

Seltene Multisystemerkrankung

Ein persistierendes Fieber

Dr. med. Julie Robert^a, Prof. Dr. med. Claudio Sartori^a, Dr. med. Francesco Grandoni^b, Dr. med. Henri Lu^aCentre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^aService de médecine interne; ^bService d'hématologie

Fallbeschreibung

Eine 40-jährige Patientin mit vorbekannter Fibromyalgie kommt aufgrund seit sieben Tagen bestehender Schmerzen im rechten Hypochondrium und intermittierendem Fieber mit Höchstwerten von 39,5 °C in die Notaufnahme. Abgesehen von Paracetamol und Tramadol als Reservemedikation nimmt sie keine Medikamente ein. Ihre letzte Reise (Portugal) fand sechs Monate vor ihrer Aufnahme statt. Die Patientin konsumiert weder Alkohol noch andere toxische Substanzen und hat geschützten Geschlechtsverkehr mit demselben Partner seit drei Jahren. Bei der klinischen Untersuchung weist sie eine Temperatur von 38,5 °C und eine Hepatosplenomegalie auf. Der Laborbefund ergibt folgende Werte: Leukozyten 15,6 G/l (N: 4–10), Hämoglobin 90 g/l (N: 117–157 g/l), Thrombozyten 87 G/l (N: 150–350), Aspartat-Aminotransferase (ASAT) 195 U/l (N: 9–32), Alanin-Aminotransferase (ALAT) 245 U/l (N: 9–36), Gamma-Glutamyltransferase (GGT) 415 U/l (N: 6–42), alkalische Phosphatase (ALP) 440 U/l (N: 36–120), Gesamtbilirubin 20 µmol/l (N: 0–21), C-reaktives Protein 110 mg/l (N: <7), Prothrombinzeit (PZ) 75% (N: 80–120), D-Dimere >35 200 ng/l (N: <500), Fibrinogen 1,2 g/l (N: 2–4), Ferritin 15745 µg/l (N: 10–160) sowie eine Transferrinsättigung (TfS) von 0,08 (N: <0,35). Der Blutausschrieb ist unauffällig.

Frage 1: Welche Zusatzuntersuchung ist in diesem Stadium nicht gerechtfertigt?

- Blutuntersuchungen auf Hepatitis A, B, C und E (HAV, HBV, HCV und HEV)
- Ein Fibrinmonomer-Test
- Eine Dopplersonographie der Leber
- Eine Knochenmarkbiopsie (KMB)
- Suche nach einer Mutation des HFE-Gens

Um eine Hepatitis auszuschließen, sind eine akute HAV-, HBV-, HCV- und HEV-Infektion, jedoch auch eine Infektion mit dem Epstein-Barr- (EBV), dem Herpes-simplex- (HSV), dem Varizella-Zoster- (VZV), dem Zytomegalie- (CMV) und dem humanen Immundefizienz-Virus (VIH) abzuklären.

Da Hämostasestörungen auf eine beginnende disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) hinweisen können, ist eine Bestimmung der Fibrinmonomere (Fibrinabbauprodukte) angezeigt, um eine entsprechende Diagnose zu bestätigen und eine Behandlung einzuleiten.



Julie Robert

Eine Dopplersonographie der Leber ist gerechtfertigt, um nach einer eventuellen Gallengangserweiterung, Anomalien des Leberparenchyms (Anzeichen einer Leberzirrhose, verdächtige Läsionen) oder einer Pfortaderthrombose zu suchen.

Bei einer Zytopenie mit starker Hyperferritinämie ist eine KMB doppelt gerechtfertigt: Einerseits kann auf diese Weise nach einer Hämatopathie gesucht und andererseits können Anzeichen für eine Hämophagozytose aufgrund eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) festgestellt werden. Obgleich eine Hämophagozytose den starken Verdacht auf ein MAS nahelegt, ist sie für die Erkrankung nicht pathognomisch und weitere Kriterien sind zur Diagnosestellung erforderlich [1].

Eine Mutation des HFE-Gens im homozygoten Zustand ist der diagnostische Nachweis bei Hämochromatose, einer Eisenspeicherkrankheit mit multisystemischen Auswirkungen, die durch eine Hyperferritinämie und eine Transferrinsättigung (TfS) >0,45 gekennzeichnet ist. In unserem Fall ist diese Diagnose aufgrund einer TfS im Normbereich unwahrscheinlich (keine Eisenüberladung), weshalb eine HFE-Genanalyse nicht gerechtfertigt ist.

