

Z Rheumatol 2016 · 75:166–172
 DOI 10.1007/s00393-015-0030-x
 Online publiziert: 18. Januar 2016
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion

B. Manger, Erlangen
 B. Swoboda, Erlangen



K. Hofheinz¹ · I. Ganzleben² · S. Schliep³ · J. Wacker¹ · G. Schett¹ · B. Manger¹

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin 3, Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

² Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

³ Universitätsklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Skorbut

Eine seltene Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen

Eine unbekannt Krankheit begann sich unter uns auf die härteste Art, die je gehört oder gesehen wurde, auszubreiten. Einige verloren all ihre Kraft und konnten nicht mehr auf den Füßen stehen. Dann schwellen ihre Beine. Ihre Muskeln schrumpften ein und wurden schwarz wie Kohle. Andere hatten ihre Haut gefleckt mit blutigen Stellen von purpurner Farbe. Dann stieg es hinauf zu ihren Fußknöcheln, Schenkeln, Schultern, Armen und Nacken. Ihre Münder wurden stinkend. Ihr Zahnfleisch wurde so faul, dass alles Fleisch bis zu den Wurzeln der Zähne abfiel und diese beinahe alle ausfielen. Mit solcher Ansteckungskraft breitete sich die Krankheit über unsere drei Schiffe aus, dass Mitte Februar von den 100 Personen, die wir waren, keine 10 mehr gesund waren. (Jacques Cartier, Logbuch; [1]).

Fallbericht

Ein 42-jähriger Patient wurde unter der Verdachtsdiagnose einer kutanen Vaskulitis in unsere Klinik verlegt. Er berichtete über einen Beschwerdebeginn vor ca. 2 Monaten. Es sei zunächst nach einem Sturz auf das rechte Knie zu einer Kniegelenkschwellung und im Verlauf dann auch zu einer Schwellung mit Rotverfärbung des gesamten Weichteilmantels des rechten Fußes, Unterschenkels und anteilig auch des Oberschenkels

gekommen. Eine ambulante Magnetresonanztomographie (MRT) des Knies hatte einen Kniegelenkerguss ergeben. Die Veränderungen des Integuments waren im Verlauf dann deutlich progredient gewesen. Es hatten sich zusätzlich Petechien sowohl am linken Bein als auch am Unterbauch gezeigt. Eine dermatologische Vorstellung ca. 1 bis 2 Wochen vor der stationären Aufnahme hatte zur Verdachtsdiagnose einer Immunkomplexvaskulitis mit konsekutiver Therapie mit 16 mg oralem Methylprednisolon pro Tag geführt. Hierunter zeigte sich klinisch kurzfristig ein stabiler Befund der Effloreszenzen, eine hinzutretende Belastungsdyspnoe führte jedoch dann zur stationären Aufnahme.

Der Patient berichtete weiterhin über einen ausgeprägten Gewichtsverlust von über 7 kg (10 % des Ausgangsgewichtes) binnen 6 Wochen. Ursächlich hierfür seien eine seit ca. 12 Monaten bestehende, nun weiter verschlechterte Inappetenz mit Nausea, Emesis und vorzeitigem Sättigungsgefühl. Zusätzlich sei es zu einer „Entzündung der Backenzähne“ gekommen, die eine Nahrungsaufnahme fast unmöglich machte. Als hauptsächlich konsumierte Nahrungsmittel im bereits langfristigen Vorverlauf werden fast ausschließlich Kartoffelchips, Cola-Getränke und Brötchen mit einer weiteren Einschränkung durch die Schmerzen beim Kauen angegeben.

In der klinischen Untersuchung zeigten sich als prominenter Befund eine Schwellung des rechten Beines mit ausgeprägter Suffusion sowie eine 6 × 4 cm

messende erhabene indurierte Plaque sowie herdförmige Papeln am Fußrücken (**Abb. 1**). Zusätzlich lagen Petechien am nunmehr fast gesamten Integument vor. Auffällig war weiterhin eine erhöhte Irritabilität des Patienten während der Anamnese und klinischen Untersuchung. Auffällig waren das Blutbild sowie die Serumchemie (**Tab. 1**). Eine aufgrund der gastrointestinalen Beschwerden durchgeführte Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) zeigte eine ausgeprägt diffus gerötete Mukosa mit flächigen Einblutungen (**Abb. 2**). Als Korrelat des vorzeitigen Sättigungsgefühls ergab eine Magen-Darm-Passage eine Magenentleerungsstörung bei sonst unauffälligem Befund.

Die initiale Behandlung des Patienten war zunächst vor Erhalt der weiteren diagnostischen Ergebnisse unter der vorbestehenden Arbeitsdiagnose einer Vaskulitis der kleinen Gefäße mit 250 mg Prednisolon parenteral per die erfolgt. Hierunter hatte sich jedoch kein nachhaltiger Therapieerfolg eingestellt. Zur Bestätigung der vermuteten Vaskulitis wurde daher eine Haubiopsie aus den betroffenen Arealen entnommen. Hierin zeigten sich diffuse Einblutungen, jedoch kein Hinweis auf eine Vaskulitis (**Abb. 3**).

In Zusammenschau aller Befunde in Kombination mit der Ernährungsanamnese des Patienten wurde der Verdacht auf das klinische Syndrom einer Hypovitaminose C (Skorbut) gestellt. Passend hierzu fanden sich typische „Korkenzieherhaare“, die anamnestisch auf gezielte Nachfrage bereits seit 2 Jahren bestanden

Die Autoren K. Hofheinz und I. Ganzleben haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen und teilen sich die Erstautorenschaft.



