

«Heilung» bei schwerer Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock

Jürgen Martin, Michael Lefkovits, Martin Frey

Anamnese und Befunde

Eine 61jährige Patientin berichtete bei Aufnahme in unsere Klinik über einen seit drei Monaten progredienten Husten mit hämorrhagischem Auswurf und Dyspnoe. Zudem gab sie einen Gewichtsverlust von 10 kg in drei Monaten und Nachtschweiss an. Aus der persönlichen Anamnese war ein Asthma bronchiale und eine vier Jahre zuvor diagnostizierte Lungsarkoidose bekannt. Es bestand ein passiver Nikotinabusus durch jahrzehntelange Berufstätigkeit in der Gastronomie und eine familiäre Malignomhäufung mit drei betroffenen Geschwistern.

Der Allgemeinzustand war schlecht, AF 25/min, Puls 108/min, BD 115/75 mm Hg, 3/6-Systolikum mit Ausstrahlung in die Axilla, Giemen über allen Lungenfeldern. Die Medikation bestand aus topischem Salmeterol und Fluticason sowie peroralem Theophyllin. Die Laborwerte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Das CRP war mit 180 mg/l erhöht, es bestand

eine respiratorische Partialinsuffizienz bei normaler Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und leichter obstruktiver Ventilationsstörung (FEV₁ 70%, VC 97%). Das Thoraxröntgenbild bei Eintritt (Abb. 1) zeigte ein Infiltrat im Mittellappen und einen Pleuraerguss rechts sowie eine Kardiomegalie. Im EKG (Abb. 3) fand sich eine Sinustachykardie (110 bpm) und ein kompletter Linksschenkelblock. Echokardiographisch (Tab. 2) lag eine schwer eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit Dilatation des linken Ventrikels und eine mittelschwere Mitralsuffizienz vor.

Differentialdiagnose

Zusammengefasst lag eine manifeste Herzinsuffizienz mit Lungeninfiltrat und Entzündungskonstellation vor. Differentialdiagnostisch kamen eine Pneumonie mit vorbestehender Herzinsuffizienz und aktueller Dekompensation sowie eine Herzinsuffizienz mit atypi-

Abbildung 1.
Thoraxröntgenbild
vor Behandlung.



Korrespondenz:
Dr. med. Jürgen Martin
Oberarzt
Klinik
CH-5017 Barmelweid

Juergen.Martin@barmelweid.ch

schem Stauungsinfiltat in Frage. Wegen der Hämoptysen musste an eine Vaskulitis gedacht werden und aufgrund der Anamnese an eine Reaktivierung der Sarkoidose mit Herzbeteiligung.

Weitere Diagnostik, Befunde

Eine notfallmässige Vaskulitiserologie (Tab. 1) erbrachte negative Befunde. Die Bronchoskopie zeigte eine verdickte, hyperämische Schleimhaut mit starker Blutungsneigung sowie eine subtotale Stenose des Mittellappenbronchus. Histologisch wiesen die Bronchialschleimhautbiopsien Ödem und Fibrose ohne

weiteren pathologischen Befund auf. Zytologisch waren keine malignen Zellen nachweisbar. Die Differenzierung der broncho-alveolären Lavage zeigte eine erhöhte Gesamtzellzahl mit 12×10^6 (80% neutrophile Granulozyten, 13% Lymphozyten). Im High-Resolution-CT des Thorax liessen sich mediastinale Lymphknoten bis 1×1 cm und multiple, diffus verteilte, unscharf begrenzte Lungenrundherde nachweisen. Die Weiterabklärung der Herzinsuffizienz umfasste eine Koronarangiographie, in der eine relevante koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden konnte. Bei Verdacht auf eine Herzbeteiligung der vorbestehenden Sarkoidose wurden Myokardbiopsien durch einen Rechtsherzkatheter entnommen, die eine unspezifische leichte Fibrose zeigten, jedoch keine Granulome.

Tabelle 1. Laborbefunde.

	Aufnahme	Tag 15
Hämoglobin g/l	122	126
Leukozyten (g/l)	8,2	7,7
Neutrophile	84	73
Eosinophile	–	2
Basophile	1	0
Monozyten	11	9
Lymphozyten	4	16
Thrombozyten	424	404
INR	1,2	–
Na mmol/l	133	139
K mmol/l	3,9	4,2
freies Ca ⁺⁺ mmol/l	1,21	1,28
Kreatinin µmol/l	50	58
Eiweiss g/l	54	–
APH U/l	243	118
CPR mg/l	180	<3
ABGA	–	–
PO ₂ mm Hg	55	80
PCO ₂ mm Hg	30	26
SaO ₂ %	89	96
ANA (Norm <40)	<40	
ANCA (Norm <20)	<20	
Anti-GBM (Norm <5)	<5	
ACE U/l (Norm 10–55)	20	

