

Eine ungewöhnliche Ursache für eine Synkope

Ole H. Gebbensleben, Verena A. Briner
 Departement Medizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Fallbericht

Eine 67-jährige Patientin wurde aufgrund einer Synkope notfallmässig hospitalisiert. Eine erstmalige Synkope unklarer Ätiologie hatte drei Jahre früher zu einer Schädelbasis- und Schenkelhalsfraktur geführt. Eine neurologische und kardiologische Abklärung hatte damals keine Erklärung ergeben. In der jetzigen klinischen Untersuchung fielen ein generalisiertes Ödem und braun-rotes makulopapulöses, stammbetontes Exanthem auf (Abb. 1). Anamnestisch war letzteres seit dem jungen Erwachsenenalter bekannt und in wechselnder Intensität vorhanden. Neurologisch war die Patientin unauffällig. Das Eintritts-EKG zeigte einen Sinusrhythmus ohne Pathologie, ebenso das 24-h-EKG. Blutbild, INR, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte im Blut waren normal. Die Computertomographie des Schädels war bland. Im Schellongtest bei Eintritt traten Schwindel, danach Schwitzen und

ein Präkollaps bei einem massiven Blutdruckabfall auf (Abb. 2A).

Im Zusammenhang mit den erwähnten Veränderungen der Haut wurde differentialdiagnostisch an eine systemische Mastozytose mit *Urticaria pigmentosa* gedacht. Die deutlich erhöhte Serumtryptase (151 µg/l, Norm <11,4 µg/l) erhärtete den Verdacht. In der Knochenmark-Biopsie zeigte sich eine deutliche Mastzellvermehrung (15%). Hinweise für einen myeloproliferativen Prozess ergaben sich nicht. Das periphere Blutbild war normal, insbesondere gab es keine Eosinophilie und keine Anämie.

Es wurde eine Therapie mit Ranitidin (H2-Rezeptorenantagonist) und Cetirizin (H1-Antagonist) begonnen. Der Schellongtest wurde am vierten Hospitalisationstag wiederholt und fiel normal aus (Abb. 2B). Auch die Serumtryptase war regredient (84 µg/l). Die Patientin wirkte bereits wenige Stunden nach Eintritt kaum mehr «aufgedunsen». Während des weiteren Spitalaufenthaltes war sie symptomfrei. Wir haben die systemische Mastozytose als Ursache der initialen Hypotonie und vorgängigen Synkope angesehen. Sie ist mit grosser Wahrscheinlichkeit auch für jene drei Jahre vorher verantwortlich.

Diskussion

Charakteristisch für die Mastozytose ist die Infiltration von Organen oder Geweben durch Mastzellen. Verschiedene Spielformen sind bekannt. Im Kindesalter beschränkt sich die Mastozytose meist auf die Haut und zeigt bis zur Pubertät eine spontane Regredienz. Im Erwachsenenalter unterscheidet man verschiedene Formen mit unterschiedlicher Prognose (Tab. 1).

Die Pathogenese der Mastozytose beruht in den weitaus meisten Fällen auf einer Mutation des c-KIT-Protoonkogens (ASP ist ersetzt durch VAL am Codon 816), einer transmembranen Rezeptor-Tyrosinkinase aus der Familie der Plättchen-Wachstumsfaktoren PDGF- (*platelet derived growth factor*) und MCSF-1 (*monocyte colony stimulating factor-1*) auf Stammzellen im Knochenmark. Diese resultiert in vermehrtem Wachstum, Differenzierung und Aktivierung der Mastzellen. Eine Vielzahl von Mediatoren werden in den Granula der Mastzellen gespeichert, z.B. Histamin, Heparin, Serotonin, Zytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren, Endopeptidasen, Prostaglandine, Endotheline usw. Die Mastozytose kann sich je nach Zahl der Mastzellen und deren Ablagerungsort, genetischen Faktoren sowie erworbenen somatischen Mutationen präsentieren. Die Einteilung der Mastozytose berücksichtigt sowohl das klinische Krankheitsbild als auch die Prognose (Tab. 1 und 2). Bis zu 90% der Erwachsenen haben kutane Symptome wie Pruritus, Urtikaria und Dermographismus. Die rein kutane Form hat die beste Prognose.