Abb. 1 ▲ Hauterscheinung von Skorbut. **a** Vor Therapie: ausgeprägte Einblutungen (Suffusion, Ekchymosen sowie Petechien) an beiden Beinen. Am rechten Fußrücken eine 6 × 4 cm messende Plaue. **b** Nach Therapie: Zu sehen sind die Einblutungen ca. 2 Wochen nach Beginn der Substitutionstherapie. Es zeigt sich deutlich die Resorption

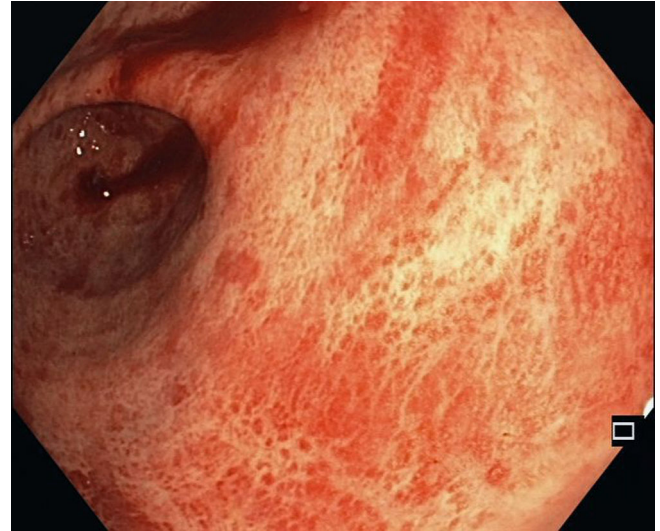


Abb. 2 ▲ Gastrointestinales Bild von Skorbut. Ösophagogastroduodenoskopie mit ausgedehnter hämorrhagischer Gastritis

hatten (■ **Abb. 4**). Beweisend zeigte sich ein nicht messbarer Serum-Vitamin-C-Spiegel von unter $< 2,84 \mu\text{mol/l}$ (Referenzbereich $26,1\text{--}84,6 \mu\text{mol/l}$).

Eine ebenfalls beim Patienten diagnostizierte Aortendilatation lässt sich am ehesten im Rahmen der skorbutbedingten Kollagensynthesestörung einordnen. Eine abschließende Erklärung der neu aufgetretenen Belastungsdyspnoe, die sich im Verlauf nicht mehr nachvollziehen ließ, fand sich jedoch nicht. Unter Berücksichtigung des fallenden NT-pro-BNP-Verlaufes erscheint eine myokardiale Komponente plausibel. Ein echokardiographisches Korrelat bestand jedoch nicht.

Zur Interpretation der weiteren Befunde ist wesentlich, dass sich Skorbut bei diesem Patienten infolge einer schwergradigen Mangel- und Fehlernährung entwickelte. Hierdurch bedingt, lagen unter anderem simultan eine Hypovitaminose B_1 , B_{12} sowie D vor. Zwar zeigte sich die Folsäure bei unserem

Patienten normwertig, doch kann bei Vitamin-C-Mangel ein Dihydrofolatmangel vorliegen, da Ascorbinsäure ein essenzieller Kofaktor bei der Umwandlung von Folsäure zu Dihydrofolat ist [2]. Die Anämie war bei einem Reticulozytenproduktionsindex (RPI) von 1,0 hyporegeneratorisch sowie normochrom/normozytär. Ein offensichtlicher Eisenmangel lag bei normwertigem Ferritin nicht vor (■ **Tab. 1**). Zusammenfassend sind die Blutbildveränderungen am ehesten multifaktorieller Genese.

Eine Vitamin-C-Substitutionstherapie war bereits mit Etablierung der Verdachtsdiagnose zunächst als 3 Tage umfassende parenterale Verabreichung (500 mg/Tag i. v.) und im Verlauf als orale Vitamin-C-Substitution (500 mg/Tag) im Rahmen einer umfassenden ernährungsmedizinischen Therapie durchgeführt worden. Dabei erfolgten eine ausführliche Beratung und Schulung des Patienten sowie weitere gezielte Substitutionstherapien. Unter diesem Regime

waren die Einblutungen sowohl der Haut als auch der Schleimhaut des Magens rasch rückläufig (■ **Abb. 1**). Eine ergänzende operative Sanierung des Zahnstatus war notwendig. Unter Therapie kam es zusätzlich zur klinischen Besserung zu einer Normalisierung des Blutbildes sowie der Serumchemie. Im Rahmen der Normalisierung der metabolischen Vorgänge zeigte sich bei steigendem Vitamin-C-Serumspiegel ($31,8 \mu\text{mol/l}$) ebenfalls ein Anstieg des Hydroxyprolins im Urin als Korrelat einer nun erneut vermehrt stattfindenden Kollagenbiosynthese.

Klinische Zeichen der Hypovitaminose C

Wie aus dem Fallbericht ersichtlich, kann Skorbut rheumatologische Symptome imitieren. Im Folgenden werden Details zur Symptomatik (■ **Tab. 2**) sowie zum Pathomechanismus gegeben.

