

# Hämophagozytose-Syndrom als Erstmanifestation eines Lupus erythematodes

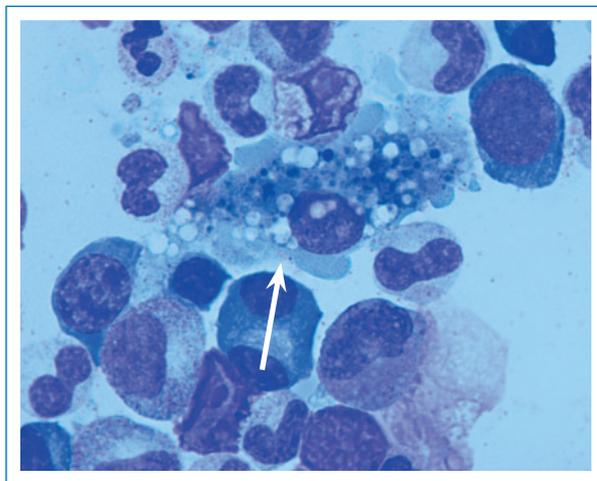
Bodil-Hege Straume<sup>a</sup>, Claus Hoess<sup>a</sup>, Adrian Forster<sup>b</sup>, Martin Krause<sup>a</sup>, Rudolf Benz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen, <sup>b</sup> Klinik St. Katharinental, Diessenhofen

## Fallbeschreibung

Ein 50-jähriger Patient wurde von seinem Hausarzt zur Abklärung einer zunehmenden Müdigkeit und mit Verdacht auf Pneumonie zugewiesen. Vor ca. 1 Woche waren plötzliche inspiratorische Thoraxbeschwerden rechts aufgetreten. Beim Blutdruckmessen waren ein Puls von 115/min und tiefe Blutdruckwerte um 95/55 mm Hg aufgefallen. Seit drei Tagen bestand eine progrediente Beinschwellung beidseits.

Auf der Notfallstation präsentierte sich ein febriler Patient mit 38,3 °C in leicht reduziertem AZ. Die LK-Stationen waren frei. Es lagen ausgeprägte Unterschenkelödeme vor, und links basal fand sich gedämpfter Klopfeschall. Wegen Verdacht auf Lungenembolien bei vorliegender Dyspnoe und deutlich erhöhten D-Dimeren wurde ein CT-Thorax durchgeführt, welches keine Lungenembolien, aber multiple vergrößerte mediastinale und retroperitoneale Lymphknoten sowie kleine Pleura- und Perikardergüsse zeigte. Neben einer hypochromen, mikrozytären und hyporegenerativen Anämie fand sich ein CRP von 235 mg/l. Das Ferritin war mit 3265 µg/l massiv erhöht und liess an eine Makrophagenaktivierung denken. Es erfolgte eine Knochenmarkpunktion, die die Makrophagenaktivierung mit Hämophagozytose bestätigte (Abb. 1 ). Hinweise für ein zugrundeliegendes Lymphom fanden sich aber weder morphologisch, flowzytometrisch noch molekulargenetisch (IgH oder T-Lympho-



**Abbildung 1**

Makrophage mit Erythrophagie (Pfeil). Insgesamt sind drei Erythrozyten erkennbar, die phagozytiert werden. Daneben zeigen sich im Zytoplasma des Makrophagen lipidhaltige Vakuolen (hell) und dunkle Granula, die mehrheitlich lysosomalen Strukturen entsprechen (enthalten Abbauprodukte wie Proteine, Eisen u.a. der phagozytierten Zellen).

zytenrezeptor-Rearrangement). Die Suche nach Infekten blieb unergiebig. Mikrobiologische Untersuchungen und Kulturen wie auch Serologien für HIV, HSV, EBV, CMV und Treponema pallidum liessen keinen akuten Infekt erkennen. In der Urinuntersuchung lag eine Proteinurie von 2,86 g/24 h vor. Diese war in Zusammenhang mit den peripheren Ödemen und einer Hypalbuminämie von 19 g/l zu setzen. Im Urinsediment lag eine Mikrohämaturie ohne deformierte Erythrozyten vor.

