

Differentialdiagnose beim nicht septischen distributiven Schock

Das idiopathische Kapillarlecksyndrom (Clarkson-Syndrom)

Lennart Nebeck, dipl. Arzt; PD Dr. med. Vladimir Kaplan

Allgemeine Innere Medizin, Spital Muri AG, Muri

Hintergrund

Das idiopathische Kapillarlecksyndrom ist eine sehr seltene Erkrankung, die 1960 durch Dr. Bayard Clarkson erstbeschrieben wurde [1]. Bei dieser Erkrankung kommt es zu Schüben von schwerer Hypotension mit Hämokonzentration und paradoxer Hypalbuminämie. Diese Konstellation resultiert aus einer – ursächlich bisher nicht geklärten – Kapillarendothelstörung, wodurch Plasma und Proteine ins Interstitium verloren gehen. Die Schübe können tödlich verlaufen [2].

Fallbericht

Anamnese

Eine 61-jährige Patientin stellte sich mit ausgeprägter Schwäche seit sechs Tagen sowie Diarrhoe seit vier Tagen auf unserer Notfallstation vor. Relevante Vorerkrankungen, vorgängige Infekte, Medikamenteneinnahme oder Impfungen wurden nicht berichtet.

Status

Die Patientin war afebril und hämodynamisch stabil. Laboranalytisch imponierte ein Hämoglobinwert (Hb-Wert) von 208 g/l und ein Kreatininwert von 324 µmol/l bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach der CKD-EPI- («chronic kidney disease epidemiology») Formel von 13 ml/Minute. Das Elektrokardiogramm war normal.

Weil die initiale Beurteilung «akute Niereninsuffizienz bei Dehydratation infolge Enterokolitis» lautete, wurde die Patientin initial mit vier Litern Kristalloiden rehydriert. Am Folgetag zeigte sich eine nur minimale Besserung der Retentionsparameter (Abb. 1). In der dann folgenden Nacht kam es zu Anurie und zunehmender Hypotension bis 70/50 mm Hg.

Somit wurde die Patientin mit «Schock unklarer Ursache» am Morgen des nunmehr dritten Hospitalisationstages auf die Intensivstation verlegt. Es fielen zu diesem Zeitpunkt aus-

geprägte generalisierte Ödeme auf. Gemäss Laboruntersuchung bestand weiterhin eine Polyglobulie mit einem Hb-Wert von 189 g/l (Abb. 1) sowie eine Hypalbuminämie mit einem Wert von 25 g/l. Der Laktatspiegel lag bei 3,3 mmol/l, war also leicht erhöht. Einen klinischen Hinweis auf einen Infektfokus hatten wir nicht. Insbesondere die in der Eingangsanamnese erwähnte Diarrhoe lag nicht mehr vor. Das Thoraxröntgenbild sowie das Urinsediment waren unauffällig. Ein wegen der Hypotonie durchgeführtes Echokardiogramm war normal.

Therapie und Verlauf

Bei Verdacht auf septischen Schock wurde eine Antibiotikatherapie mit Ceftriaxon eingeleitet. Unter Volumentherapie konnte der Blutdruck stabilisiert werden, der Laktatwert war regredient und es kam bei Ödemzunahme zu leichter Besserung der Polyglobulie und des Kreatininwerts (Abb. 1). Nach Gabe von kumulativ elf Litern Volumen auf der Intensivstation normalisierte sich der Hämoglobinwert auf 136 g/l und der Kreatininspiegel sank auf 152 µmol/l

an Tag 5 (Abb. 1). Die Patientin wurde nach zweitägigem Aufenthalt auf der Intensivstation an Tag 5 mit einem Gewicht von 12,5 kg über dem Eintrittsgewicht (Abb. 2) auf die Normalstation verlegt. Sie hatte weiterhin generalisierte Ödeme sowie Muskelschmerzen in allen Extremitäten. Der CK-(Kreatinkinase-)Wert betrug am fünften Tag 7000 U/l und stieg im Verlauf an und betrug am Tag 6 18 000 U/l (Abb. 2). Eine kardiale Ischämie, ein epileptisches Ereignis oder ein Kompartmentsyndrom als Ursache für die Rhabdomyolyse lagen nicht vor.