Ascorbinsäure – Vitamin C

Vitamin C zählt zu den wasserlöslichen Vitaminen. Neben einigen anderen Lebewesen (u. a. Meerschweinchen) kann auch der Mensch Vitamin C nicht selbst bilden [3]. Grund dafür ist das Fehlen des Enzyms Gulonolactonoxidase, das den letzten Schritt der Vitamin-C-Synthese aus Glukose katalysiert [4]. Nahezu alle bekannten Funktionen der Ascorbinsäure basieren auf der leichten Oxidierbarkeit der Ascorbinsäure. So entsteht aus Ascorbinsäure durch Oxidation das Ascorbylradikal, das weiter zu Dehydroascorbinsäure reduziert werden kann [5]. Diese Eigenschaft wird für verschiedene Mono- und Dioxygenierungen von z. B. Neurotransmittern oder Carnitin benötigt [4].

Haut und Schleimhäute

Skorbut manifestiert sich häufig und in vielfältiger Weise an der Haut. Beschrieben werden einzelne Petechien, jedoch auch palpable Purpura und sogar Ekchymosen. Aus diesem Grund wird immer wieder von vermeintlichen Vaskulitiden berichtet, die Skorbut imitieren können [6–8]. Ursächlich für die Einblutungen ist eine erhöhte Fragilität der Gefäße (Vasopathie) aufgrund der gestörten Kollagensynthese. Typischerweise finden sich daher die Einblutungen aufgrund des höheren hydrostatischen Drucks, wie in unserem Fall beschrieben, zunächst an den Beinen. Durch Behinderung des venösen Rückflusses z. B. durch Blutdruckmanschette oder Stauschlauch können sie auch an den Armen getriggert werden. In der Histologie zeigen sich insbesondere perivaskuläre und perifollikuläre Erythrozytenextravasate, zum Teil auch Hämosiderinablagerungen. Eine mögliche Ursache für die Betonung der perifollikulären Areale können mechanische Irritationen durch Bewegung der Haare sein [3].

» Typisches Merkmal des Skorbut sind Korkenzieherhaare

Ein typisches, wenn auch nicht pathognomonisches Merkmal des Skorbut sind

Z Rheumatol 2016 · 75:166–172 DOI 10.1007/s00393-015-0030-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

K. Hofheinz · I. Ganzleben · S. Schliep · J. Wacker · G. Schett · B. Manger

Skorbut. Eine seltene Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Im Dezember 2014 stellte sich in unserer Klinik ein Patient mit dem klinischen Bild einer Vaskulitis vor. Unter Glukokortikoiden kam es jedoch zu keiner Besserung, sodass differenzialdiagnostisch andere Ursachen einbezogen wurden und schließlich Skorbut diagnostiziert wurde.

Ziel der Arbeit. Ausgehend von dem klinischen Fall soll das Erscheinungsbild des Skorbut – unterstützt durch Ergebnisse der Literatur – systematisch dargestellt werden. Unterschiede und Ähnlichkeiten zu wichtigen rheumatologischen Krankheitsbildern sollen aufgezeigt werden.

Ergebnisse. Skorbut ist eine seltene Hypovitaminose, die sich unterschiedlich manifestieren kann. Neben Vaskulitis-ähnlichen Verlaufsformen kommt es häufig zu Arthralgien mit typischem Auftreten

eines spontanen Hämarthros. Unspezifische Begleitsymptome sind z. B. Myalgien. Typischerweise werden die Symptome begleitet von weiteren Befunden, die aus der gestörten Kollagensynthese resultieren. Exemplarisch sind hier Korkenzieherhaare zu nennen. Die Substitution von Ascorbinsäure ist die kausale Therapie.

Diskussion. Skorbut stellt eine seltene Differenzialdiagnose zu einigen rheumatologischen Erkrankungen dar. Neben fehlendem Therapieansprechen auf immunsuppressive/immunmodulatorische Medikamente können einzelne Befunde, wie z. B. Korkenzieherhaare, wegweisend sein.

Schlüsselwörter

Vitamin C · Vaskulitis · Hämarthros · Hypovitaminose · Ascorbinsäure

Scurvy. A rare differential diagnosis of rheumatic diseases

Abstract

Background. In December 2014 a patient presented to our clinic with the clinical symptoms of vasculitis. However, treatment with glucocorticoids did not lead to any improvement; therefore, the differential diagnostics were extended to other indications and ultimately led to the diagnosis of scurvy.

Objective. This article describes the clinical picture of scurvy and its relationship to rheumatic diseases based on a clinical case and additional information from the literature. Differences and similarities with important rheumatological disease symptoms are presented.

Results. Scurvy is a rare hypovitaminosis disease which can be manifested in different forms. In addition to vasculitis the symptoms can also resemble arthritis and hemarthrosis

is a typical finding. These symptoms can be accompanied by unspecific manifestations, such as muscle pain and due to impaired collagen synthesis characteristic features, such as corkscrew hair can be observed. The causal therapy of scurvy is substitution of ascorbic acid.

Conclusion. Scurvy is a rare differential diagnosis in the context of rheumatic diseases. The indications for scurvy can be a lack of response to immunosuppressive and immunomodulatory drugs as well as individual symptoms, such as corkscrew hair.

Keywords

Vitamin C · Vasculitis · Hemarthrosis · Hypovitaminosis · Ascorbic acid

Korkenzieherhaare („corkscrew hairs“). Neben dem Skorbut tauchen sie jedoch auch z. B. bei Tinea capitis auf [9]. Weitere mit Skorbut assoziierte Veränderungen sind eine Schwanenhalsdeformität der Haare sowie Hyperkeratosen. An den Nägeln können sich Splitterhämorrhagien, die u. a. auch bei Kollagenosen gesehen werden [3], zeigen. Ebenfalls als Folge der gestörten Kollagensynthese treten

Wundheilungsstörungen auf. Anschaulich beschrieb dies bereits der oberste Befehlshaber einer Expedition in die Südsee 1740 als das erneute „Aufgehen“ ehemals abgeheilter Wunden [10]. Dies wurde so auch im Selbstversuch von John Crandon 1939 beobachtet, der beschrieb, wie Wunden wieder rot und livide wurden [3].

