

Hämophagozytose-Syndrom mit massivem «capillary leak»

Stefan Lötscher^a, Véronique Rigamonti Wermelinger^b, Stephan M. Jakob^c, Tobias M. Merz^c

Inselspital Bern

^aKlinik für Anästhesiologie, ^bKlinik und Poliklinik für Hämatologie, ^cKlinik für Intensivmedizin

Summary

Massive capillary leak in a patient with haemophagocytic syndrome

Haemophagocytic syndrome is characterised by uncontrolled stimulation of the immune response and increased cytokine secretion, inducing inflammatory reactions and increased capillary permeability. We describe a case of cardiogenic shock and acute right heart failure in the context of systemic and pulmonary capillary leak in a patient with newly diagnosed haemophagocytic syndrome.

Fallschilderung

Eine 29-jährige aus den Philippinen stammende Frau mit unerklärtem intermittierendem Fieber und erhöhtem Ferritin wurde durch den Hausarzt mit Verdacht auf ein Hämophagozytose-Syndrom (HS) hospitalisiert.

Bei Spitaleintritt war die Patientin in reduziertem Allgemeinzustand und afebril. Die klinische Untersuchung zeigte ein diskretes stammbetontes Exanthem, eine Polylymphadenopathie und eine Hepatosplenomegalie. Im Blutbild fanden sich eine Anämie, eine Leukozytose und eine Thrombozytopenie. Die Blutchemie ergab ein massiv erhöhtes Ferritin (94 534 µg/L) und eine Hypertriglyzeridämie (5,76 mmol/L), das Fibrinogen lag mit 1,84 g/L im unteren Normbereich. In der Knochenmarksuntersuchung konnten vereinzelt Makrophagen mit Zeichen einer Hämophagozytose nachgewiesen werden (Abb. 1 [6]). Die Patientin wurde in eine reguläre Abteilung aufgenommen. Aufgrund der Befundkonstellation wurde die Dia-

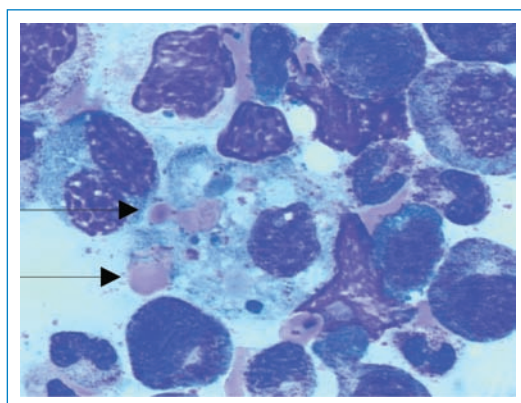


Abbildung 1

Knochenmark: HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung, Makrophage im Zentrum mit phagozytierten Erythrozyten (Pfeile).

gnose eines Hämophagozytose-Syndroms (HS) gestellt (Tab. 1 [6]). Am zweiten Hospitalisationstag wurde entsprechend dem HLH-94-Protokoll eine Therapie mit Ciclosporin A (5 mg/kg/24 h in 2 Dosen), Prednison (1,5 mg/kg/d) und Etoposide (150 mg/m², einmalig) begonnen.

Am folgenden Tag kam es innert Minuten zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands mit schwerster Dyspnoe und verminderter Ansprechbarkeit. Die Patientin wurde unverzüglich in die Intensivstation verlegt. Bei Eintritt war die Frau in einem schweren kardiogenen Schock (Blutdruck 50/20 mm Hg, zentralvenöser Druck [ZVD] 25 mm Hg, Sinustachykardie 145/min). Die zyanotische, tachydyspnoische Patientin wurde notfallmässig intubiert und mit 100% Sauerstoff und PEEP (5 mbar) beatmet. Unter bolusweiser Gabe von Adrenalin (total 520 µg) konnte die Patientin kreislauffähig stabilisiert werden. Die arterielle Blutgasanalyse zeigte eine schwere Laktat-Azidose und einen verminderten Oxygenationsindex (pH 6,86, Laktat 11,8 mmol/L, Base excess -25,2 mmol/L, PaO₂ 166 mm Hg [FiO₂ 1,0], PaCO₂ 38,8 mm Hg). Im Thorax-Röntgenbild waren


Tabelle 1. Diagnose-Kriterien für das Hämophagozytose-Syndrom.
Die Diagnose kann gestellt werden, wenn 5 von 8 Kriterien erfüllt sind.