Bei Polyserositis, Lymphadenopathie und Proteinurie ohne erkennbaren Infekt war damit eine autoimmune, entzündliche Erkrankungsgenese wahrscheinlich. Ein positiver ANA- und Anti-ds-DNS-Titer von >400 U/ml führte schliesslich zur Diagnose eines systemischen Lupus erythematodes (SLE) mit Hämophagozytose-Syndrom. Von den ACR-Kriterien waren >4/10 erfüllt.

## Diskussion

Die Begriffe Hämophagozytose-Syndrom (HS) und Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) werden oft synonym verwendet. Das HS ist eine Makrophagenaktivierung, bei der die zirkulierenden Makrophagen insbesondere Erythrozyten phagozytieren [1]. Es zeigt sich primär durch Entzündungszeichen im Blut, Zytopenien unterschiedlichen Ausmasses und Organfunktionsstörungen je nach Ort der Aktivität der Makrophagen. Bei unserem Patienten lag aufgrund der frühen Diagnosestellung noch keine Panzytopenie, sondern lediglich eine Anämie vor. Richtungsweisend ist fast immer ein massiv erhöhtes Ferritin. Das HS per se kann sowohl primär als auch sekundär auftreten (Tab. 1  [1]. Bei der primären familiären oder sporadischen Form sind meistens genetische Mutationen für die Erkrankung verantwortlich [2]. Bei der sekundären Form kann man eine Assoziation mit Infektionen, Neoplasien oder – wie in unserem Fall – mit autoimmunen Erkrankungen finden. Das HS im Rahmen eines akuten systemischen Lupus erythematodes ist eine Seltenheit [3]. In der Assoziation mit rheumatischen Erkrankungen wird weniger vom HS gesprochen als vielmehr von MAS. In der Literatur findet sich dazu keine systematische Untersuchung, jedoch eine umfassende Zusammenstellung der Einzelfälle [3, 5]. Der erste Fall wurde 1991 durch Wong et al. beschrieben. Beim MAS mit SLE wird wie in unserem Fall eine kardiale Mitbeteiligung beschrieben [3]. Für das MAS bestehen Definitionskriterien, deren Werte aber unterschiedlich zugänglich sind und je nach Ausprägung der Aktivierung nicht immer vollständig vorhanden sein müssen [2]. Wichtig ist, bei unklaren entzündlichen Zu-

**Tabelle 1. Einteilung der Hämophagozytose-Syndrome [2].**

<b>Primär</b>	Familiär, autosomal rezessiv oder X-chromosomal (hämophagozytotische Lymphohistiozytose [HLH])	In 80% im ersten Altersjahr manifest
<b>Sekundär</b>	Infektionen, Malignome, rheumatische Erkrankungen (Hämophagozytose-Syndrom [HS] oder Makrophagenaktivierungs-Syndrom [MAS])	Im Kindes- und Erwachsenenalter

ständen an diese Differentialdiagnose zu denken und mittels einer Ferritinbestimmung weiter abzuklären, damit die Diagnose gestellt und eine Behandlung früh eingeleitet werden können.

Die Pathogenese der Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt Hinweise für eine zu niedrige Perforin-Genexpression bei Patienten mit MAS und daraus entstehender chronischer proinflammatorischer Antwort [2]. Es handelt sich um eine NK-(natürliche Killer-)Zell- und CD8-T-Lymphozyten-Ineffizienz in der Immunantwort und somit resultierender prolongierter Aktivierung von Lymphozyten und Makrophagen. Es resultiert eine Zytokinüberproduktion, die zur vermehrten Aktivierung der Makrophagen führt und damit auch zur Hämophagozytose. Das Auftreten eines MAS im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung wird pathophysiologisch verschieden erklärt. Eine Theorie sagt, dass es sich bei SLE-Patienten um einen immunkomplexmedierten Mechanismus oder einen Autoantikörper-medierten Prozess handeln könnte [4]. Von anderen Autoren wird darauf hingewiesen, dass ein MAS auch während der Therapie des SLE auftreten kann. Hier wird vermutet, dass durch die Immunsuppression latente virale Infekte reaktiviert werden können, die ihrerseits ein MAS auslösen. Als therapeutische Massnahme in dieser Situation werden darum bei bereits immunsupprimierten Patienten die Reduktion dieser Therapie und wenn möglich eine allfällige antiinfektiöse Behandlung empfohlen [5]. Wegen der Seltenheit der Erkrankung gibt es keinen Therapiestandard für das MAS bei SLE. Da das MAS aber eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation des SLE