In der Mundhöhle manifestiert sich Skorbut sowohl am Knochen als auch

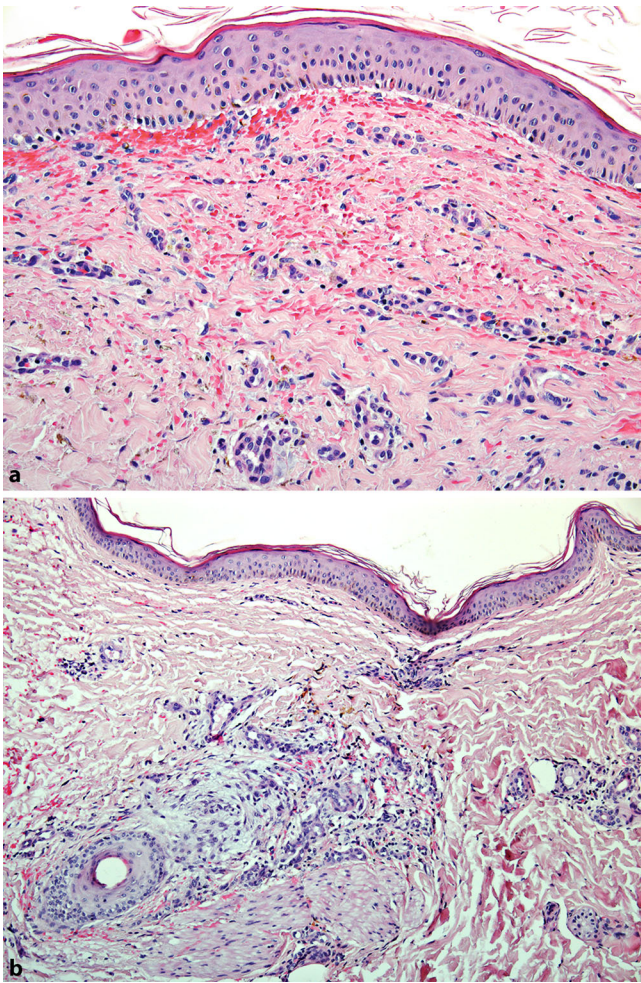


Abb. 3 ▲ Histopathologische skorbuttypische Veränderungen. **a** Biopsie vom linken Unterschenkel (HE-Färbung) zeigt kompakte Verhornung der Epidermis. Unterhalb der Basalmembranzone bandförmig und im oberen Stratum reticulare diffus Erythrozytenextravasate und einige Hämosiderophagen. Kein Nachweis von entzündlichen Infiltraten oder Fibrinthromben. **b** Biopsie vom linken Unterschenkel (HE-Färbung) zeigt Orthokeratose im Wechsel mit kompakter Verhornung sowie eine unauffällige Epidermis. Anschnitt eines Vellushaarfollikels mit perifollikulärer Fibrose, darin Erythrozytenextravasate und Hämosiderophagen. Umgebend finden sich im Stratum reticulare Erythrozytenextravasate und perivascular vereinzelte Lymphozyten. Fibrinthromben sind nicht nachweisbar

am Zahnfleisch. Durch die Resorption des Knochens kann es zu Zahnausfall kommen, an der Gingiva zu Rötung und Schwellung bis hin zu Nekrosen, wobei eine schlechte Mundhygiene als begünstigender Faktor wirkt. Bei zahnlosen Patienten treten allerdings keine diesbezüglichen Beschwerden auf [3]. Auch gastrointestinale Blutungen können vorkommen [11].

Muskuloskeletale Manifestationen

Unspezifische Gelenk- und Muskelbeschwerden werden bei Skorbut bei bis zu 80 % der Patienten beschrieben. Diese betreffen vornehmlich die untere Extremität sowie den Rücken (Lendenwirbelsäule). Ein Grund für die Muskelbeschwerden kann darin liegen, dass Vitamin C als Kofaktor in der Synthese von Carnitin fungiert, das für den Transport langkettiger Fettsäuren aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien essenziell ist. Infol-

ge eines Mangels wird daher die langfristige Bereitstellung von Energielieferanten eingeschränkt. Während Synovialitiden selten sind, kommt es wesentlich häufiger zur spontanen Ausbildung eines Hämarthros [12–14]. In einer histologischen Untersuchung der Synovia eines an Skorbut leidenden Patienten zeigten sich eine interstitielle Hämorrhagie sowie eine Vermehrung der Fibroblasten bei gleichzeitigem Mangel von Kollagen. Die Basalmembran der synovialen Gefäße stellte sich unregelmäßig dar [15].

Auch für den Knochenstoffwechsel spielt Vitamin C eine Rolle. Tierexperimentelle Daten konnten zeigen, dass die Gabe von Ascorbinsäure bei Vitamin-C-defizienten Mäusen die Expression von RANKL („receptor activator of NF- κ B ligand“) reduzierte. Die Bindung von RANKL an RANK („receptor activator of NF- κ B“) ist essenzieller Teil der Osteoklastogenese. In der Osteoblastogenese spielt unter anderem PPAR γ (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ) eine Rolle. In-vivo-Experimente konnten zeigen, dass ein Ascorbinsäuremangel zu erhöhten PPAR- γ -Spiegeln bei reduzierter Osteoblastogenese führt. Dahingegen normalisierten sich bei Vitamin-C-Substitution PPAR- γ -Spiegel sowie auch die Osteoblastogenese [16, 17].