Klinische Kriterien
Fieber
Splenomegalie
Laborkriterien
Zytopenien (mindestens 2 Zelllinien)
Hypertriglyzeridämie und/oder Hypofibrinogenämie
Tiefe/fehlende NK-Zellaktivität*
Hyperferritinämie
Erhöhtes sCD25*
Histopathologisches Kriterium
Nachweis der Hämophagozytose

* Parameter, die bei der Patientin nicht bestimmt wurden.

Abkürzungen

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
HS	Hämophagozytose-Syndrom
NK	Natürliche Killerzellen (Lymphozyten)
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAOP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck
PEEP	Positive end-expiratory pressure
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
ZVD	Zentralvenöser Druck

massive bilaterale Transparenzminderungen zu sehen (Abb. 2 ). Das invasive Monitoring mittels Pulmonalkatheter ergab einen erhöhten pulmonal-arteriellen Widerstand ($545 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$), der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (PAOP) lag bei 15 mm Hg. Die transthorakale Echokar-

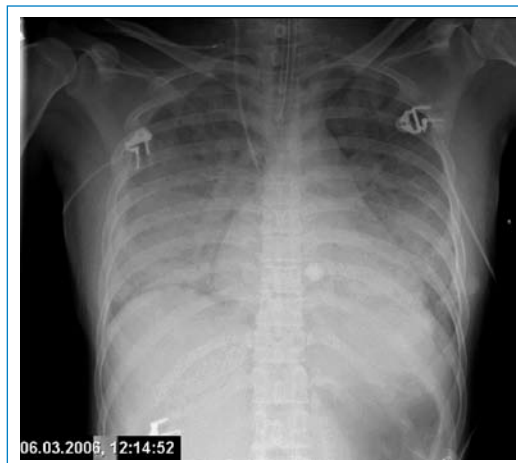


Abbildung 2
Liegendes Thoraxröntgenbild (anterior-posterior) unmittelbar nach Intubation mit bilateralen Transparenzminderungen, ein ZVK ist bei Eintritt bereits in situ.

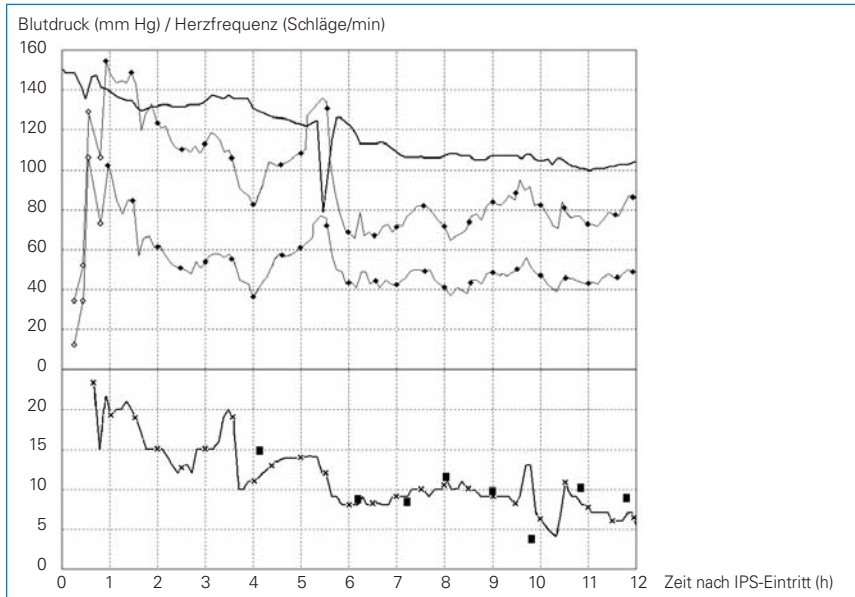



Abbildung 3
Hämodynamik nach Intensivstation-Aufnahme.

- HR Herzfrequenz (gemessen mit EKG [Schläge/min]): initiale Tachykardie bessert sich nach Intubation und unter Volumensubstitution.
- NIBD nichtinvasiver Blutdruck (gemessen am Oberarm [mm Hg]): erster gemessener Blutdruck liegt bei 50/20 mm Hg.
- ABP arterieller Blutdruck (gemessen in der Arteria radialis [mm Hg]); nach Adrenalingabe und Intubation wird ein radialer Puls palpabel, und der Blutdruck kann nach Einlage einer arteriellen Kanüle invasiv gemessen werden.
- PAOP pulmonal-arterieller Verschlussdruck = Wedge-Druck (gemessen mit Pulmonalkatheter in der pulmonalarteriellen Strombahn [mm Hg]).
- CVP zentralvenöser Druck (gemessen mit dem proximalen Lumen des Pulmonalkatheters in der Vena cava superior [mm Hg]); erster Wert ist mit 25 mm Hg deutlich erhöht und ein Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz, Besserung nach Intubation und unter Adrenalingabe (positiv inotrop). Schliesslich sinkt der zentralvenöse Druck trotz Volumensubstitution auf normale Werte.

diographie zeigte einen leicht dilatierten rechten Ventrikel mit einer Linksverlagerung des Septums. Das EKG war unauffällig, und die Herzenzyme waren negativ.