Die oben genannten Untersuchungen zeigen folgende Resultate: Die Blutuntersuchungen auf HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, HSV, VZV und HIV sind negativ. Der CMV-Serologie zeigt hingegen positive IgM- und IgG-Werte mit einer CMV-Viruslast von 110 845 Viruskopien/ml im Blut. Das Ergebnis des Fibrinmonomer-Tests ist positiv. Die Dopplersonographie der Leber ist unauffällig, bei der KMB werden weder Hinweise auf ein Lymphom oder eine Leukämie, jedoch auf eine Hämophagozytose festgestellt.

Es wird eine CMV-Primoinfektion mit sekundärem MAS, verkompliziert durch eine DIC, vermutet.

Frage 2: Welcher der folgenden Aspekte ist kein Diagnosekriterium eines MAS?

- Eine Bi- oder Panzytopenie
- Eine Hypertriglyzeridämie
- Eine Organomegalie
- Eine Hypofibrinogenämie
- Eine Hämolyse mit positivem Coombs-Test

Eine Zytopenie, bei der eine oder mehrere Blutzelllinien betroffen sind, ist eines der diagnostischen Hauptkriterien und liegt in 80–100% der Fälle vor [1, 2].

Eine durch die Inhibition der Lipoproteinlipase verursachte Hypertriglyzeridämie infolge der Überproduktion des Tumornekrosefaktors (TNF) sowie Hämostasestörungen legen den Verdacht auf ein MAS nahe, sind jedoch nicht pathognomisch.

Eine fieberhafte Splenomegalie mit oder ohne Hepatomegalie ist ein quasi immer auftretendes klinisches Anzeichen.

Die Anämie ist üblicherweise hyporegenerativ mit erhöhten Hämolysewerten, jedoch negativem Coombs-Test (nicht immunvermittelt).

Die Diagnosestellung eines MAS ist schwierig und erfolgt häufig erst spät. Es gibt verschiedene Scores, die diese erleichtern können: den HScore (Tab. 1, linke Spalte), erstellt von Fardet et al. 2014, bei dem die MAS-Wahrscheinlichkeit bei einem HScore von <90 <1% und bei einem HScore von >250 >99% beträgt (Grenzwerte: 0 und 337) [3], sowie die HLH-2004-Kriterien (Tab. 1, rechte Spalte), ein Score, der 1994 an einer pädiatrischen Population validiert und 2004 überarbeitet wurde und häufig auf das MAS bei Erwachsenen übertragen wird [4]. Die diagnostische Performance des HScore gilt als besser als diejenige der HLH-2004-Kriterien (Sensitivität 93% und Spezifität 86% mit einem Cut-off von 169 [HScore] [3], Sensitivität 90% und Spezifität 73% [HLH-2004] [5]), dennoch werden letztere von der «Histiocyte Society» derzeit noch zur Definition der MAS-Diagnose empfohlen.

Bei unserer Patientin beträgt der Triglyzeridwert 3,5 mmol/l. Der HScore liegt bei 289, was einer 99,95%igen MAS-Wahrscheinlichkeit entspricht. Laut HLH-2004-Score sind sechs von acht Kriterien positiv (Wahrscheinlichkeit eines MAS ab fünf positiven Kriterien).

Frage 3: Welche Erkrankungen sind im Allgemeinen nicht mit einem MAS assoziiert?

- a) Bakterielle Infektionen
- b) Parasitäre Infektionen
- c) Autoimmunerkrankungen
- d) Hämatologische Erkrankungen
- e) Endokrinologische Erkrankungen (metabolisches Syndrom, Schilddrüsenfunktionsstörungen)

Obgleich sie mit einer Hyperferritinämie einhergehen können, sind endokrinologische Erkrankungen nicht mit einem MAS assoziiert.

Die Ursachen für ein MAS sind in Tabelle 2 aufgeführt. Bei unserer Patientin wurde die ätiologische Abklärung durch mikrobiologische Proben (Blutkulturen, Urinkultur, ELISpot-Assay auf Tuberkulose) sowie eine Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANA), des Rheumafaktors (RF) und der antizytoplasmatischen Antikörper der neutrophilen Granulozyten (ANCA) ergänzt. Alle Resultate waren negativ.