Die Nierenfunktion normalisierte sich im weiteren Verlauf vollständig. Nach Gabe von Schleifendiuretika setzte ein zunächst nur leichter Rückgang des Gewichtes ein. Der CK-Spiegel sank (Abb. 2). Alle initial und im Verlauf angelegten Blutkulturen blieben negativ. Eine Gabe von Steroiden erfolgte nicht. Nach zwölftägiger Hospitalisation konnte die Patientin in deutlich verbessertem Allgemeinzustand in eine Rehabilitationsklinik verlegt werden. Das Körpergewicht betrug später dann bei dortigem Austritt 2,5 kg unter dem Eintrittsgewicht bei uns.

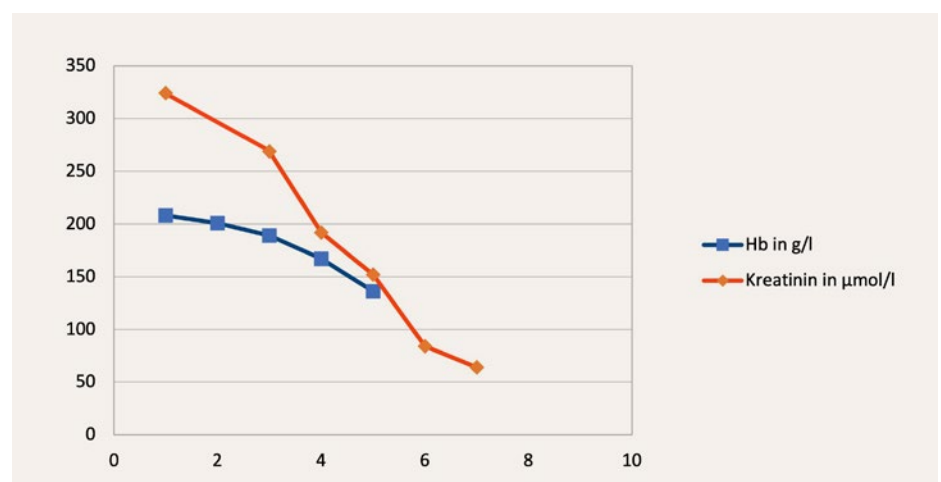


Abbildung 1: Verlauf des Hämoglobin- (blau) und Kreatinin-Spiegels (orange) während der ersten sieben Hospitalisationstage.

Der besondere Fall

Die im Erkrankungsverlauf ergänzte Anamnese ergab, dass die initial auf der Notfallstation geschilderte Diarrhoe nur sehr mild ausgeprägt und die orale Flüssigkeitszufuhr zu keinem Zeitpunkt eingeschränkt war. Die zunächst postulierte Dehydratation erschien daher retrospektiv sehr unwahrscheinlich. Zusätzlich ergab sich, dass die Patientin in den drei vorangegangenen Jahren zweimal wegen eines Schocks intensivmedizinisch behandelt worden war, jeweils ohne dass die Ursache geklärt werden konnte. Bei beiden Ereignissen kam es zu akuter Niereninsuffizienz, Hämokonzentration und Hypalbuminämie. Beim ersten dieser Ereignisse war eine Enzephalopathie mit einem Status epilepticus aufgetreten und die Patientin musste längerfristig beatmet werden. Beim zweiten Ereignis kam es zu einer Rhabdomyolyse mit einem CK-Wert-Maximum vom 19 000 U/l, ohne dass eine Epilepsie oder ein Kompartmentsyndrom aufgetreten waren. Weiterhin wurde in beiden Fällen eine ausgeprägte Anasarka beschrieben, die sich am Ende der Erkrankung unter diuretischer Therapie vollständig zurückbildete.

Diskussion

Der aktuelle Fall war bei dieser Patientin also das dritte Ereignis eines unklaren Schockzustandes mit akuter Niereninsuffizienz, Polyglobulie und Hypalbuminämie innerhalb von drei Jahren. Wir erwogen daher in Anbetracht des unüblichen Verlaufs und der genannten Vorgeschichte differentialdiagnostisch mögliche Schockursachen.

Klinisch, elektrokardiographisch und laboranalytisch hatten wir keinen Hinweis für eine kardiale Ischämie. Die Patientin war kardial nicht vorerkrankt, konventionell radiologisch hatte sich keine Stauung gezeigt, das Echokardiogramm war normal und die zentralvenöse Sättigung stets über 75%, sodass wir eine kardiale Ursache des Schocks für unwahrscheinlich hielten. Als Limitation sei an dieser Stelle erwähnt, dass wir kein erweitertes hämodynamisches Monitoring durchführten.

