

Ein medizinischer Notfall

Trägerische Kopfschmerzen

Dr. med. Agni Markopoulou^a, Dr. med. Francesco Grandoni^b, Prof. Dr. med. Gérard Waeber^a,
Prof. Dr. med. Lorenzo Alberio^b, Dr. med. Mathilde Gavillet^b, Dr. med. Vanessa Kraege^a

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^a Service de Médecine Interne, ^b Service et Laboratoire central d'Hématologie

Fallbeschreibung

Ein seit einem Jahr wegen unbehandelter HIV-Erkrankung bekannter, 40-jähriger Kameruner wird aufgrund von Kopfschmerzen, die auf eine hypertensive Krise zurückgeführt werden, in der Notaufnahme vorgestellt. Infolgedessen wird eine antihypertensive Behandlung ohne vorherige paraklinische Untersuchungen angeordnet. Da die Kopfschmerzen nach einer Woche noch immer bestehen, erfolgt eine zweite Konsultation. Bei dieser wird eine hypertensive Krise mit Blutdruckwerten von 190/125 mm Hg und Bewusstseinsveränderung, jedoch ohne Status febrilis, festgestellt. Eine Computertomographie (CT) des Schädels weist Anzeichen einer schweren intrakraniellen Hypertension mit Hirnödemen sowie eine diffuse Hypodensität der weissen Hirnsubstanz auf. Die Laboruntersuchungen ergeben eine normozytäre (92 fl, Norm: 81–99), normochrome (328 g/l, Norm: 310–360) Anämie von 102 g/l (Norm: 133–177), eine Thrombozytopenie von 14 G/l (Norm: 150–



Agni Markopoulou

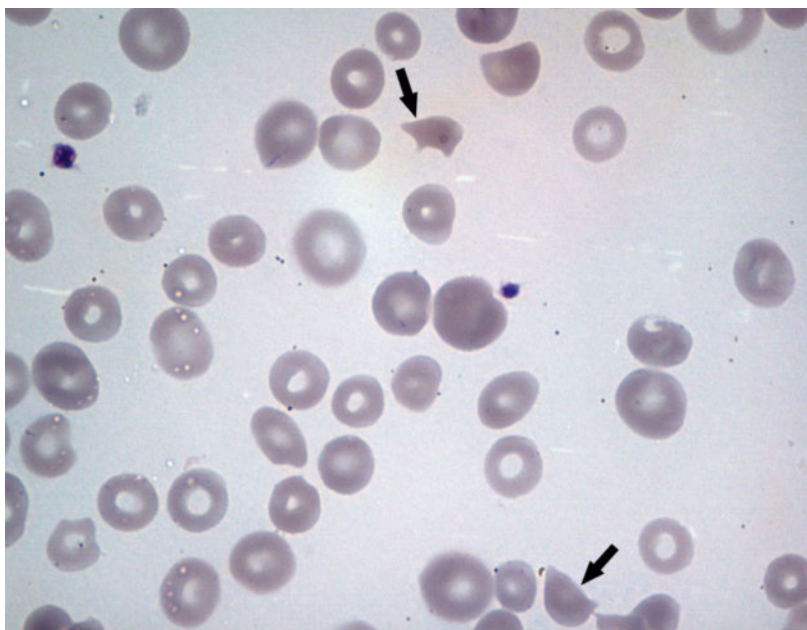


Abbildung 1: Mikrofotografie des peripheren Blutausstrichs des Patienten mit Nachweis zahlreicher Schistozyten (Pfeile).

350), einen CD4+-Lymphozytenwert von 41 Zellen/mm³ (Norm: 490–1640), eine HIV-Viruslast von 1,3 x 10⁵ Viruskopien/ml, eine Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert von 340 µmol/l (Norm: 62–106) und leicht veränderte Leberwerte: ASAT 90 U/l (Norm: 14–50), ALAT 25 U/l (Norm: 11–60), AP 100 U/l (Norm: 36–108), GGT 104 U/l (Norm: 10–71).

Frage 1: Welche der folgenden Untersuchungen gehört nicht zur Erstuntersuchung?