Diagnose, Therapie

Eine Vaskulitis war nach negativer Serologie und Histologie unwahrscheinlich. Gegen eine Riesenzell-Myokarditis sprach der protrahierte Verlauf der Erkrankung [1]. Aufgrund der Mehrorganbeteiligung mit Lungenrundherden sowie der Herzinsuffizienz mit Reizleitungsstörung war das Vorliegen einer Systemerkrankung dennoch am wahrscheinlichsten. Somit stellten wir trotz aktuell negativer Histologie aufgrund der vier Jahre zuvor bewiesenen Sarkoidose die Verdachtsdiagnose einer reaktivierten Sarkoidose mit Myokardbefall. Die initiale pulmonale Symptomatik interpretierten wir sekundär, infolge der Herzinsuffizienz und nicht aufgrund der pulmonalen Beteiligung der Sarkoidose. Parallel zur Herzinsuffizienztherapie behandelten wir bei Verdacht auf eine kardiale Sarkoidose zunächst mit 125 mg Methylprednisolon i.v., im Verlauf mit Prednisolon (1 mg/kg KG).

Weiterer Verlauf

Innerhalb von 15 Tagen kam es zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustandes und zur Normalisierung der Laborwerte (Tab. 1). Das Infiltrat im Thoraxröntgenbild (Abb. 2) war deutlich rückläufig. Bronchoskopisch war die

Tabelle 2. Echokardiographiebefunde vor und nach 6monatiger Steroidtherapie.

	vor Behandlungsbeginn	nach 6 Monaten Steroidtherapie
Linker Ventrikel	dilatiert	leichte konzentrische Hypertrophie
LVEF	20%	55%
Perikard	Perikarderguss am rechten Vorhof	unauffällig
Mitralklappe	mittelschwere Mitralklappenregurgitation	kein Vitium

Abbildung 2.

Nach 3 Wochen Behandlung der Herzinsuffizienz und mit Steroiden.

**Abbildung 3.**

EKG vor Therapiebeginn.



Schleimhaut deutlich weniger verdickt. Die broncho-alveoläre Lavage wies eine Normalverteilung der Zellen auf, die transbronchialen Biopsien zeigten wiederum keine Granulome. Der Linksschenkelblock war nun in Ruhe verschwunden, lediglich unter Belastung provozierbar. Echokardiographisch war die Mitralsuffizienz rückläufig, die linksventrikuläre Funktion jedoch noch nicht wesentlich gebessert.

Sechs Monate nach Therapiebeginn geht es der Patientin gut, abgesehen von der Entwicklung eines Cushing-Syndroms. Die Echokardiographie zeigt eine normalisierte linksventrikuläre Auswurfraction und normale Dimen-

sionen (Tab. 2). In der Ergospirometrie demonstriert die Patientin eine altersgemäss normale kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. Der Linksschenkelblock ist nicht mehr nachweisbar (Abb. 4) und tritt auch unter Belastung nicht mehr auf. Im Holter-EKG finden sich keine relevanten Rhythmusstörungen.

Zur Therapiesteuerung erfolgen klinische und laborchemische Kontrollen inkl. BNP (*Brain Natriuretic Peptide*), zudem Spirometrie, EKG und Holter-EKG.

Abbildung 4.
EKG nach sechsmonatiger
Steroidtherapie.



Diskussion

Die Sarkoidose ist eine weltweit verbreitete Multisystemgranulomatose unbekannter Ätiologie, die sich vornehmlich in der Lunge, den Lungenhiluslymphknoten, der Haut und/oder den Augen manifestiert, aber prinzipiell jedes Organsystem betreffen kann. Die Inzidenz in Europa beträgt 10–40/100 000 Personen mit grossen ethnischen Unterschieden. Morphologisch charakteristisch sind dabei nicht-verkäsende Granulome.

Ein klinisch relevanter Myokardbefall der Sarkoidose wird in ca. 5% beschrieben. Autopsiestudien weisen jedoch auf eine deutlich höhere Zahl subklinischer kardialer Manifestationen hin [2]. Granulome können im Myokard neben Blockierungen des Reizleitungssystems Reentry-Mechanismen begünstigen. Die Hälfte aller Patienten mit Sarkoidose haben EKG-Veränderungen [3, 4]. Der plötzliche Herztod aufgrund ventrikulärer Tachykardien und Erregungsleitungsstörungen in Form von Blockbildern ist zusammen mit der Herzinsuffizienz die Haupttodesursache bei myokardialer Sarkoidose [2, 5]. Eine Herzinsuffizienz tritt bei einer ausgedehnten Infiltration des Myokards mit Granulomen auf. Dabei kommt es in weniger als 5% zur Kardiomegalie. Gelegentlich entwickeln sich bei einem ausgedehnten Befall Aneurysmen. Herzklappenfehlfunktionen als Folge einer Papillarmuskelbeteiligung sind selten; gelegentlich können sie zur hämodynamischen Instabilität führen, so dass ein Mitralklappenersatz nötig wird [2].

Der Spontanverlauf der klinisch manifesten kardialen Sarkoidose ist nicht gut untersucht, in einer Studie von 1977 wurde das Überleben für die meisten Patienten auf 2 Jahre geschätzt [5]. Eine neuere Studie dokumentierte bei 75 steroidbehandelten Patienten ein 5-Jahres-Überleben von 75% [6].