» Es gibt eine Korrelation zwischen Osteoporose und Vitamin-C-Spiegel

Anhand dieser Daten kann eine Korrelation zwischen Osteoporose und Vitamin-C-Spiegel erwartet werden. Verschiedene Beobachtungsstudien zeigten derartige Ergebnisse. Entsprechend wiesen Patienten mit Osteoporose und Schenkelhalsbrüchen erniedrigte Vitamin-C-Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf. Verschiedene Interventionsstudien hatten jedoch ein Studiendesign, das keine konkreten Rückschlüsse auf den Effekt einer Vitamin-C-Gabe auf den Knochenstoffwechsel zuließ. So fehlten zum Teil Kontrollgruppen. Weiterhin wurde Vitamin C in Kombination mit Vitamin E gegeben [17]. Bezüglich der Assoziation zwischen Vitamin C und Osteoarthritis gibt es leider nur wider-

Tab. 2 Differenzialdiagnosen bei skorbutbedingten Symptomen

Symptom/Befund	Rheumatologische Differenzialdiagnose
Petechien [6–8]	Vaskulitis (z. B. IgA-Vaskulitis), Thrombozytopenie
Ekchymosen, Sugillationen [6–8]	Gerinnungsstörungen, Vaskulitis, Vasopathie (z. B. Glukokortikoid-induzierte Kapillarfragilität)
Gelenkblutungen [12, 13]	Gerinnungsstörungen (z. B. Hämophilie A/B), pigmentierte villonoduläre Synovialitis, Arthritiden, Trauma
Splitterhämmorrhagien [3]	Kollagenosen
Anämie [32]	Entzündungsanämie, hämolytische Anämie (z. B. SLE)
Anstieg des Bilirubins	Hämolyse, cholestatische Erkrankungen (z. B. IgG4-assoziierte Autoimmuncholangiopathie)
Dyspnoe [22–24]	Interstitielle Lungenerkrankungen (z. B. bei Kollagenosen, rheumatoider Arthritis, MTX-Pneumonitis), Pleuraerguss (z. B. bei SLE), Vaskulitis, pulmonalvaskuläre Manifestationen [PAH (Nizza 1.4.1) bei systemischer Sklerose, Hämmorrhagien bei Vaskulitiden]
Panzytopenie	Systemischer Lupus erythematodes, Medikationsnebenwirkung (z. B. MTX)
Myalgien [12]	Polymyalgia rheumatica, Myositis, primäre Schmerzerkrankungen (z. B. Fibromyalgie)
Sicca-Symptomatik [20, 21]	Sjögren-Syndrom
Psychische Veränderungen [38]	SLE, steroidinduzierte Psychose, reaktive Depression, Neurosarkoidose
GI-Blutung [11]	Vaskulitis (z. B. Granulomatose mit Polyangiitis), NSAID-induzierte Blutung (Gastritis, Kolitis)
Gingiva-Veränderungen [3]	Ciclosporin-A-induzierte Hyperplasie, vermehrte Parodontitis bei rheumatoider Arthritis
Veränderungen an der Aorta	Großgefäßvaskulitiden, IgG4-assoziierte Aortitis

MTX Methotrexat, *SLE* systemischer Lupus erythematodes, *PAH* pulmonalarterielle Hypertonie, *GI* Gastrointestinaltrakt, *NSAID* „non-steroidal anti-inflammatory drugs“.

Tab. 1 Labor des Patienten bei Aufnahme

Parameter	Wert	Norm
Bilirubin gesamt	41,0 µmol/l	< 18,8 µmol/l
Bilirubin indirekt	34,2 µmol/l	< 17,1 µmol/l
Bilirubin direkt	6,8 µmol/l	< 3,4 µmol/l
Ferritin	203 µg/l	34–310 µg/l
Hämoglobin	6,0 mmol/l	8,1–10,6 mmol/l
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH)	1,9 fmol	1,7–2,1 fmol
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)	88 fl	80–94 fl
Retikulozytenproduktionsindex (RPI)	1,0	Referenz bei Anämie: > 3 hyperregeneratorisch < 2 hyporegeneratorisch
Leukozyten	3700/µl	4000–10.000/µl
Thrombozyten (Nadir)	133.000/µl	160.000–400.000/µl
CRP	24,6 mg/l	< 5 mg/l
NT-pro-BNP	228,3 pmol/ml	< 14,8 pmol/ml

sprüchliche Daten. So fanden Chaganti et al. [18] eine positive Korrelation zwischen Vitamin-C-Spiegel und Grad der Osteoarthrose des Kniegelenks, wohingegen Sanghi et al. [19] das Gegenteil aufzeigten.

Tränen- und Speicheldrüsen

Von verschiedenen Autoren wird das Auftreten eines Sicca-Syndroms bei Skorbut beschrieben. Bei 2 Patienten zeigte sich eine Keratoconjunctivitis sicca bei gleichzeitiger Vergrößerung der

Speicheldrüsen, vereinbar mit einem Sjögren-Syndrom [20, 21].

