

## Patientin mit Takayasu-Arteriitis und Protein C- sowie AT III-Mangel

G. Wensing, W. Kirch und E.E. Ohnhaus  
I. Medizinische Klinik, Christian-Albrechts-Universität Kiel

### Protein C and AT III Deficiency in a Patient with Takayasu-Arteriitis

**Summary.** A 24-year-old patient was admitted to our hospital because of vertigo, coldness and exercise-dependent pain in the left arm. She reported to have suffered from tuberculosis of the lung and a non-A-non-B hepatitis five years ago. Angiography of the aorta thoracica revealed a complete obstruction of the left arteria (a.) subclavia, stenosis of the a. carotis communis on both sides, of the a. carotis interna and the a. vertebralis on the left side as well as a non-detectable perfusion of the upper and medium segment of the left lung. ESR was elevated with 89/128 mm n.W., a hypochromic anaemia, thrombocytosis, hypalbuminaemia, elevation of alpha 2 and gammaglobulins in serum as well as a reduced quick value were found. AT III and protein C concentrations in plasma were also decreased, whereby protein C activity was reduced additionally. HLA-B-51 was positive. Takayasu's arteriitis was diagnosed by us. High-dose treatment with corticosteroids led to a considerable improvement of the clinical status and laboratory parameters of the patient. As this therapy was not associated with a normalization of protein C and AT III concentrations in plasma, protein C and AT III deficiency could be of significance in the development of Takayasu's arteriitis. Until now protein C and AT III deficiency were not described in patients with Takayasu's arteriitis.

*Abkürzungsverzeichnis:* AT III = Antithrombin III; BSG = Blutkörperchengeswindigkeit; CRP = C-reaktives Protein; INH = Isoniazid; TPHA = Treponema pallidum Hämagglutinationstest; TPZ = Thromboplastinzeit; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory

**Key words:** Takayasu's arteriitis – Protein C-, AT III-deficiency

Bei der Takayasu-Arteriitis handelt es sich um eine granulomatöse Vaskulitis unbekannter Ätiologie, welche sich gewöhnlich an der Aorta, dem Truncus brachiocephalicus, der Arteria carotis communis und der Arteria subclavia manifestiert [3]. Jedoch können andere Arterien einschließlich Zöliakal-, Mesenterial-, Iliacal-, Pulmonal-, Renal- und Koronararterien beteiligt sein [1]. Die Erkrankung befallt hauptsächlich Kinder und junge Frauen im Alter zwischen 10 und 30 Jahren [5].

Die meisten Fallbeschreibungen kommen aus Japan, wo die Takayasu-Arteriitis in einer Inzidenz von 0,03% der Bevölkerung vorkommt [6]. 80–90% der Erkrankten sind weiblichen Geschlechts. Die Takayasu-Arteriitis geht mit typischen Laborveränderungen wie normo- bis hypochromer Anämie, Hypalbuminämie, Alpha-2- und Gammaglobulinvermehrung, deutlicher BSG-Erhöhung sowie einem positiven HLA-B5-Nachweis und DR4-Locus einher. Eine AT III- und Protein C-Konzentrations- bzw. Aktivitätsverminderung ist nach unseren Literaturkenntnissen bei der Takayasu-Arteriitis nicht beschrieben worden. Dabei taucht die Frage auf, ob dies der Fall ist, weil darauf bisher nicht geachtet wurde bzw. keine AT III- und Protein C-Bestimmungen bei Patienten mit Takayasu-Arteriitis durchgeführt wurden. Darüberhinaus ist zu diskutieren, ob der AT III- bzw. Protein C-Mangel bei der Entstehung der thrombotischen Komplikationen der Erkrankung eine Rolle spielt.