- Blutausstrich
- Blutgerinnungstest: Prothrombinzeit (PZ), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen, D-Dimere
- Hämolysetest: Lactatdehydrogenase (LDH), Haptoglobin, Bilirubin, Retikulozyten
- Erweiterte Labortests auf Infektionen: Blutuntersuchungen auf Syphilis und Hepatitis B und C, Elispot-TB («enzym-linked immunospot assay» auf Tuberkulose), Schnelltests auf Malaria und Dengue-Fieber
- Lumbalpunktion

Die Anzeichen für eine intrakranielle Hypertension stellen aufgrund des Risikos einer Einklemmung des Gehirns aktuell eine Kontraindikation für die Durchführung einer Lumbalpunktion dar. Zur Bestätigung einer echten Thrombozytopenie wird ein Blutausstrich durchgeführt (Abb. 1) [1]. Dieser weist Schistozyten auf, was auf eine mikroangiopathische Erythrozytenzerstörung («microangiopathic hemolytic anemia» oder mikroangiopathische hämolytische Anämie, MAHA) hindeutet. Demzufolge ist ein Hämolysetest angezeigt, der Folgendes ergibt: LDH 678 U/l (Norm: 135–225), Haptoglobin <0,10 g/l (Norm: 0,3–2), Gesamtbilirubin 27 µmol/l (Norm: 0–21), Retikulozyten 91 G/l (Norm: 20–120). Der direkte Antiglobulintest (alte Bezeichnung: Coombs-test) ist negativ. Wir gehen von einer nicht immunbedingten hämolytischen Anämie aus. Ein unauffälliger Blutgerinnungstest spricht gegen eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC). In Anbetracht der Gesamtsituation werden zusätzliche mikrobiologische Tests durchgeführt [1]: Labortests auf Hepatitis und Syphilis, Elispot-TB, Schnelltests auf Malaria und Dengue-Fieber und eine Stuhluntersuchung auf Parasiten und Shigatoxine. Alle sind negativ. (Abb. 2).