Ein Computertomogramm Thorax-Abdomen zeigt eine Hepatosplenomegalie ohne Anhaltspunkte für einen soliden Tumor.

Die Diagnose eines sekundären MAS infolge einer CMV-Primärinfektion wird gestellt.

Tabelle 1: Gegenüberstellung des HScore (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) und der HLH-2004-Kriterien [4]. Beim HLH-2004-Score müssen mindestens 5 von 8 Kriterien zutreffen, um die Diagnose zu stellen.

	HScore	HLH-2004-Kriterien
Vorbekannte Immunsuppression (HIV, immunsuppressive Behandlung)	Nein: 0 Punkte Ja: 18 Punkte	
Fieber	<38,4 °C: 0 Punkte 38,4–39,4 °C: 33 Punkte >39,4 °C: 49 Punkte	Vorhanden oder nicht
Organomegalie	Nein: 0 Punkte 1 Organ: 23 Punkte Hepato- und Splenomegalie: 38 Punkte	Splenomegalie ja oder nein
Zytopenie	Nein: 0 Punkte Bizytopenie: 24 Punkte Panzytopenie: 34 Punkte	Bi- oder Panzytopenie mit: – Hämoglobin <90 g/l – Polymorphkernigen Neutrophilen <1 × 10 ⁹ /l – Thrombozyten <100 × 10 ⁹ /l
Triglyzeride	<1,5 mmol/l: 0 Punkte 1,5–4 mmol/l: 44 Punkte >4 mmol/l: 64 Punkte	≥3 mmol/l oder
Fibrinogen	>2,5 g/l: 0 Punkte <2,5 g/l: 30 Punkte	≤1,5 g/l
Ferritin	<2000 ng/ml: 0 Punkte 2000–6000 ng/ml: 35 Punkte >6000 ng/ml: 50 Punkte	≥500 µg/l
ASAT	<30 IU/l: 0 Punkte >30 IU/l: 19 Punkte	
Lösliches CD25		≥2400 UI/ml
Aktivität der Natürlichen Killerzellen (NK)		Verringert oder nicht vorhanden
Hämophagozytoseanzeichen (Knochenmark, Leber, Milz, Adenopathie)	Nein: 0 Punkte Ja: 35 Punkte	Vorhanden oder nicht

Tabelle 2: Hauptursachen des sekundären Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) (nach [1]).

Infektionen (41%)	Virale Infektionen	EBV +++, CMV, HSV, VZV, Parvovirus B19, HAV, HBV, HCV, Adenovirus, HIV
	Bakterielle Infektionen	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , intrazelluläre Erreger (<i>Legionella</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Mycoplasma</i>), pyogene Bakterien
	Parasitäre Infektionen	<i>Leishmania</i> , <i>Toxoplasma</i>
	Pilzinfektionen	Histoplasmose, <i>Candida</i>
Onkohämatologische Erkrankungen (38%)		Lymphome und Leukämien
Autoimmunerkrankungen (10%)		Disseminierter Lupus erythematoses +++, Still-Syndrom des Erwachsenen, Vaskulitiden, rheumatoide Polyarthritiden, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Sonstige (7%)		Nach Transplantationen, Medikamente, Schwangerschaft oder nach der Entbindung
Idiopathisch (4%)		

Frage 4: Welcher der folgenden Aspekte ist kein Kriterium für eine schlechte Prognose bei einem MAS?

- a) Ein Alter von >50 Jahren
- b) Ein sekundäres MAS infolge einer EBV-Infektion
- c) Ein sekundäres MAS infolge eines disseminierten Lupus erythematodes
- d) Eine Anämie von <100 g/l
- e) Eine Ferritinämie von >50 000 µg/l

Der Verlauf eines MAS ist unterschiedlich. Üblicherweise klingen die Symptome innerhalb von 1–8 Wochen ab, jedoch mit einer Mortalität von 40% [2]. Sekundäre MAS-Formen infolge anderer viraler Infektionen als mit dem EBV oder aufgrund einer Autoimmunerkrankung haben eine bessere Prognose als solche infolge einer onkohämatologischen Erkrankung [3]. Neben der Ursache des MAS stellen das Alter (<50 Jahre), eine ausgeprägte Zytopenie, eine assoziierte DIC sowie eine Hyperferritinämie von >50 000 µg/l Faktoren für eine schlechte Prognose dar [1].