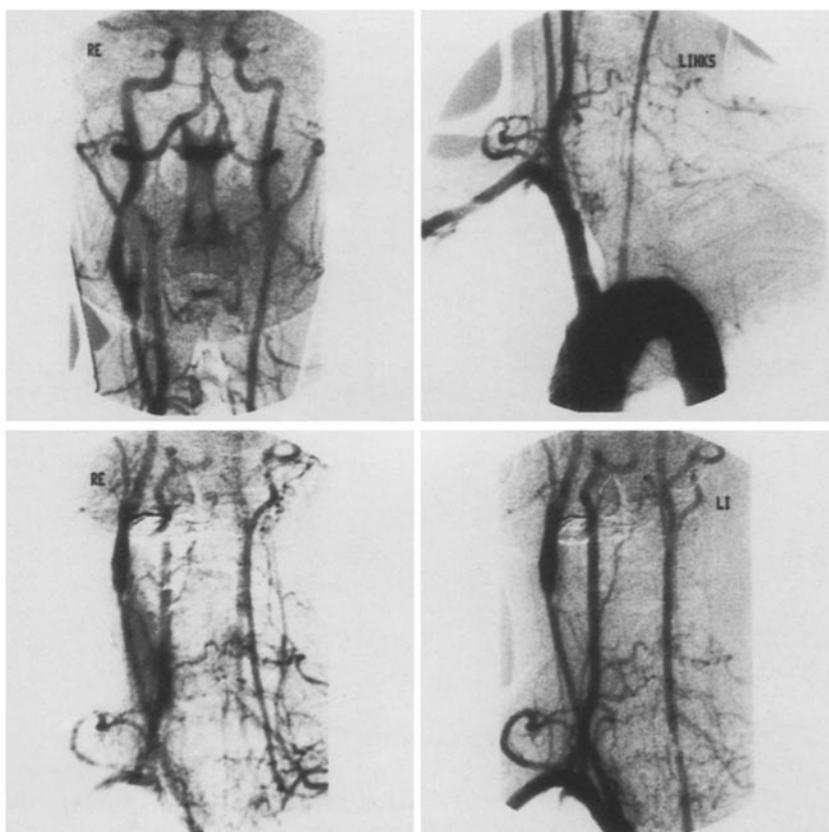
### Kasuistik

Eine 24jährige Frau kam im Februar 1986 wegen zunehmenden Schwindels sowie Kraftlosigkeit, Kältegefühls und Schmerzen im Bereich des linken Armes bei bekannten multiplen Gefäßstenosierungen des Aortenbogens in unserer Klinik zur stationären Aufnahme.