Aufgrund der verbesserten Oxygenation unter Überdruckbeatmung normalisierte sich die Rechtsherzfunktion im Verlauf (ZVD und PAOP bei 8 mm Hg). Dadurch wurde eine zugrundeliegende Hypovolämie demaskiert. Unter Volumensubstitution stabilisierte sich die Patientin im weiteren Verlauf (Abb. 3 ) und konnte einen Tag nach Aufnahme in die Intensivstation extubiert und auf eine Intermediate-Care-Station verlegt werden. Nach dreiwöchiger Hospitalisation wurde die Patientin unter immunsuppressiver Therapie mit Steroiden und Ciclosporin A nach Hause entlassen. Beim Ausschleichen der Kortikosteroide erlitt sie im ersten halben Jahr drei Rezidive der Erkrankung, die jeweils mit einer Erhöhung der Steroiddosis rasch aufgefangen werden konnten. Ein Jahr nach der Hospitalisation kehrte die junge Asiatin für eine längere Zeit in ihre Heimat zurück. Die Behandlung mit Ciclosporin A führte sie dort weiter. Ende November 2007 erlitt sie erneut Fieberschübe. Gemäss Angaben ihres Mannes fand sich keine infektiöse Ursache für das Fieber, so dass ein Rezidiv des HS postuliert werden muss. Trotz Hospitalisation und intensivmedizinischer Behandlung verstarb die Patientin.

Aufgrund des Alters der Patientin und der unauffälligen Familienanamnese muss von einem sekundären HS ausgegangen werden. Die Suche nach einer infektiösen, onkologischen oder autoimmunen Ursache des HS blieb ergebnislos. Aufgrund der klinischen Manifestation und der Befundkonstellation muss bei unserer Patientin ein adulter Morbus Still postuliert werden, allerdings ohne Gelenksmanifestationen.

Kommentar

Das Hämophagozytose-Syndrom (hämophagozytische Lymphohistiozytose, Makrophagenaktivierungssyndrom) manifestiert sich klinisch mit einem Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), typischerweise in Kombination mit Hämophagozytose, Hyperferritinämie, hohem Fieber, Gerinnungsstörung, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie [2]. Pathophysiologisch führt eine angeborene, oder wie in unserem Fall, eine erworbene defiziente zytotoxische Aktivität (NK-Zellen, zytotoxische T-Zellen) zu einer anhaltenden Aktivierung des Immunsystems. Dies führt einerseits zu einer unkontrollierten Aktivierung von Lymphozyten und Makrophagen, andererseits zum Anstieg verschiedener Zytokine [3, 4]. Diese Zytokinausschüttung prägt das klinische Bild mit Entzündungsreaktion und erhöhter Kapillarpermeabilität, die zu Flüssigkeitsverschiebung ins extravasale Kompartiment führt. Bei unserer

Patientin verursachte die erhöhte pulmonale Kapillarpermeabilität ein schweres Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), was bei einer hypoxischen, pulmonalen Vasokonstriktion zu einer akuten Rechts-Herz-Dysfunktion führte. Multiorganversagen aufgrund von erhöhter Kapillarpermeabilität wurde bis anhin nur bei pädiatrischen Patienten mit HS beschrieben [5]. Unser Fall zeigt die Komplikationen einer erhöhten Kapillarpermeabilität bei einer erwachsenen

Patientin unter bereits installierter immunsuppressiver Therapie. Wir wollen mit unserer Fallbeschreibung auf die Bedeutung einer engmaschigen Überwachung von Patienten mit einem neu diagnostizierten HS hinweisen, zumal sich eine Verschlechterung sehr akut entwickeln kann. Des Weiteren wollen wir das Hämophagozytose-Syndrom als seltene, aber wichtige Differentialdiagnose bei unklarem Fieber oder SIRS in Erinnerung rufen.

Literatur

- 1 Henter JJ, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50(2):157–74.
- 2 Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Nefel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(21-22):299–314.
- 3 Henter JJ, Elinder G, Soder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1991;78(11):2918–22.
- 4 Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev*. 2004;3(2):69–75.
- 5 Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T. Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: Unrecognized cause of multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2000;1(1):51–4.

Korrespondenz:

Dr. med. Stefan Lötscher
Klinik für Anästhesiologie
Inselspital
CH-3010 Bern
stefan.loetscher@insel.ch