Lunge

Pulmonale Manifestationen des Skorbut können ebenfalls eine rheumatologische Erkrankung vortäuschen. So wurde von Mehta et al. [22] von einer an Skorbut leidenden Patientin berichtet, die in einer Computertomographie (CT) des Thorax Noduli bis 1 cm Durchmesser sowie diffuse interstitielle Veränderungen der Lunge, vereinbar mit einer systemischen Vaskulitis, zeigte. Auch sind Fälle beschrieben, bei denen eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) in Zusammenhang mit Skorbut auftrat. Ursächlich hierfür erscheint eine übermäßige HIF („hypoxia inducible factor“)-Aktivierung, die dann zu einer Vaskokonstriktion führte [23, 24]. Insgesamt kann festgehalten werden, dass Skorbut die klinischen Manifestationen verschiedener rheumatologischer Erkrankungen imitieren kann.

Erythrozyten

Neben der Kollagensynthese [25] wird Ascorbinsäure noch in verschiedenen anderen Prozessen benötigt. So spielt es im Eisenstoffwechsel eine entscheidende Rolle. Schon bei der Aufnahme im Darm unterstützt Vitamin C durch seine reduzierenden Eigenschaften die Bildung von zweiwertigem Eisen, das in dieser Form aufgenommen werden kann. Im weiteren Verlauf unterstützt es über eine gesteigerte Transferrinbildung sowie eine Reduktion des Transferrinabbaus den Transport von Eisen. Weiterhin bewirkt Vitamin C eine Steigerung der zellulären Eisenaufnahme und Speicherung über Ferritin.

» Ascorbinsäure spielt im Eisenstoffwechsel eine entscheidende Rolle

Bekanntermaßen sind über 80 % des Eisens im menschlichen Körper in den Erythrozyten gespeichert [26]. Dementsprechend führt ein Vitamin-C-Mangel über eine verminderte Eisenaufnahme sowie Speicherung zu einem Eisenman-

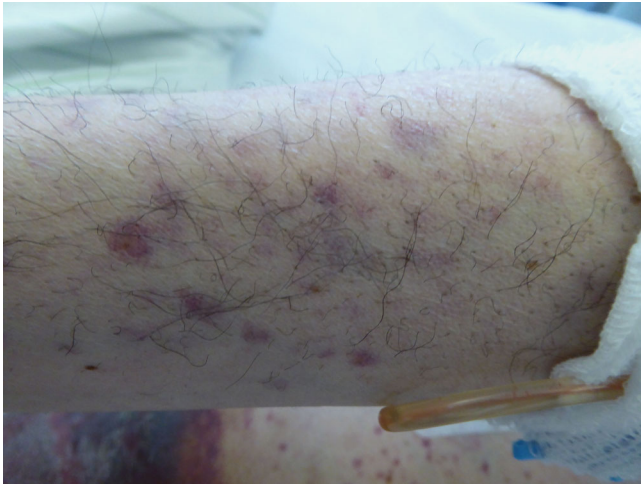


Abb. 4 ◀ Unterarm des Patienten. Zu sehen sind spiralgewundene Haare (Korkenzieherhaare und Schwanenhalsdeformitäten der Haare)

gel und dementsprechend auch zu einer Eisenmangelanämie. Über die Blutungsneigung bei Skorbut kann es zusätzlich zu einer Anämie kommen [27]. Zusätzlich kann eine intravasale Hämolyse, bedingt durch eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten, ebenfalls zu einem Abfall des Hämoglobins führen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Schwere der Anämie mit dem Ausmaß des Skorbut korreliert [3].

Interessanterweise wird immer wieder von Patienten berichtet, die an hereditären Anämien und Skorbut leiden. Ein Grund liegt darin, dass diese Patienten einen erhöhten Vitamin-C-Bedarf aufgrund der erhöhten Anfälligkeit der Erythrozyten für oxidativen Stress haben. Weiterhin bedarf es Vitamin C, um dreiwertiges Eisen in zweiwertiges Eisen umzuwandeln. Bei Patienten mit häufigen Bluttransfusionen besteht dementsprechend ein zusätzlich erhöhter Bedarf. Auch bei der Reduktion von Methämoglobin zu Hämoglobin spielt Vitamin C eine entscheidende Rolle [28–31]

Leukozyten und Entzündungsparameter

Neben einem Mangel an Erythrozyten wird bei bis zu einem Drittel der Patienten mit Vitamin-C-Mangel auch eine Leukopenie beobachtet bei in der Regel normwertigen Thrombozyten [3, 32]. In der Serologie zeigen sich gehäuft erhöhte Entzündungsparameter [13]. Im Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass Vitamin-C-Mangel zur Zunahme der Ex-

pression von Akutphaseproteinen in der Leber führte, wohingegen die Expression sog. „negativer Akutphaseproteine“ abfiel. Hierüber erklärt sich eine bei Skorbut vorkommende Hypalbuminämie. Weiterhin zeigten sich im Tiermodell erhöhte Interleukin-6-Spiegel bei Vitamin-C-Mangel [33]. In der Regel finden sich bei an Skorbut leidenden Patienten keine Autoantikörper, einzelne Fälle niedrigtitriger granulierter antinukleärer Antikörper (ANA) sind aber beschrieben [34].

Bestimmung des Vitamin-C-Spiegels und Behandlung

Für die Bestimmung von Vitamin C bieten sich 2 Verfahren an: zum einen die Bestimmung aus dem Serum, zum anderen aus Leukozyten [35]. Bei ausreichender oraler Vitamin-C-Zufuhr (100–300 mg/Tag) liegt der Vitamin-C-Spiegel im Serum im Allgemeinen bei 70–85 $\mu\text{mol/l}$ und übersteigt auch bei 6-mal täglicher Zufuhr von 3 g einen Spiegel von 220 $\mu\text{mol/l}$ nicht. Dies ist bedingt durch die aktive Absorption von Vitamin C im Dünndarm sowie die Tatsache, dass hohe Dosen Diarrhöen verursachen. Die systemische Ausscheidung erfolgt renal. Vitamin C wird hierbei renal filtriert und im Tubulus wieder aktiv resorbiert [36].