Die Basis- und Verlaufsdagnostik bei Verdacht

auf eine kardiale Sarkoidose besteht aus einem Thoraxröntgen zur Erfassung pulmonaler Manifestationen sowie Zeichen der Herzinsuffizienz, des weiteren in EKG, Ergometrie und 24-Stunden-EKG zum Nachweis von Reizleitungsstörungen und Arrhythmien [3, 4]. Bei Patienten mit initial erhöhtem ACE (Angiotensin Converting Enzyme) kann dasselbe ein wertvoller Verlaufsparemeter sein. Die transvenöse Endomyokardbiopsie wird zur Diagnosesicherung einer kardialen Sarkoidose empfohlen, sie hat jedoch eine schlechte Sensitivität, weil die Granulome inhomogen verteilt sind [7]. Echokardiographisch können funktionelle und morphologische Veränderungen dargestellt werden, eine kardiale Sarkoidose kann damit jedoch weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Eine Koronarangiographie kann zum Ausschluss einer koronaren Ursache einer Herzinsuffizienz sinnvoll sein. MRI und Myokardperfusionsszintigraphie können zur Verlaufskontrolle und das MRI kann zur frühen Diagnosestellung der kardialen Sarkoidose wertvoll sein [8].

Kortikosteroide werden am häufigsten zur Behandlung der kardialen Sarkoidose verwendet. Den besten Erfolg scheinen Steroide zu erzielen, solange die linksventrikuläre Auswurf-fraktion bei Therapiebeginn $\geq 50\%$ ist [6]. In der Regel wird initial 1 mg Prednison/kg KG benötigt. Eine langsame Reduktion sollte unter Aktivitätskontrolle der kardialen Sarkoidose erfolgen. Bei nicht tolerablen Steroidnebenwirkungen oder einem Therapieversagen kommen Chloroquin, Hydroxychloroquin oder Methotrexat zum Einsatz.

Reizleitungsstudien mittels elektrophysiologischer Stimulation und gegebenenfalls eine Pacemaker- oder ICD-Implantation können indiziert sein [9]. Die Chirurgie kommt vor allem bei Mitralklappenvitien zum Einsatz. Nach Herztransplantation wurden Rezidive beschrieben [10].

Schlussfolgerung

Obwohl wir die Diagnose einer kardialen Sarkoidose histologisch nicht beweisen konnten, sprechen Verlauf und Diagnosesicherung einer Lungensarkoidose vier Jahre zuvor für die Richtigkeit unserer Hypothese. Formal handelt es sich im vorliegenden Fall um eine Sarkoidose Stadium III mit Myokardbefall. Besonders bemerkenswert ist das Verschwinden des Linksschenkelblocks, die Normalisierung der initial schwer eingeschränkten linksventrikulären Auswurfraction sowie die Rückbildung der Mitralinsuffizienz unter Steroiden. Bei der be-

schriebenen Patientin war bereits Jahre zuvor ein belastungsabhängiger Linksschenkelblock beschrieben worden, der nicht weiter abgeklärt worden war. Die Tatsache, dass der Linksschenkelblock aktuell unter Steroidtherapie vollständig verschwand, lässt auf eine bereits damals vorliegende Myokardbeteiligung der Sarkoidose schliessen.

Bei jüngeren Patienten mit Störungen des kardialen Reizleitungssystems sollte an eine Sarkoidose gedacht werden, insbesondere deshalb, weil die Prognose unbehandelt schlecht ist und relativ gute Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Literatur

- 1 Okura Y, Dec GW, Hare JM, Kodama M, Berry GJ, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:322-9.
- 2 Thomsen TK, Eriksson T. Myocardial sarcoidosis in forensic medicine. *Am J Forensic Med Pathol* 1999;20:52-6.
- 3 Electrocardiographic changes in patients with intrathoracic sarcoidosis: influence on prognosis. *Langer SW, Iversen E, Vestbo J, Viskum K. Sarcoidosis* 1995;12:42-5.
- 4 Suzuki T, Kanda T, Kubota S, Imai S, Murata K. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. *Chest* 1994;106:1021-4.
- 5 Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *Am J Med* 1977;63:86-108.
- 6 Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001; 88:1006-10.
- 7 Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, Hishida H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999;138:299-302.
- 8 Nuclear imaging. ⁶⁷Gallium, ²⁰¹thallium, ^{18F}-labeled fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *AU - Mana J. Clin Chest Med* 1997;18:799-811.
- 9 Paz HL, McCormick DJ, Kutalek SP, Patchefsky A. The automated implantable cardiac defibrillator. Prophylaxis in cardiac sarcoidosis. *Chest* 1994;106:1603-7.
- 10 Oni AA, Hershberger RE, Norman DJ, Ray J, Hovaguimian H, et al. Recurrence of sarcoidosis in a cardiac allograft: control with augmented corticosteroids. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:367-9.