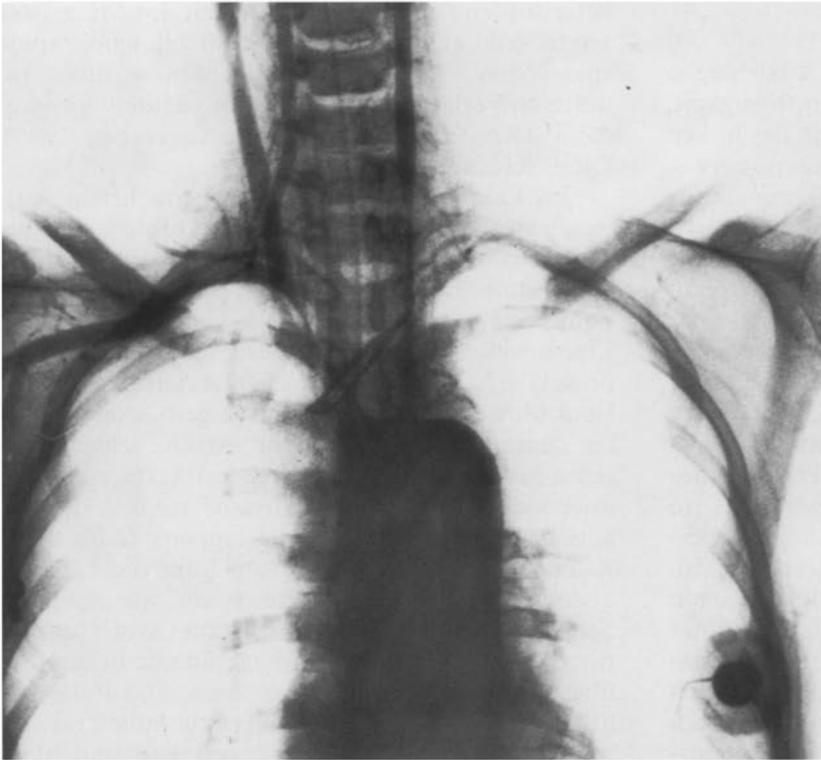
Anamnestisch waren bei der Patientin bis 1979 keine besonderen Vorerkrankungen aufgetreten. Im Jahre 1979 erkrankte die Patientin an einer links-basalen Pleuritis, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Begleitet war die damalige Krankheit von einer deutlichen BSG-Erhöhung (60/99 mm n.W.). 1981 machte die Patientin eine Non-A-Non-B-Hepatitis durch, die Transaminasen normalisierten sich innerhalb kurzer Zeit. Im gleichen Jahr wurde eine linksseitige Lungentuberkulose nachgewiesen, welche mit Streptomycin, INH und Myambutol behandelt wurde und nach einem Jahr der Therapie als ausgeheilt betrachtet wurde. Im Jahre 1983 bemerkte die Patientin erstmalig eine zunehmende Kraftlosigkeit im Bereich des linken Armes. Röntgenologisch zeigte sich ein Verschluß der Arteria subclavia links. Therapeutische Maßnahmen wurden von den die Patientin

betreuenden Ärzten nicht getroffen. Im März 1984 zeigte sich anlässlich einer Kontrollangiographie eine Arteria carotis communis-Stenose links. Im weiteren Verlauf war diese Stenose deutlich progredient (Kontroll-Angiographie November 1985). Die BSG war weiterhin erhöht.

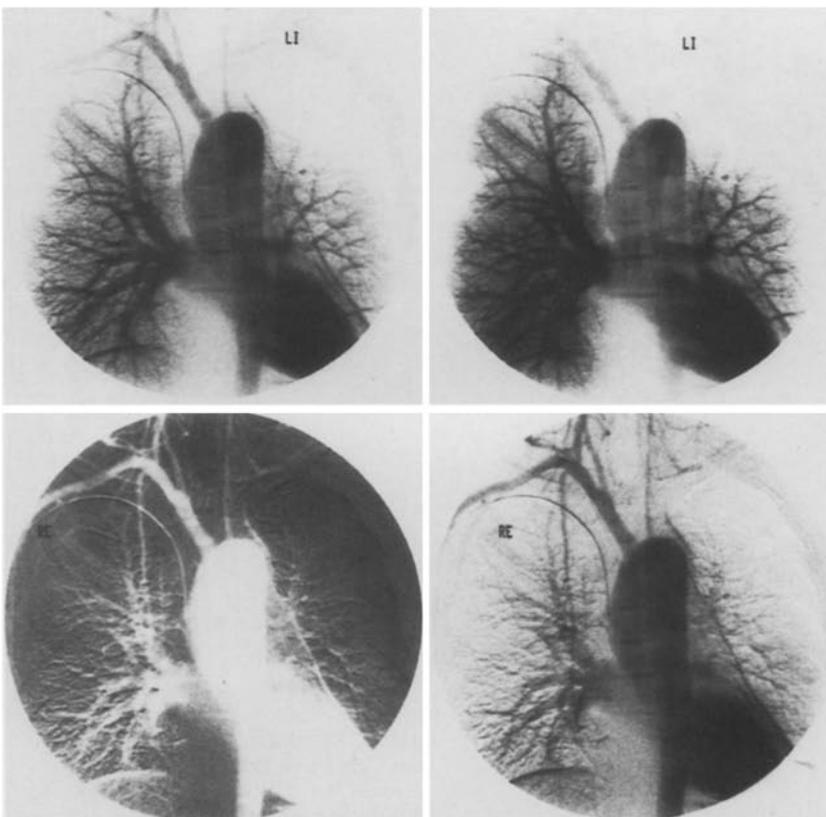
Im Februar 1986 kam es zu vermehrtem Auftreten von Schwindelanfällen. Daraufhin wurde die Patientin in der Medizinischen Universitätsklinik Essen stationär aufgenommen. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Patientin nicht behandelt worden. Eine arterielle Darstellung der Gefäße des Aortenbogens ergab den Befund eines Arteria subclavia-Verschlusses links, einer beidseitigen Arteria carotis communis-Stenose, einer Arteria carotis interna-Stenose links, einer Arteria vertebralis-Stenose links sowie eines Perfusionsausfalles des linken Lungenober- und -unterlappens (Abb. 1–3). Klinisch war die Arteria carotis links nicht, rechts abgeschwächt tastbar, wobei ein ausgeprägtes Schwirren über der rechten Arteria carotis zu palpieren war. Deutliche Stenosegeräusche ließen sich über beiden Gefäßen auskultieren. Die Pulse am linken Arm waren von der Arteria subclavia abwärts nicht tastbar, der Arm war kalt und blaß, bewegungsabhängige Schmerzen traten bei leichter