Abbildung 1

4. Hospitalisationstag: persistierendes Exanthem, kein Ödem, keine Beschwerden (das schriftliche Einverständnis der Patientin zur Publikation liegt vor).

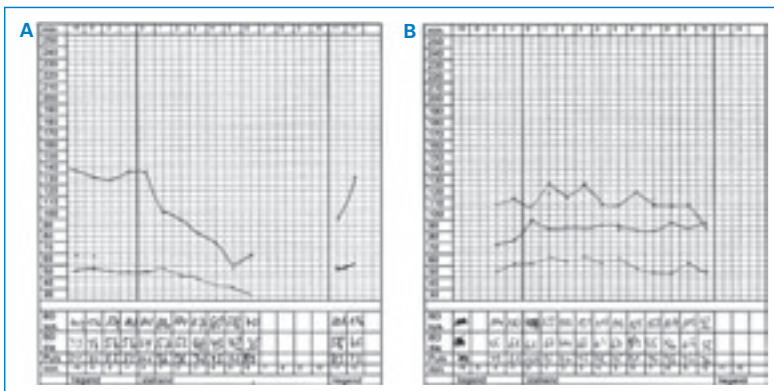


Abbildung 2

Schellongtest.

A Bei Eintritt: Blutdruckabfall, Schwindel, Schwanken, Schwitzen, Präkollaps.

B Am 4. Tag: symptomfreies Aufstehen.

Die systemische Mastozytose ist viel seltener. Mehrheitlich ist gleichzeitig auch eine Hautmanifestation zu beobachten. Nur die indolente systemische Mastozytose weist einen relativ günstigen Verlauf auf, nicht so die anderen systemischen Mastozytosen (Tab. 1). Die Symptome der systemischen Formen sind ein Flush, der bis 30 Minuten andauern und auch mit einem Kollaps verbunden sein kann. Weiter können Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Diarrhoe und Palpitationen vorkommen. Seltener treten eigentliche Synkopen oder anaphylaktische Reaktionen auf. Letztere können bedrohliche Ausmasse annehmen, beispielsweise im Rahmen von Insektenstichen. Differentialdiagnostisch ist bei anaphylaktischer Reaktion nach Insektenstich stets an die Mastozytose zu denken. Eine Osteoporose oder -sklerose kann auch einmal das erste klinische Symptom einer systemischen Mastozytose darstellen [1].

Klinisch präsentierte sich unsere Patientin unter dem Bild der Urticaria pigmentosa mit einer Synkope, passager

Tabelle 1. Klinische Klassifikation der Mastozytose (WHO 2001).

Kutane Mastozytose	
	– Urticaria pigmentosa
	– Diffuse kutane Mastozytose
	– Makulo-papuläre kutane Mastozytose
	– Solitäres Mastozytom der Haut (noduläre Form)
Systemische Mastozytose mit oder ohne Hautbeteiligung	
Ernste Prognose	I Indolente systemische Mastozytose
	II Systemische Mastozytose, assoziiert mit hämatologischen Erkrankungen z.B. myelodysplastischen und myeloproliferativen Syndromen, akute myeloische Leukämie (AML), myelodysplastisches Syndrom (MDS), chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
	III Aggressive systemische Mastozytose
	IV Mastzellleukämie Mastzellsarkom Extrakutanen Mastozytom

Tabelle 2. Symptome der systemischen Mastozytose.