Es lagen weder eine Hämorrhagie noch massive gastrointestinale oder renale Flüssigkeitsverluste vor. Die anamnestisch vorbeschriebene Diarrhoe stufen wir – wie oben bereits erwähnt – retrospektiv als nicht ursächlich ein. Auch für einen obstruktiven Schock ergaben sich aufgrund des klinischen Verlaufs und des echokardiographischen Befundes keine Hinweise.

Es lag also ein distributiver Schock vor. Häufigste Ursache hierfür ist der septische Schock. Dies war zunächst auch unsere Arbeitsdiagnose, sodass wir entsprechend theraperten. Es konnte jedoch weder klinisch noch in

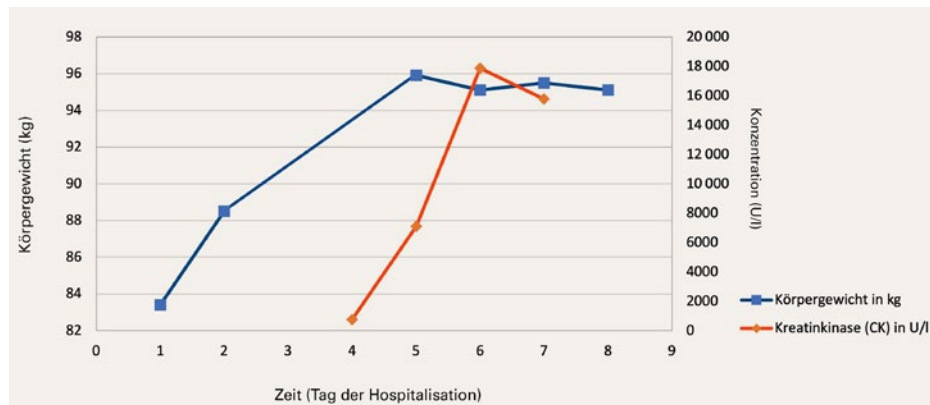


Abbildung 2: Verlauf des Kreatinkinasespiegels und des Körpergewichts während der ersten acht Hospitalisationstage.

der Bildgebung ein Infektfokus nachgewiesen werden. Ohne vorgängig berichteten Atemwegsinfekt und stets afebriler Patientin erfolgte keine Virusdiagnostik. Der CRP-(C-reaktives Protein)Wert (mit maximal 84 mg/l) und der Laktatspiegel (mit maximal 3,3 mmol/l) waren nur wenig erhöht. Weiterhin blieb die mikrobiologische Diagnostik im Verlauf negativ. Retrospektiv erschien daher die Diagnose eines septischen Schocks unwahrscheinlich.

Differentialdiagnosen des nicht septischen distributiven Schocks sind in Tabelle 1 aufgeführt. Hinweise für eine Anaphylaxie (der Tryptasewert war bei unserer Patientin normwertig), einen neurogenen Schock oder die unter «Andere Ursachen» aufgeführten Auslöser hatten wir bei unserer Patientin nicht. Wir gingen daher von einem inflammatorischen Schockgeschehen (systemischem inflammatorischem Response-Syndrom [SIRS]) aus. Nachdem sich für die hierfür ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführten konkreten Ursachen keine Hinweise ergaben, stellten wir die Verdachtsdiagnose eines idiopathischen Kapillarlecksyndroms («idiopathic systemic capillary leak syndrome» [ISCLS]).

Das ISCLS oder – nach seinem Erstbeschreiber – Clarkson-Syndrom ist eine seltene lebensbedrohliche Erkrankung mit bisher nur etwa 260 beschriebenen Fällen weltweit [2]. Es kommt zu Schüben mit schweren Kapillaren-dothelstörungen und Verschiebung von Plasma in den interstitiellen Raum. Hieraus resultiert eine Niereninsuffizienz mit der Trias Hypotension, Hämokonzentration und Hypalbuminämie [4, 5]. Die Schübe können einmalig oder rezidivierend auftreten. Die Angaben zur Frequenz reichen von 0,2 bis 20 Schüben/Jahr [4]. Die genaue Pathogenese des Kapillarlecks ist bisher nicht geklärt [2]. Bei vielen Betroffenen mit ISCLS liegt eine monoklonale Gammopathie vor, aber bisher ungeklärt ist, ob diese Ursache oder Ephiphänomen ist [2, 4]. Es gibt Hinweise, dass gewisse Entzündungsmediatoren wie Leukotriene und Tumornekrosefaktor-al-

pha, die beide die Gefässpermeabilität erhöhen können, bei Schüben eines ISCLS in erhöhten Konzentrationen vorliegen [2]. Auch gibt es Hinweise für eine verstärkte Endothelzellapoptose im Rahmen der Krankheitsschübe, wobei die Auslöser hierfür nicht geklärt sind [2].