**Abb. 1.** Verschluß der Arteria subclavia links. Stenosen der Arteria carotis communis rechts und links, Stenose der Arteria carotis interna links



**Abb. 2.** Stenose der Arteria vertebralis links



**Abb. 3.** Perfusionsausfall des linken Lungenober- und -unterlappens

Belastung auf. Der übrige Pulsstatus war unauffällig. Über der linken Lunge fand sich basal der Klopfeschall gedämpft. Die übrige körperliche Untersuchung ergab keine weiteren pathologischen Befunde.

Laborchemisch zeigten sich eine deutliche Erhöhung der BSG auf 89/128 mm n.W., eine hypochrome Anämie mit einem Hb-Wert von 10,0 g/dl und einem HbE von 26,0 pg, eine geringgradige Thrombozytose mit 519000 Thrombozyten/mm<sup>3</sup>, ein Gesamteiweiß von 8,5 g/dl bei einem Albuminanteil von 45,6%, einem Alpha-1-Globulinanteil von 5,4%, einem Alpha-2-Anteil von 13,6% und einem Gammaglobulinanteil von 25,4%. Das Serum-Eisen war mit 33 µg/dl vermindert, das Ferritin lag mit 133 mg/ml im Normbereich. Als unspezifische Entzündungszeichen waren das Haptoglobin und das Alpha-1-Antitrypsin geringgradig vermehrt. Der Cardiolipin-Flockungs-Test sowie der Latex-Tropfen-Test und das CRP waren schwach positiv. Die TPZ war auf 47%, das AT III auf 53% und das Protein C in der Konzentration auf 65% (Normwert 70–120%) und in der Aktivität auf 59% (Normwert 70–120%) vermindert. HLA-B51 war positiv, DR4 und MB-3 negativ. Die Tuberkulosedagnostik (Sputum, Magensaft, Urin, Tuberkulin-Test) war ebenfalls negativ. Die bei TPZ-Erniedrigung und Gammaglobulinerhöhung zum Ausschluß einer Lebererkrankung vorgenommenen Untersuchungen (AP, GGT, SGOT, SGPT, LDH, Bilirubin, Hepatitis A und B-Serologie, Ultraschalluntersuchung des Abdomens) war ohne pathologischen Befund. Ein erheblicher Verbrauch von Gerinnungsfaktoren als Ursache der TPZ und AT III-Verminderung ist bei leicht erhöhten Thrombozyten, normalem Fibrinogen sowie normaler TZ und PTT nicht anzunehmen.