darstellt, steht dessen Behandlung zu Beginn im Vordergrund. In den meisten Publikationen wird bei Erstmanifestation des SLE durch ein MAS eine hochdosierte pulsatile Steroidgabe über drei bis fünf Tage empfohlen (Methylprednisolon 500 mg/d über fünf Tage oder 1000 mg/d bis 30 mg/kg/d über drei Tage). Danach kann mit Prednisolon 1 mg/kgKG/d weitergefahren werden, und die Steroide können je nach Krankheitsaktivität weiter reduziert werden. Weitere Optionen wie die Gabe von Ciclosporin A, Cyclophosphamid, intravenösem Immunglobulin, Etoposid und anderem sind selten angewendete Therapien (Tab. 2 ☺). Da die Therapie des SLE zum Teil mit ähnlichen Substanzen durchgeführt wird, wird durch die initiale Behandlung des MAS auch dessen Aktivität gebremst. Bei den in der Literatur beschriebenen Fällen kam es meist zu einer guten Kontrolle des MAS. Der SLE kann aber immer wieder Krankheitsaktivität zeigen [3]. Über die Langzeitprognose von mit SLE assoziiertem MAS sind keine umfassenden Daten bekannt. Da nach der initialen Behandlung des MAS meist nur noch der SLE klinisch manifest bleibt, scheint die Prognose vom Verlauf des SLE abhängig zu sein.

**Korrespondenz:**

Pract. med. Bodil-Hege Straume  
 Assistenzärztin  
 Klinik für Innere Medizin  
 Kantonsspital  
 CH-8596 Münsterlingen  
[bodil-hege.straume@stgag.ch](mailto:bodil-hege.straume@stgag.ch)

**Literatur**

- Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly.* 2005;135(21-22):299-314.
- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007;21(5):245-53.
- Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(3):169-82.
- Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but underdiagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit.* 2008;14(3):RA27-RA36.
- Qian J, Yang CD. Hemophagocytic syndrome as one of main manifestations in untreated systemic lupus erythematosus: two case reports and literature review. *Clin Rheumatol.* 2007;26(5):807-10.

**Tabelle 2. Therapieoptionen bei MAS und SLE im Vergleich, je nach Organbefall und Aktivität.**

Therapie/Medikament	MAS	SLE
Steroide	Initialbehandlung systemisch	Initialbehandlung systemisch/topisch
Immunglobuline	Eher nicht wirksam bei Assoziation mit Malignomen	Kleinere Serien beschrieben
Antimalarika	Eine pädiatrische Serie	Basistherapeutikum
Methotrexat	Nur in der Pädiatrie im Rahmen einer Polychemotherapie	V.a. bei erosiver Arthritis als primäre Therapie
Azathioprin		Nach hochdosierten Steroiden oder nach Cyclophosphamid
Mycophenolat-Mofetil		Primär oder remissionserhaltend nach Cyclophosphamid
Etoposid	V.a. bei EBV-assoziierten Fällen	
Ciclosporin A	Oft in Kombination mit Etoposid	
Cyclophosphamid	Bei therapierefraktären Fällen i.R. von Polychemotherapie	Schwerer Befall (ZNS, schwere Lupusnephritis, fortgeschrittene Vaskulitis)
Rituximab, TNFα-Antagonisten, Plasmapherese	Varia/experimentell beschrieben	Varia/experimentell beschrieben