Die Erkrankung verläuft dreiphasig mit Prodromal-, Extravasations- und Erholungsphase. Die Prodromalphase geht mit unspezifischen Krankheitssymptomen wie Abgeschlagenheit und gastrointestinalen Beschwerden einher [2]. Dann folgt die Plasmaextravasation mit Hypotonie bis hin zu Schock, Hämokonzentration und Hypalbuminämie. Es kommt zu generalisierten Ödemen. Ein Hirnödem mit Enzephalopathie ist möglich. Bemerkenswerterweise kommt es trotz ausgeprägtem intravasalen Volumenmangel nicht zu einem relevanten Anstieg des Laktatspiegels. Dies scheint durch die verhältnismässig gute Sauerstofftransportkapazität aufgrund der Hämokonzentration erklärbar zu sein [5]. Die Dauer der Extravasation ist variabel (Angaben zwischen einem und 27 Tagen [2]).

In der Erholungsphase kommt es zu einer plötzlichen Wiederherstellung der Kapillaren-dothelfunktion und einer schnellen Rückresorption der extravasalen Flüssigkeit [2]. In dieser Phase besteht ein hohes Risiko für die Entstehung eines Lungenödems oder Kompartmentsyndroms.

Die Diagnose erfolgt als Ausschlussdiagnose bei Betroffenen mit einer oder mehreren Episoden von anderweitig nicht erklärbaren Schockzuständen mit generalisierten Ödemen, Polyglobulie und paradoxer Hypalbuminämie. Typische Differentialdiagnose ist eine Sepsis respektive ein septischer Schock, da das klinische Bild sehr ähnlich ist.

Die Akuttherapie ist daher an die Therapie des septischen Schocks angelehnt. Für das Volumenmanagement werden balancierte Kristalloide empfohlen; initial beispielsweise 30 ml/kg Körpergewicht bis zur Stabilisierung der

Hämodynamik. Die Gabe von Kolloiden wird nicht empfohlen, da diese aufgrund des Kapillarlecks ins Interstitium verloren gehen würden [2]. Bei trotz Volumentherapie hypotonen Patientinnen und Patienten ist die Gabe von Vasopressoren ratsam [2]. In diesen Fällen kann auch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sinnvoll sein.

Weiterhin wird betont, dass das Erkennen der Erholungsphase sehr wichtig ist, um der Entwicklung eines Lungenödems und dem Auftreten eines Kompartmentsyndroms mit Schleifendiuretika vorzubeugen [2]. Etablierte evidenzbasierte Akuttherapien gibt es ansonsten nicht.

Die Angaben zum Fünfjahresüberleben beim ISCLS reichen von 70 bis 80%, wobei die Datenlage mangelhaft ist [2, 4]. Prognosebestimmend scheinen die Schubfrequenz sowie der möglichst schnelle Beginn einer adäquaten Volumentherapie im Schub zu sein. Aus diesem Grund wird den Betroffenen empfohlen, sich bei Auftreten von Prodromalsymptomen zügig ärztlich vorzustellen, um die erforderliche Volumentherapie schnell einleiten zu können.

Die aktuell Erfolg versprechendste Sekundärprophylaxe ist die monatliche Infusion von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) [2, 4, 6]. Es wird eine Dosierung von 2 g IVIG/kg

Körpergewicht empfohlen [2]. Es scheint so eine relevante Verringerung der Schubfrequenz (bis hin zu vollständigem Sistieren) und der Gesamtmortalität möglich zu sein.

Nur wenige und aus der Zeit vor der Verfügbarkeit von IVIG stammende Untersuchungen über die Gabe von Terbutalin, Theophyllin, Thalidomid oder Kalziumkanalblockern liegen zwar vor [4], diese sind aber nicht als Erstlinientherapeutika anzusehen [2].