Aufgrund der typischen Gefäß- und Laborveränderungen wurde die Diagnose einer Takayasu-Arteriitis gestellt und eine Therapie mit 60 mg Prednison über initial 3 Tage, gefolgt von einer Dosis von 40 mg Prednison über 4 Wochen eingeleitet. Unter dieser Behandlung kam es zu einem vollständigen Rückgang des Schwindels, zu einer deutlichen Besserung des subjektiven Befindens der Patientin mit Normalisierung der Hauttemperatur sowie verbesserter arterieller Durchblutung bei der Faustschlußprobe und einer Rückbildung der belastungsabhängigen Schmerzen im Bereich des linken Armes. Sämtliche Laborwerte, einschließlich der TPZ (100%) und der Gammaglobuline (18,5%) normalisierten sich innerhalb von 4 Wochen. Lediglich der AT III-Wert war mit 67% weiterhin unterhalb des Normbereichs, ebenso war die

Aktivität des Protein C mit 62% noch erniedrigt. Die Konzentration des Protein C lag bei 73%.

### Diskussion

Differentialdiagnostisch müssen bei der Takayasu-Arteriitis alle spezifischen und unspezifischen Arteriitiden in Betracht gezogen werden. Die Takayasu-Arteriitis ist zwar typischerweise im Bereich der Gefäße des Aortenbogens lokalisiert, kann jedoch grundsätzlich alle anderen arteriellen Gefäße befallen. Bleibt der Aortenbogen ausgespart, ist die Diagnose schwierig zu stellen. Bei unserer Patientin waren die immunologischen Untersuchungen in Hinblick auf das Vorliegen einer Kollagenose mit nur schwach nachweisbaren Antikörperreaktionen gegen glatte Muskulatur und Zellkerne, sowie Antikörpern gegen DNS, Mitochondrien und Retikulin, der Gammaglobulin-Test auf Kollagen und Gefäße unauffällig. Die Hepatitis-Serologie war negativ, Arzneimittelallergien bestanden nicht. Der Komplementstatus lag im Normbereich.

Als spezifische Ursachen von Arteriitiden werden die Lues, die Tuberkulose und Streptokokkeninfekte diskutiert. Der VDRL-Test war bei unserer Patientin schwach positiv reagierend, TPHA und die weitere Lues-Diagnostik waren jedoch negativ. Eine Lungentuberkulose war zwar einige Jahre bevor es zum Auftreten der Erkrankung kam diagnostiziert und ausreichend behandelt worden, die jetzigen Untersuchungen zum Ausschluß eines Morbus Koch ergaben jedoch keinen Anhalt für eine floride Infektion. In der Röntgenaufnahme des Thorax zeigten sich lediglich alte spezifische Herde im Bereich des linken Oberlappens.

Ein erniedrigter AT III-Wert sowie eine Verminderung der Konzentration und Aktivität von Protein C im Plasma, die in unserem Fall durch Kontrollmessungen bestätigt wurden, ist nach unseren Literaturkenntnissen bisher bei Patienten mit Takayasu-Arteriitis nicht beschrieben worden. Ein AT III-Mangel sowie ein Konzentrations- und Aktivitätsmangel von Protein C beinhaltet eo ipso ein erhöhtes Thromboserisiko [2, 8]. Die Mehrzahl der Thrombosen bei AT III- und Protein C-Mangel tritt jedoch im Bereich der venösen Gefäßabschnitte auf. Ob die Erniedrigung des AT III und des Protein C bei der Takayasu-Arteriitis für die Entstehung der arteriellen Gefäßverschlüsse mitverantwortlich ist, oder ob sie zusammen mit der TPZ-Wert-Erniedrigung Ausdruck einer geringgradig ausgeprägten, chronischen Verbrauchs-koagulopathie ist, kann in unserem Falle nicht sicher entschieden werden. Thrombozyten, Fibrino-