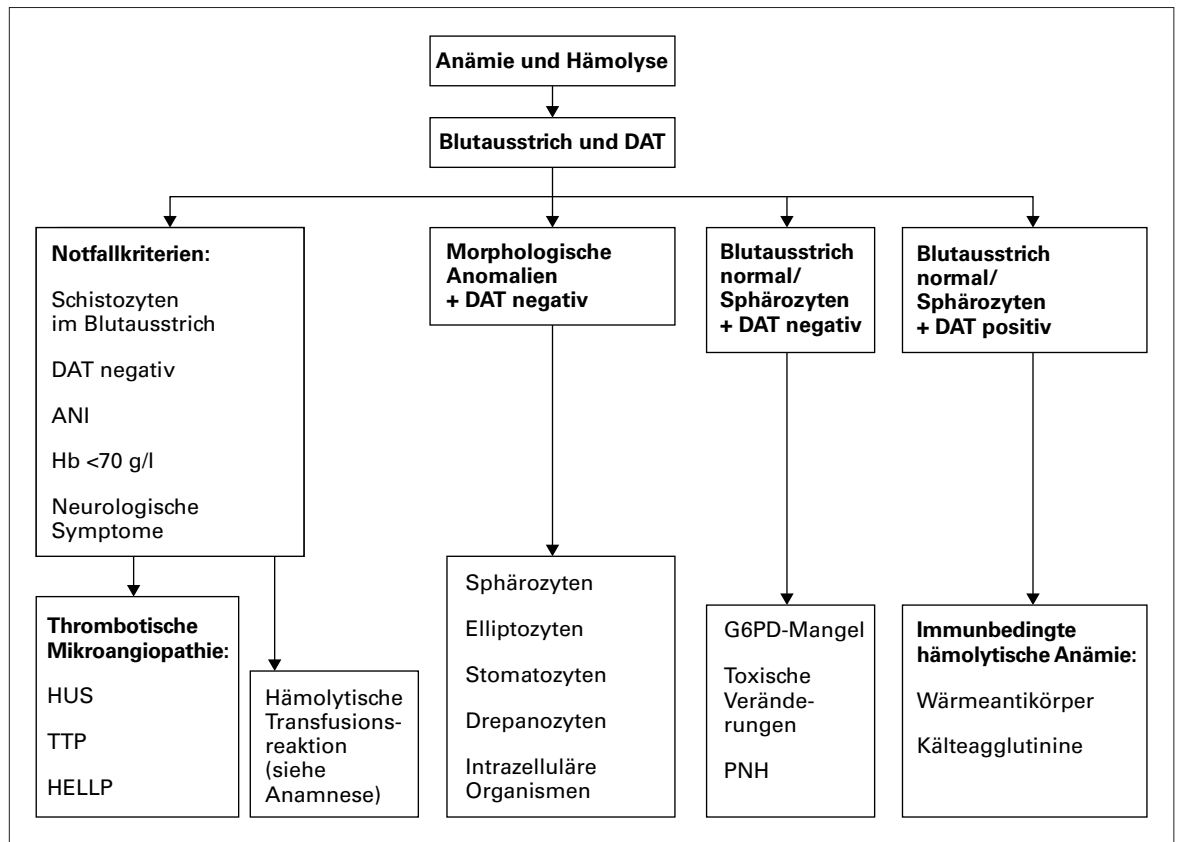


Abbildung 2: Algorithmus der hämolytischen Anämie (angepasst nach [6, 7]).

Abkürzungen: DAT = «direct antiglobulin test», ANI = akute Niereninsuffizienz, Hb = Hämoglobin, HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom, TTP = thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, HELLP = «hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet levels», G6PD = Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, PNH = Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Frage 2: Welche der folgenden Untersuchungen ist keine Ergänzung Ihres ursprünglichen diagnostischen Vorgehens?

- Eine Ultraschalluntersuchung der Harnwege
- Eine Nierenbiopsie
- Eine Untersuchung des Augenhintergrundes
- Eine Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität und ggf. die Suche nach einem ADAMTS13-Inhibitor
- Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels

Bei jeder neu nachgewiesenen Niereninsuffizienz ist die Durchführung eines Ultraschalls der Harnwege erforderlich, um eine postrenale Komponente auszuschliessen und eventuelle Läsionen der Nieren oder Nierengefässe zu erkennen. Die Untersuchung zeigt eine Nierenbeckenkelch- und Harnleitererweiterung rechts mit einer Ausdünnung der Nierenrinde, was auf eine chronische Refluxerkrankung hinweist. Mit einer Nierenbiopsie könnten intravaskuläre thrombotische Ablagerungen festgestellt werden [2]. Dies wird in der aktuellen Situation jedoch, insbesondere aufgrund der schweren Thrombozytopenie, als zu riskant beurteilt. Die Thrombozytopenie, die arterielle Hypertonie, die unbehandelte HIV-Infektion und die intrakranielle

Hypertonie geben Anlass für eine Untersuchung des Augenhintergrundes. Diese zeigt eine hypertensive Retinopathie im Stadium I, Blutungen und Mikroangiopathien, die mit der HIV-Infektion oder der kürzlich festgestellten intrakraniellen Hypertonie vereinbar sind. Der Augenhintergrund zeigt keine Anzeichen einer opportunistischen Infektion.

Um die Ursache der mikroangiopathischen hämolytischen Anämie und der Thrombozytopenie zu präzisieren, wird die ADAMTS13-Aktivität bestimmt: Da dieser Wert >60% (Norm: >50%) beträgt, kann eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) zuverlässig ausgeschlossen werden [1]. Die Suche nach einem ADAMTS13-Inhibitor ist nur bei einer Aktivität von unter 20% sinnvoll.

Eine Schädel-MRT ist erforderlich, um die computer-tomographisch beschriebenen Läsionen genauer darzustellen und ihre Entwicklung zu beurteilen. Sie zeigt zahlreiche Anomalien, hauptsächlich im Bereich der Basalganglien und der frontalen weissen Hirnsubstanz, ohne typische Anzeichen einer HIV-Enzephalopathie. Nichtsdestotrotz sind winzige kontrastmittelaufnehmende Herde sichtbar, die auf eine Infektion hinweisen.

Da bei dieser Untersuchung nach mehreren Tagen Hospitalisation keine Anzeichen für eine intrakranielle Hypertension mehr vorhanden sind, kann nun eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.

Frage 3: Welche Untersuchung erscheint Ihnen während der Lumbalpunktion am wenigsten sinnvoll?

- a) Die Messung des Eröffnungsdrucks
- b) Die Immunfixation von Proteinen
- c) Die Anlage einer Blutkultur zur Suche nach einer Kryptokokkose
- d) Eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auf das *Herpes-simplex-Virus* (HSV)
- e) Eine *M. tuberculosis* Komplex-spezifische PCR

Die Immunfixation von Proteinen ist die am wenigsten sinnvolle Untersuchung, da keine Anhaltspunkte für ein multiples Myelom vorliegen, das im Zweifelsfall zunächst im Blutserum gesucht werden sollte. Überdies würde der stark entzündliche Zustand (unbehandelte HIV-Infektion, MAHA) mit Sicherheit eine polyklonale Vermehrung der Immunglobuline bewirken.