Bei freiwilligen Probanden konnten bei Spiegeln unter 20 $\mu\text{mol/l}$ erste Symptome eines Vitamin-C-Mangels festgestellt werden (Müdigkeit). Sank die Konzentration unter 11 $\mu\text{mol/l}$ zeigten sich klare Symptome eines Skorbut [36]. Bei

manifestem Skorbut sollte eine orale Substitution mit 500–1000 mg/Tag über 2 bis 4 Wochen erfolgen. Eine Verteilung dieser Dosis über den Tag erhöht die Aufnahme. Abschließend sei darauf hingewiesen, dass Blutorangensaft bei gleicher Menge Vitamin C besser vor Oxidation von Monozyten und Lymphozyten durch Wasserstoffperoxid schützt als die alleinige Einnahme von Vitamin C [37]. Dementsprechend ist eine Zufuhr von Ascorbinsäure über Obst und Gemüse einer Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel vorzuziehen.

Fazit für die Praxis

- Skorbut stellt eine seltene Differenzialdiagnose zu rheumatischen Erkrankungen dar.
- Skorbut präsentierte sich bei ungesundem Patienten als
 - Vaskulitis-artige Hautveränderung,
 - Hämarthros,
 - Myalgien und Arthralgien.
- Hinweise auf Skorbut können sein:
 - fehlendes Ansprechen auf immun-suppressive Medikamente,
 - Korkenzieherhaare,
 - Wundheilungsstörungen,
 - entsprechende Ernährungsanamnese.
- Therapeutisch erfolgt die Substitution von Vitamin C.
- Andere Hypovitaminosen sollten bedacht werden.

Korrespondenzadresse



Dr. K. Hofheinz
 Universitätsklinik für Innere Medizin 3, Rheumatologie und Immunologie,
 Universitätsklinikum Erlangen
 Ulmenweg 18, 91054 Erlangen, Deutschland
 Katharina.hofheinz@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Hofheinz, I. Ganzleben, S. Schliep, J. Wacker, G. Schett und B. Manger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Biggar H (1924) The voyages of Jacques Cartier. King's Printer, Ottawa
2. Jacob R (2000) Vitamin C. In: Shils M, Olson J, Shike M, Ross AC (Hrsg) Modern nutrition in health and disease. Lippincott, Philadelphia, S467
3. Hirschmann JV, Raugi GJ (1999) Adult scurvy. J Am Acad Dermatol 41(6):895–906 (quiz 907–810)
4. Mandl J, Szarka A, Banhegyi G (2009) Vitamin C: update on physiology and pharmacology. Br J Pharmacol 157(7):1097–1110
5. Banhegyi G, Benedetti A, Margittai E, Marcolongo P, Fulcieri R, Nemeth CE et al (2014) Subcellular compartmentation of ascorbate and its variation in disease states. Biochimica Et Biophys Acta 1843(9):1909–1916
6. Warshauer DM, Hayes ME, Shumer SM (1984) Scurvy: a clinical mimic of vasculitis. Cutis 34(6):539–541
7. Francescone MA, Levitt J (2005) Scurvy masquerading as leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of the literature. Cutis 76(4):261–266
8. Carlson JA, Chen KR (2007) Cutaneous pseudovasculitis. Am J Dermatopathol 29(1):44–55
9. El-Taweel AE, El-Esawy F, Abdel-Salam O (2014) Different trichoscopic features of tinea capitis and alopecia areata in pediatric patients. Dermatology Res Pract 2014:848763
10. Anson G (1974) A voyage round the world in the years MDCCXL, I, II, III, IV. Oxford University Press, Oxford, S 106–107
11. Ohta A, Yoshida S, Imaeda H, Ohgo H, Sujino T, Yamaoka M et al (2013) Scurvy with gastrointestinal bleeding. Endoscopy 45(Suppl 2 UCTN):E147–E148
12. Mertens MT, Gertner E (2011) Rheumatic manifestations of scurvy: a report of three recent cases in a major urban center and a review. Seminars Arthritis Rheum 41(2):286–290
13. Lau H, Massasso D, Joshua F (2009) Skin, muscle and joint disease from the 17th century: scurvy. Int J Rheum Dis 12(4):361–365
14. Rebouche CJ (1995) Renal handling of carnitine in experimental vitamin C deficiency. Metab Clin Exp 44(12):1639–1643
15. Bevelacqua FA, Hasselbacher P, Schumacher HR (1976) Scurvy and hemarthrosis. JAMA 235(17):1874–1876
16. Park JK, Lee EM, Kim AY, Lee EJ, Min CW, Kang KK et al (2012) Vitamin C deficiency accelerates bone loss inducing an increase in PPAR-gamma expression in SMP30 knockout mice. Int J Exp Pathol 93(5):332–340
17. Finckh H, Hart AR, Jennings A, Welch AA (2014) Is there a role for vitamin C in preventing osteoporosis and fractures? A review of the potential underlying mechanisms and current epidemiological evidence. Nutr Res Rev 27(2):268–283
18. Chaganti RK, Tolstykh I, Javadi MK, Neogi T, Torner J, Curtis J et al (2014) High plasma levels of vitamin C and E are associated with incident radiographic knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartil / OARS Osteoarthritis Res Soc 22(2):190–196
19. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Raj S, Mishra R, Kumari R et al (2015) Elucidation of dietary risk factors in osteoarthritis knee—a case-control study. J Am Coll Nutr 34(1):15–20
20. Hurlimann R, Salomon F (1994) Skorbut – eine zu Unrecht vergessene Krankheit. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 124(31–32):1373–1380
21. Hood J, Burns CA, Hodges RE (1970) Sjogren's syndrome in scurvy. N Engl J Med 282(20):1120–1124
22. Mehta CL, Cripps D, Bridges AJ (1996) Systemic pseudovasculitis from scurvy in anorexia nervosa. Arthritis Rheum 39(3):532–533
23. Duvall MG, Pikman Y, Kantor DB, Ariagno K, Summers L, Sectish TC et al (2013) Pulmonary hypertension associated with scurvy and vitamin deficiencies in an autistic child. Pediatrics 132(6):e1699–e1703
24. Kupari M, Rapola J (2012) Reversible pulmonary hypertension associated with vitamin C deficiency. Chest 142(1):225–227
25. Ronchetti IP, Quaglino D Jr, Bergamini G (1996) Ascorbic acid and connective tissue. Sub-cellular Biochem 25:249–264
26. Lane DJ, Richardson DR (2014) The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: much more than just enhanced iron absorption! Free Radic Biol Med 75:69–83
27. Manger B, Schett G (2014) Paraneoplastic syndromes in rheumatology. Nat Rev Rheumatol 10(11):662–670
28. Prakash A, Pandey AK (2013) Joint effusions and purpura in multiply-transfused adult beta-thalassemia – clinical pointers to diagnosis of scurvy. Kathmandu Fre Med Journal 11(44):360–362
29. Allen A, Fisher C, Premawardhena A, Bandara D, Perera A, Allen S et al (2012) Methemoglobinemia and ascorbate deficiency in hemoglobin E beta thalassemia: metabolic and clinical implications. Blood 120(15):2939–2944
30. Chapman RW, Hussain MA, Gorman A, Laulicht M, Politis D, Flynn DM et al (1982) Effect of ascorbic acid deficiency on serum ferritin concentration in patients with beta-thalassaemia major and iron overload. J Clin Pathol 35(5):487–491
31. Chan AC, Chow CK, Chiu D (1999) Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia. Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med 222(3):274–282
32. Bronte-Stewart B (1953) The anaemia of adult scurvy. Q J Med 22(87):309–329
33. Horio F, Kiyama K, Kobayashi M, Kawai K, Tsuda T (2006) Ascorbic acid deficiency stimulates hepatic expression of inflammatory chemokine, cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1, in scurvy-prone ODS rats. J Nutr Sci Vitaminol 52(1):28–32
34. Ferrari C, Possemato N, Pipitone N, Manger B, Salvarani C (2015) Rheumatic manifestations of scurvy. current rheumatology reports 17(4):26
35. Weinstein M, Babyn P, Zlotkin S (2001) An orange a day keeps the doctor away: scurvy in the year 2000. Pediatrics 108(3):E55
36. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC (2014) Vitamin C revisited. Crit Care 18(4):460
37. Guarnieri S, Riso P, Porrini M (2007) Orange juice vs vitamin C: effect on hydrogen peroxide-induced DNA damage in mononuclear blood cells. Br J Nutr 97(4):639–643
38. Estienne M, Bugiani M, Bizzi A, Granata T (2011) Scurvy hidden behind neuropsychiatric symptoms. Neurol Sci : Off J Italian Neurol Soc Italian Soc Clin Neurophysiol 32(6):1091–1093