Korrespondenz

Lennart Nebeck
Universitätsklinik für Geriatrie
Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 46
CH-3010 Bern
l.nebeck[at]googlemail.com

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenkonflikte zu haben.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei rezidivierenden unklaren Hypotonie- oder Schockepisoden mit Polyglobulie und Hypalbuminämie sollte an das seltene ISCLS gedacht werden.
- Bei bekanntem ISCLS (oder bei Verdacht) müssen die Betroffenen bei Prodromi schnell hospitalisiert werden, damit die erforderliche Volumentherapie zeitnah eingeleitet werden kann.
- Die Akuttherapie des ISCLS entspricht weitgehend der des septischen Schocks.
- Bei ISCLS ist es wichtig, den Übergang in die Erholungsphase schnell zu erfassen, um der Entwicklung eines Lungenödems oder eines Kompartmentsyndroms vorzubeugen.
- Eine Sekundärprophylaxe kann mit regelmässiger IVIG-Gabe erfolgen; dadurch verbessert sich vermutlich die Prognose der Krankheit.



Lennart Nebeck, dipl. Arzt
Allgemeine Innere Medizin,
Spital Muri AG, Muri

Tabelle 1: Differentialdiagnosen, Ätiologie und Besonderheiten des nicht septischen distributiven Schocks

	Ursachen	Besonderheiten
SIRS	Verbrennungen, Trauma	auch postoperativ nach ausgedehnter Chirurgie möglich
	Pankreatitis	erhöhter Lipasespiegel
	Postmyokardinfarkt	–
	Post-ECC	z.B. nach kardiopulmonalem Bypass bei Herzoperationen
	«post-cardiac arrest syndrome»	insbesondere nach langer Reanimation
	Fruchtwasserembolie	peripartal vorkommend
	Fettembolie	meist im Rahmen geschlossener Frakturen grosser Röhrenknochen
	idiopathisches Kapillarlecksyndrom (Clarkson-Syndrom)	(siehe vorliegende Fallbeschreibung)
Neurogene Ursache	Verletzung des ZNS	durch Unterbrechung autonomer Bahnen
	rückenmarknahe Anästhesieverfahren	meist Hypotension, selten manifester Schock
Anaphylaxie	IgE-vermittelt	allergische Begleitsymptome erhöhte Tryptasewerte, normwertiger Albuminspiegel
	nicht IgE-vermittelt	direkte Mastzellgranulation durch verschiedene Auslöser, z.B. bei systemischer Mastozytose erhöhte Tryptasewerte
Andere Ursachen	Leberversagen	herabgesetzter peripherer Gefässwiderstand
	Transfusionsreaktionen	selten Vollbild des Schocks
	Vasoplegie	medikamentös, während kardiopulmonalem Bypass
	«toxic shock syndrome»	Exotoxine von z.B. Staphylokokken oder Streptokokken rezidivierend im Rahmen der Menstruation möglich, aber selten meist mit Fieber und Exanthem einhergehend
	Medikamente	z.B. rekombinantes Interleukin-2, G-CSF, Interferon-alpha, Gemcitabin, Sirolimus, Acitretin selten nach Impfungen
	Toxine	z.B. durch Schlangenbisse Schwermetalle

SIRS: «systemic inflammatory response syndrome»; ECC: extrakorporaler Kreislauf; ZNS: Zentralnervensystem; G-CSF: «granulocyte colony-stimulating factor»; Ig: Immunglobulin. Modifikation nach [2].

Literatur

- 1 Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med.* 1960;29:193–216.
- 2 Wolters Kluwer [Internet]. Alphen aan den Rijn: Idiopathic systemic capillary leak syndrome. c2018 [cited July 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-systemic-capillary-leak-syndrome>.
- 3 Jaccard CM, Plüss E, Douberis M, Trippel M, Banz Y. Ungewöhnliche Ursache eines Kapillarlecksyndroms: intravaskuläres grosszelliges B-Zell-Lymphom. *Swiss Medical Forum* 2018;19(24):517–9.
- 4 Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P, Papo T, et al. The systemic capillary leak syndrome: A case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med.* 201;154(7):464–71.
- 5 de Chambrun MP, Luyt CE, Beloncle F, Gousseff M, Mauhin W, Argaud L, et al. The Clinical picture of severe systemic capillary-leak syndrome episodes requiring ICU admission. *Crit Care Med.* 2017;45(7):1216–23.
- 6 Marra AM, Gigante A, Rosato E. Intravenous immunoglobulin in systemic capillary leak syndrome: A case report and review of literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(3):349–52.