gen, PTT und TZ waren jedoch im Normbereich bzw. geringgradig erhöht, so daß eine ausgeprägte Verbrauchskoagulopathie nicht vorgelegen haben dürfte. Weitere Untersuchungen wurden daher nicht durchgeführt. Bemerkenswert ist, daß bei chronisch oder akut entzündlichen Erkrankungen sowohl erniedrigte AT III- als auch erniedrigte Protein C-Konzentrationen in der Literatur beschrieben sind [9], die nicht therapiebedürftig waren. Bei unserer Patientin normalisierten sich unter der Corticosteroid-Therapie im weiteren Verlauf zwar sämtliche Laborparameter, die AT III-Konzentration sowie die Protein C-Aktivität blieben jedoch im pathologischen Bereich. Nach unseren Literaturkenntnissen existieren keine Berichte über einen kombinierten AT III- und Protein C-Mangel bei Patienten mit Takayasu Arteriitis.

Die Therapie der Takayasu-Arteriitis besteht primär in der Gabe von Corticosteroiden [7]. Als Dosierung werden 1 mg/kg Körpergewicht Prednison initial über etwa einen Monat empfohlen [7]. Unter alleiniger Corticoid-Therapie wurden gute Resultate gesehen [4]. Eine Rekanalisierung von stenosierten bzw. obliterierten Gefäßen wurde beobachtet, jedoch wurden auch Spontanremissionen beschrieben. Bei Progredienz der Gefäßläsionen wurde die zusätzliche Applikation von Cyclophosphamid (2 mg/kg Körpergewicht) versucht [7]. Darüber hinaus kommen rekonstruktive chirurgische Maßnahmen in Betracht. Bei frühzeitigem Behandlungsbeginn ist in der Regel keine Progredienz der Erkrankung zu erwarten, die klinische Symptomatik und teilweise auch die Gefäßveränderungen bilden sich bei den meisten Patienten zurück [7]. In unserem Fall wurde die Therapie erst in einem späten Stadium der Erkrankung eingeleitet. So

konnte mit der begonnenen Behandlung lediglich eine Unterdrückung der entzündlichen Aktivität erreicht und eine weitere Progredienz der Erkrankung verhindert werden.

## Literatur

1. Cipriano PR, Silverman JF, Perloth MG, Griep RB, Wexler L (1977) Coronary arterial narrowing in Takayasu's aortitis. *Am J Cardiol* 39:744
2. Clouse HL, Comp PC (1986) The regulation of hemostasis. The protein C system. *N Engl J Med* 314:1298
3. Committee on Study of Arteriitis (1986) Clinical and pathological studies on aortitis syndrome. *Jpn Heart J* 9:76
4. Hall SH, Hunder GG (1986) Treatment of Takayasu's arteriitis. *Ann Int Med* 104:288
5. Ishikawa K (1978) Natural history and classification of occlusive thromboarteriopathy (Takayasu's disease). *Circulation* 57:27
6. Nasu T (1975) Takayasu's trunco-arteriitis in Japan: A statistical observation of 76 autopsy cases. *Pathol Microbiology* 43:140
7. Shelhamer JH, Volkman DJ, Porillo JE, Lawley JT, Johnston MR, Fauci AS (1985) Takayasu's arteriitis and its therapy. *Ann Int Med* 103:121
8. Tilsner V (1986) Antithrombin III, Bedeutung, Diagnose und Therapie. *Med Welt* 36:545
9. Zurborn KH, Broers H, Kirch W, Jäger N, Bruhn HD (1987) Die immunologische und funktionelle Protein C-Bestimmung bei verschiedenen internistischen Erkrankungen. *Klin Wochenschr* (im Druck)

Eingegangen: 5. Januar 1987

Zurück zur Überarbeitung: 9. März 1987

Angenommen: 2. Juni 1987

Dr. G. Wensing  
I. Medizinische Klinik  
Christian-Albrechts-Universität  
Schittenhelmstraße 12  
D-2300 Kiel