Der Eröffnungsdruck muss bei jeder im Liegen durchgeführten Lumbalpunktion gemessen werden. Bei einem immunsupprimierten Patienten ist die Suche nach Infektionen mit opportunistischen Keimen wie etwa einer Kryptokokkose, Toxoplasmose oder Tuberkulose erforderlich. Häufige Keime, wie das HSV, die auch das zentrale Nervensystem gesunder Wirtsorganismen befallen, sind ebenfalls zu testen.

Frage 4: Welche Diagnose ist am wahrscheinlichsten?

- a) Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- b) Typisches hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- c) TTP und atypisches HUS
- d) Kryoglobulinämie
- e) Kollagenose

Der Patient weist eine mikroangiopathische hämolytische Anämie, kombiniert mit Thrombozytopenie und Organversagen, im CDC-Stadium 3 (AIDS) einer unbehandelten HIV-Infektion auf [3].

Wahrscheinlich handelt es sich um eine TPP und ein atypisches HUS oder eine Mikroangiopathie infolge der HIV-Infektion. Aufgrund der normalen ADAMTS13-Aktivität kann die Diagnose einer TTP nicht bestätigt werden. Das Nichtvorhandensein von Durchfällen und Shigatoxinen spricht gegen ein typisches HUS. Kryoglobulinämie und Kollagenose sind mögliche Differentialdiagnosen, jedoch eher unwahrscheinlich.

Die Tests auf Autoimmunerkrankungen (antinukleärer Faktor, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) sind, ebenso wie die Suche nach malignen Prozessen mittels Abdomen-CT, negativ. Begleitende und opportunistische Infektionen wurden ausgeschlossen.

Frage 5: Welche Behandlung erscheint Ihnen am sinnvollsten?

- a) Eine Transfusion mit gefrorenem Frischplasma (GFP)
- b) Der Beginn einer antiviralen Therapie
- c) Eine Plasmapherese
- d) Eine Plasmapherese mit Kortikoid- und antiviraler Dreifachtherapie
- e) Eine immunsuppressive Behandlung mit Rituximab

Es wird eine sofortige antivirale Fünffachtherapie mit Dolutegravir, Lamivudin, Zidovudin, Darunavir und Ritonavir (HAART) begonnen. Parallel dazu wird nach Resistenzen gesucht [3]. Überdies müssen bei Patienten mit mikroangiopathischer hämolytischer Anämie schnellstmöglich tägliche Plasmapheresen, meist in Kombination mit Kortikoidgaben, begonnen werden, um irreversible Organschäden zu vermeiden, und zwar ohne die Untersuchungsergebnisse der ADAMTS13-Aktivität abzuwarten. Zwar gibt es diesbezüglich kaum klinische Studien, die Wirksamkeit dieser Behandlung bei TTP mit ADAMTS13-Mangel ist jedoch klar erwiesen. Bei anderen thrombotischen Mikroangiopathien sind die Resultate hingegen weniger eindeutig [4]. Bei unserem Patienten sprechen die Verbesserung der Thrombozytopenie und der Hämolyse sowie die normale ADAMTS13-Aktivität für das Absetzen der Plasmapherese. Die GFP-Transfusion stellt lediglich eine vorübergehende Massnahme dar, wenn der Beginn einer Plasmapherese nicht möglich ist. Bei einem atypischen HUS wäre eine immunsuppressive Behandlung wie Eculizumab (ein Komplement C5-Inhibitor) angezeigt. Rituximab (ein Anti-CD20-Antikörper) kann bei Nichtansprechen der First-Line-Therapie gegen TTP in Betracht gezogen werden [5], was bei diesem Patienten nicht notwendig war.

Diskussion

Die klinischen Anzeichen von TTP und atypischem HUS sind häufig uneindeutig. Bei 40–70% der Patienten, insbesondere solchen mit starkem ADAMTS13-Mangel, bestehen sie in neurologischen Manifestationen wie Kopfschmerzen oder leichter Verwirrung. Ein Status febrilis ist, ausser im Fall einer zugrundeliegenden Infektion, eher unüblich. Bei 9,5% der Patienten wird eine Herzbeteiligung in Form einer akuten Herzinsuffizienz diagnostiziert [1].