Frage 5: Welche der folgenden Behandlungen wird bei einem MAS nicht empfohlen?

- a) Eine symptomatische Behandlung
- b) Eine Splenektomie
- c) Etoposid
- d) Eine Behandlung der Ursache
- e) Anti-IL-6-Antikörper

Aufgrund der schlechten Prognose der Erkrankung muss die MAS-Behandlung aggressiv sein. Sie beruht auf:

- einer symptomatischen Behandlung: Dies bedeutet, je nach Situation, eine Verlegung auf die Intensivstation, unterstützende Transfusionen, eine Behandlung der Hämostasestörungen und/oder die Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum.
- einer Behandlung der Ursache des MAS, wenn möglich.
- einer Supprimierung der T-Zell-Aktivierung und der Entzündungsreaktion: Bei sekundärem MAS existiert kein eindeutig validiertes Behandlungsprotokoll, die Therapie ist jedoch an das Protokoll der HLH-94-Studie angelehnt, da dieses ein 5-Jahres-Überleben von über der Hälfte der Patienten zur Folge hat [6]. Das Immunsuppressivum ist von der Ursache des MAS abhängig. Als First-Line-Therapie wird meist Etoposid (VP-16, ein Topoisomerase-II-Inhibitor mit selektiver Wirkung auf die CD8⁺-T-Lymphozyten), das rasch wirkt und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist, als Monotherapie oder in Kombination mit einer hochdosierten Kortikoid-

therapie (üblicherweise Dexamethason, da das Medikament die Blut-Hirn-Schranke passieren kann) eingesetzt. Gegebenenfalls können auch Ciclosporin, Rituximab, Anti-IL-1R- und Anti-IL-6-Antikörper zum Einsatz kommen.

Eine Splenektomie ist bei einem MAS nicht angezeigt. Unsere Patientin bleibt klinisch stabil. Ihre Entzündungsparameter gehen ohne immunsuppressive oder antivirale Behandlung spontan und rasch zurück. Aufgrund der DIC ist eine vorübergehende intravenöse Antikoagulation mit niedrigdosiertem, unfraktioniertem Heparin erforderlich. Am fünften Tag nach der Aufnahme zeigen die Laboruntersuchungen verbesserte Leber- und Entzündungswerte, eine Normalisierung des Blutbilds sowie einen Rückgang der Hämostasestörungen und des Ferritin-Werts an.

Diskussion

Das MAS, in der englischsprachigen Literatur allgemein als «hemophagocytic lymphohistiocytosis» bezeichnet, ist eine multisystemische Erkrankung, die durch eine Deregulierung der zytotoxischen Zellantwort (der natürlichen Killerzellen oder NK und der CD8⁺-T-Lymphozyten) verursacht wird und zu einer unkontrollierten Zytokinsekretion («Zytokinsturm» genannt) führt, was wiederum eine starke Entzündungsreaktion auslöst. Die Erkrankung ist selten mit einer Inzidenz von 0,9–3,6 Fällen pro 1 000 000 Personen, je nach Analyse, wird jedoch wahrscheinlich unterdiagnostiziert [1]. Einige der klinischen und paraklinischen Kriterien, die für die Diagnosestellung hilfreich sind, können zu Erkrankungsbeginn fehlen, weshalb bei starkem MAS-Verdacht eine Wiederholung der Untersuchungen, einschliesslich Myelogramm oder KMB, sinnvoll ist. Es muss umfassend nach der Ursache gesucht werden. Aufgrund der schlechten Prognose ist eine aggressive Behandlung gerechtfertigt, die jedoch kaum kodifiziert ist. Die Sterblichkeit in den ersten Erkrankungswochen steht mit den zahlreichen Organstörungen in Zusammenhang, während sie später mit der Toxizität der Behandlungen und dem eventuellen Auftreten opportunistischer Infektionen korreliert ist. Ein spontan günstiger Verlauf ist selten: Bei unserer Patientin wurde die rasche Remission wahrscheinlich durch das Fehlen einer zugrunde liegenden Immundepression, von Komorbiditäten oder schweren Vorerkrankungen begünstigt.

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2020.08420>.

Korrespondenz:
Dr. med. Henri Lu
Chef de clinique
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire
vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[henri.lu\[at\]chuv.ch](mailto:henri.lu[at]chuv.ch)

Antworten:

Frage 1: e. Frage 2: e. Frage 3: e. Frage 4: c. Frage 5: b.