Allgemeinsymptome
Gewichtsverlust, Schweissausbrüche, Fieber, Schwindel, Kopfschmerzen, Alkoholunverträglichkeit
Haut
Dermographismus, Pruritus, Urtikaria, makulo-papulöses Exanthem, Mastozytom, Flush, Kapillarenleck und Ödem
Magen-Darm-Trakt
Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Ulzera, Malabsorption
Herz-Kreislauf
Schwindel, Palpitationen, Orthostase, Synkope, Schock
Respirationstrakt
Dyspnoe, Asthma
Blutbild
Anämie, Leukopenie oder -zytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie
Knochen
Osteoporose, Osteosklerose

schweren Orthostase und generalisierten Ödembildung. Bei klinischer Beschwerdefreiheit, aber noch erhöhtem Tryptasewert zeigte sich keine Quaddelbildung oder Urtikaria nach Reiben der Haut (Darier-Zeichen). Über eine Hautbiopsie liegen keine Befunde vor. Die Biopsie eines betroffenen Hautareals – oder bei der systemischen Form des Knochenmarks – sind für die Diagnose am hilfreichsten. Das Knochenmark kann normo- bis hyperzellulär sein. Infiltrate sind fokal und häufig vergesellschaftet mit einer Eosinophilie. Die Zahl der Mastzellen ist vermehrt, und sie exprimieren Tryptase. Von einer Mastzelleukämie spricht man bei mehr als 20% atypischen Mastzellen im Punktat. Die Infiltration von Organen durch Mastzellen kann zu einer Volumenzunahme, z.B. in Form einer Lymphadenopathie und/oder Hepatosplenomegalie führen. Letztere führt oft zum Hypersplenismus. Eine erhöhte Serumtryptase ist für eine systemische Mastozytose sehr suggestiv, wenn auch nicht beweisend. Diese einfache Bestimmung hat die früheren Analysen von Histaminmetaboliten im 24-h-Urin weitgehend verdrängt. Anhand von 40 Patienten wurde versucht, prädiktive Faktoren für einen ernsten Verlauf der Mastozytose herauszuarbeiten [2]. Prognostisch ungünstig scheinen ein grosser Anteil an Mastzellen und Eosinophilen im Knochenmark und die Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum zu sein. Die Mastzell-Degranulation führt zur Freisetzung von Mediatoren mit entsprechenden klinischen Folgen (Tab. 2). Als Trigger sind bekannt: IgE und spezifisches Antigen, Insektenstiche, physikalische Reize (Massagen), Temperaturrechsel, Neuropeptide, Bakterienbestandteile, Medikamente (z.B. Opiate, Muskelrelaxantien), Kontrastmittel. Der physiologische Stress einer Operation und einige Narkotika und Analgetika können ebenfalls die Freisetzung von Mediatoren mit entsprechenden systemischen Folgen provozieren. Nicht selten lässt sich allerdings kein auslösender Faktor eruieren. Vor Anästhesien oder Kontrastmittelgabe empfiehlt sich die Gabe von Glukokortikoiden und Antihistaminika, um schwere Nebenwirkungen zu verhindern.

Die Therapie der Mastozytose zielt darauf, die Symptome zu lindern. Sie ändert nichts am Krankheitsverlauf! In erster Linie werden Antihistaminika verabreicht. Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonate wirken sich günstig bei Knochenbeteiligung aus. Die aggressiven Formen sprechen teilweise auf Interferon-alfa an. Eine Subpopulation profitiert wahrscheinlich von Imatinib. Bei der Mastzellleukämie ist die Remission trotz Chemotherapie nur partiell und meistens nur von kurzer Dauer. Bei Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese ist ein Notfallset, bestehend aus Adrenalin (Fertigspritze EpiPen®), Glukokortikoiden und Antihistaminika, abzugeben, zusammen mit entsprechenden Instruktionen.

Korrespondenz:

Prof. Verena Briner
Leiterin Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
verena.briner@ksl.ch

Literatur

- 1 Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008;112:946–56.
- 2 Pardananani A, Baek J-Y, Li C-Y, Butterfield JH, Tefferi A. Systemic mast cell disease without associated hematologic disorder: a combined retrospective and prospective study. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1169–75.