Die Diagnosestellung beruht hauptsächlich auf dem Nachweis einer mikroangiopathischen Anämie und einer Thrombozytopenie. Differentialdiagnostisch kommen unter anderem eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), ein katastrophisches Antiphospholipidsyndrom und eine maligne Hypertonie infrage [1].

Eine ausführliche Anamnese zur Suche nach Begleitinfektionen wie HIV und Hepatitis ist sehr wichtig. Die HIV-positiven Patienten, die eine thrombotische Mikroangiopathie entwickeln, weisen häufig geringere CD4+-Zellraten, eine höhere Viruslast, ein AIDS-Stadium und eine zugrundeliegende Hepatitis C-Infektion auf [3].

Die paraklinische Erstuntersuchung muss ein grosses Blutbild, einen Blutausschuss zur Suche nach Schistozysten, einen Hämolysetest, einen Blutgerinnungstest und die Suche nach Organschäden umfassen [1]. Zur Diagnostik einer thrombotischen Mikroangiopathie sind nur zwei Faktoren erforderlich: eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) und eine Thrombozytopenie ohne andere offensichtliche Ursache. In diesem Fall sollte unverzüglich eine Plasmapheresebehandlung erfolgen [4]. Gleichzeitig sollte die ADAMTS13-Aktivität (von Willebrand-Faktor spaltende Protease) bestimmt werden, um die genaue Ätiologie abzuklären. Ein starker ADAMTS13-Mangel (Aktivität von unter 10%) bestätigt die TTP-Diagnose. Eine ADAMTS13-Aktivität von 10–50% ist nicht spezifisch und kann bei entzündlichen Zuständen verschiedenster Ätiologien vorliegen. Eine normale ADAMTS13-Aktivität (>50%) spricht jedoch gegen eine TTP [1]. Die wichtigste Untersuchung zur Bestätigung einer thrombotischen Mikroangiopathie bleibt die Biopsie eines betroffenen Organs. Zwar handelt es sich dabei um einen invasiven Eingriff, jedoch kann nur dieser eindeutig Mikrothromben nachweisen [2].

Der Verdacht auf ein TTP-HUS ist ein medizinischer Notfall. Es sollte schnellstmöglich eine Plasmapherese begonnen werden. Diese wird täglich durchgeführt,

bis sich die Thrombozytopenie und Hämolyse laut Labornachweis verbessert haben, und bei normaler ADAMTS13-Aktivität beendet. GFP-Transfusionen werden ausschliesslich zur Notfallbehandlung eingesetzt, wenn kein Plasmapheresegerät verfügbar ist. Zudem ist von Beginn an eine parallele Kortikoidtherapie indiziert. Bei ungünstigem neurologischen Verlauf oder unzureichendem Ansprechen auf die First-Line-Therapie ist eine immunsuppressive Behandlung mit anderen Medikamenten als Kortikoiden in Betracht zu ziehen [5]. Obgleich Eculizumab eine Therapieoption bei atypischem HUS darstellt, ist seine Überlegenheit bei TTP nicht erwiesen und es fehlen kontrollierte Studien [5]. Überdies sind die hohen Kosten des Medikaments, die meist lange Behandlungsdauer und die Notwendigkeit einer Meningokokkenimpfung wichtige Punkte, die bedacht werden sollten.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Alberio L. My patient is thrombocytopenic! Is (s)he? Why? And what shall I do? A practical approach to thrombocytopenia. *Hämostaseologie*. 2013;33:83–94.
- 2 Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2011;118:1452.
- 3 Becker S, Fusco G, Fusco J, et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active retroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 5:267.
- 4 Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenia purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325:393.
- 5 Tsai E, Chapin J, Laurence JC, Tsai HM. Use of eculizumab in the treatment of a case of refractory, ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenia purpura: additional data and clinical follow-up. *Br J Haematol*. 2013;162:558–9.
- 6 Stanley L Schrier. Diagnosis of hemolytic anemia in the adult: Algorithm of «Evaluation of unexplained hemolytic anemia». <http://www.uptodate.com> (abgerufen am 25.07.2016).
- 7 Bertrand Godeau. Centre de Référence National de Prise en Charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte CHU Henri Mondor, Créteil. Diagnostic des anémies hémolytiques. <http://www.snfmi.org> (abgerufen am 25.07.2016).

Korrespondenz:
Dr méd. Agni Markopoulou
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Bugnon 21
CH-1011 Lausanne
agnimarkopoulou[at]
gmail.com

Richtige Antworten:

1. e), 2. e), 3. b), 4. b), 5. d)