müssen regelmäßig Wundabstriche erfolgen, ggf. Blutkulturen.



Abb. 11.34 Kalziphylaxie. Typische periphere Kalziphylaxie in einem Intermediärstadium unter laufender Therapie.

Bildgebende Diagnostik**Röntgen**

- Native Röntgenaufnahmen:
 - ggf. gelingt der Nachweis von netzartigen Mikrogefäßverkalkungen, ein negativer Befund schließt eine Kalziphylaxie jedoch nicht aus.
 - Der gleichzeitige Nachweis von Großgefäßverkalkungen unterstützt indirekt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Kalziphylaxie vorliegt.

Knochenszintigrafie

- In einigen Fallberichten und Fallserien kam diese Methode mit Nachweis von Tracereinlagerungen im betroffenen Gewebe zum Einsatz.
- Ein positiver Befund bestätigt die Diagnose Kalziphylaxie, ein negativer Befund schließt die Diagnose nicht aus.

11.18.10 Differenzialdiagnosen

- Pyoderma gangraenosum,
- Vaskulitis,
- Cholesterin- und septische Embolien,
- Endarteriitis obliterans,
- „Marmornekrose“,
- diabetische Ulzera,
- ischämische Vasculopathie,
- Oxalatvasculopathie,
- nephrogene systemische Fibrose.

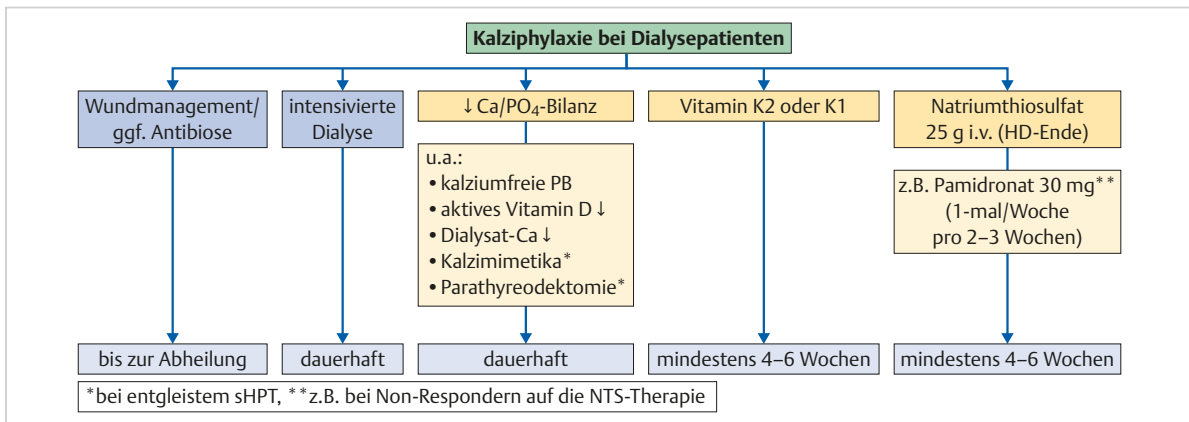


Abb. 11.35 Kalziphylaxie. Therapeutisches Vorgehen.

11.18.11 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Es existiert kein durch randomisierte, kontrollierte Studien eindeutig bestätigter, wirksamer Therapieansatz der Kalziphylaxie.
- Alle Behandlungsempfehlungen beruhen auf Fallberichten, Fallserien bzw. retrospektiven und prospektiven Registerdaten bzw. auf pathophysiologischen Überlegungen (► Abb. 11.35).

Allgemeinmaßnahmen

- Intensivierung der Nierenersatztherapie,
- Reduktion oder Absetzen aktiver Vitamin-D-Derivate,
- Reduktion oder Absetzen von Kalziumsupplementen und/oder kalziumhaltigen Phosphatbindern,
- Anpassung des Dialysat-Kalziums (Ziel: 1,25 mmol/l),
- Absetzen von Vitamin-K-Antagonisten,
- interdisziplinäres Wundmanagement („soft-touch“, keine Vakuumpumpen oder Ähnliches).

Pharmakotherapie

- Kalziumfreie Phosphatbinder:
 - Sevelamer,
 - Lanthanum,
 - eisen- oder magnesiumhaltige Substanzen.
- Vitamin-K-Supplementation (insbesondere nach dem Absetzen von Vitamin-K-Antagonisten, hier sind die Gewebe depletiert):
 - Ideal wären 300–500 µg Vitamin K2 täglich (nur als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich),
 - alternativ sind ca. 5 mg Vitamin K1 täglich möglich und sinnvoll.
 - Die notwendige Dauer der Supplementation ist unklar, pragmatisch sollte man mindestens 4–6 Wochen behandeln.

- Kalzिमimetika:
 - Cinacalcet kann bei Dialysepatienten mit schwerem sekundären, renalen Hyperparathyreoidismus und Kalziphylaxie eingesetzt werden.
- Intravenöses Natrium-Thiosulfat (NTS):
 - 25 g werden hier jeweils am Ende der Hämodialyse verabreicht.
 - Dieser Therapieansatz gilt derzeit als Gold-Standard, obwohl der Wirkmechanismus unklar ist.
 - Der frühe Therapieeffekt ist mitunter an einer raschen und deutlichen Schmerzreduktion abzulesen.
 - Die notwendige Therapiedauer ist ungewiss – sollte sich weder Schmerzreduktion noch Wundheilung einstellen, dann sollte vermutlich nach ca. 6 Wochen abgesetzt werden.
 - Der Applikationsmodus außerhalb der Hämodialyse ist unklar, die hohe Natriumzufuhr ist zu bedenken.
- Bisphosphonate:
 - Mit Pamidronat und Etidronat sind erfolgreiche Kalziphylaxie-Behandlungen beschrieben worden (Pyrophosphat-ähnliche Wirkungen).
 - Bei Dialysepatienten ist jedoch die Elimination gestört, sodass eine langfristige Akkumulation im Knochen stattfindet (→ Verstärkung einer Adynamie des Knochenumsatzes).
 - Bei Therapieversagen auf NTS hätte man hier jedoch noch eine potenziell wirksame Therapie zur Verfügung.

Interventionelle Therapie

- Perkutane Angioplastie bei vorgeschalteten, hämodynamisch relevanten, arteriellen Stenosen.
- Hyperbare Sauerstofftherapie: Berichtslage nicht eindeutig – hoher Aufwand, eingeschränkte Verfügbarkeit.