Kombi-Therapie kontrolliert Riesenzellenarteritis

Eine neue Kombi-Therapie des Inselspitals Bern kontrolliert die lebensgefährliche Riesenzellenarteritis effizienter und schonender für die Patienten.

Sabine Adler, Oberärztin an der Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie des Inselspitals Bern, hat mit ihrem Forschungsteam in einer Doppel-Blind-Studie zeigen können, dass Riesenzellenarteritis mit einer neuen Kombi-Therapie innerhalb weniger Monate kontrolliert werden sowie ein Rückfall verhindert werden kann.

Das zusätzliche Medikament neutralisiert den Botenstoff, der für die Gefäßwandentzündung verantwortlich ist. Zusammen mit dem herkömmlichen Steroid kann die Entzündung rasch und vollständig eingedämmt werden. Das verantwortliche Forschungsteam der Klinik für Rheumatologie hat als weltweit erstes in einer klinischen Studie die Wirksamkeit des neuen Ansatzes dokumentiert. Es testete mit 30 Patienten die Kombination von Steroiden mit dem neuen Medikament gegen eine Kombination von Steroiden und Placebo.

Von den 20 Patienten, welche die neue Therapie erhielten, hatten 17 nach 12-wöchiger Therapie keine Beschwerden mehr und ebenfalls 17 hatten keinen Rückfall erlitten (entspricht je 85%). In der Kontrollgruppe von 10 Patienten waren bloß 4 beschwerdefrei (40%) und nur 2 erlitten keinen Rückfall (20%).

Riesenzellenarteritis ist eine Form von Rheuma, welche die großen Blutgefäße des Kopfes und die Hauptschlagader betrifft. Die Erkrankung entzündet die Gefäßwand und kann zu Erblindung führen. Die Riesenzellenarteritis wird aktuell nur mit Steroiden behandelt. Allerdings müssen die Steroide hoch dosiert werden, um die Krankheit in Schach zu halten. Daher kämpfen Patienten oft mit starken Nebenwirkungen.

Quelle: *Inselspital Bern,*
<http://www.ria.insel.ch/de/>