

Schnelle Diagnose erforderlich

Akutes Herzversagen im Kontext eines katastrophalen Antiphospholipid-Syndroms

Bastien P. Friedrich^a, dipl. Arzt; Dr. med. Raphaël Burger^b; Prof. Dr. med. Lorenzo Alberio^c; PD Dr. med. Grégoire Girod^d; Dr. med. Sébastien Kissling^e; Dr. med. Francesco Grandoni^c; Dr. med. Guillaume Graf^d; Prof. Dr. med. Camillo Ribi^f

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne; ^b Service des soins intensifs; ^c Service et Laboratoire central d'hématologie; ^d Service de cardiologie; ^e Service de néphrologie et d'hypertension; ^f Service d'immunologie et allergie

Hintergrund

Das katastrophale Antiphospholipid-Syndrom (CAPS) ist eine seltene (ca. 1%), aber schwere Komplikation des Antiphospholipid-Syndroms (APS). Aufgrund der hohen Sterblichkeit von bis zu 37% erfordert CAPS eine schnelle Diagnose und eine angemessene Behandlung [1]. CAPS ist definiert durch eine gleichzeitige Multiorganbeteiligung, die hauptsächlich die Nieren, die Lunge und das Nervensystem betrifft. Über eine Herzbeteiligung wird weniger häufig berichtet. Wir beschreiben hier den Fall einer Patientin mit CAPS, das mit einer akuten, rasch fortschreitenden Herzinsuffizienz begann.

Fallbeschreibung

Anamnese

Eine 69-jährige Patientin mit Status nach dreimaliger idiopathischer tiefer Venenthrombose der unteren Extremitäten (zwischen 2004 und 2018) und seit der letzten unter Antikoagulation mit Rivaroxaban 20 mg/Tag wird wegen seit drei Tagen bestehender petechialer Läsionen der unteren Extremitäten in einem peripheren Spital vorstellig. Die Thrombozyten liegen im Normbereich. Die Hautbiopsie ergibt

eine leukozytoklastische Vaskulitis ohne IgA-Ablagerungen. Eine Therapie mit Prednison 30 mg/Tag wird begonnen, was zu einem schnellen Abklingen der Läsionen führt.

Am 6. Hospitalisationstag kommt es zu einer Sepsis mit unbestimmtem Ausgangspunkt («sepsis-related organ failure assessment» [SOFA]: 6 Punkte) mit hepatischer und hämatologischer Beteiligung (Thrombozytopenie mit einem Nadir von 26 G/l) ohne nachgewiesenen klinischen oder radiologischen Herd sowie sterilen Blutkulturen. Rivaroxaban wird angesichts der schweren Thrombozytopenie abgebrochen. Die Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam, gefolgt von Moxifloxacin, verläuft günstig. Die Thrombozytopenie verbessert sich (>100 G/l) und eine prophylaktische Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin wird initiiert.

Am 13. Hospitalisationstag erleidet die Patientin ein Hautrezidiv mit Petechien und Livedo reticularis an den unteren Gliedmassen; die Prednisonbehandlung wird daher auf 1 mg/kg/Tag erhöht. Hinzu kommt ein akutes Nierenversagen KDIGO- («Kidney Disease: Improving Global Outcome»-) Grad 3, weswegen die Patientin in eine Universitätsklinik verlegt wird.

Etwa 24 Stunden nach der Verlegung stellen wir das Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz fest, die sich durch Dyspnoe NYHA («New York Heart Association») IV, Orthopnoe und trockenen Husten manifestiert. Die Patientin hat keine Brustschmerzen.

Klinische Untersuchung

Die Patientin ist normotensiv, afebril, tachykard mit 130/min, tachypnoeisch mit einer Atemfrequenz von 35/min und benötigt Sauerstoff bis zu 5 l/min. Die Extremitäten sind warm und gut durchblutet. Die klinische Untersuchung ergibt Anzeichen einer kardialen Dekompensation (Hypoventilation basal beidseits mit feinen Rasselgeräuschen sowie Ödeme der unteren Extremitäten), ein 3/6-Systolikum, an den unteren Extremitäten betonte Petechien, eine diffuse Livedo reticularis (untere Extremitäten, Handflächen, Rücken) und eine ulzero-fibrinöse Läsion am harten Gaumen. Wir beobachten eine psychomotorische Verlangsamung ohne fokale Defizite.

Befunde

Die Laborergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Es besteht eine schwere Niereninsuffizienz mit Proteinurie nichtglomerulären

Tabelle 1: Laborbefunde

	Patientin (Eintritt)	Referenzwerte
Blut-Chemie		
Kreatinin	271 µmol/l	44–80 µmol/l
ASAT	26 U/l	9–32 U/l
ALAT	30 U/l	9–36 U/l
Alkalische Phosphatase	243 U/l	36–120 U/l
γ-GT	185 U/l	6–42 U/l
Gesamt-Bilirubin	11 µmol/l	<21 µmol/l
LDH	345 U/l	125–214 U/l
Haptoglobin	0,22 g/l	0,3–2 g/l
Troponine T hs	5400 ng/l	<14 ng/l
NT-proBNP	239 000 ng/l	<349 ng/l
Kreatin-Kinase	29 U/l	25–140 U/l
CRP	89 mg/l	<10 mg/l
Procalcitonin	1,36 µg/l	<0,15 µg/l
Hämatologie		
Leukozyten	19,7 G/l	4–10 G/l
Hämoglobin	78 g/l	117–157 g/l
Retikulozyten	120 G/l	20–120 G/l
Thrombozyten	36 G/l	150–250 G/l
Schizozyten	1+	Keine
Gerinnung		
TP	60%	80–120%
aPTT	40 s	26–37 s
Fibrinogen	4,4 g/l	2–4 g/l
D-Dimere	3943 ng/ml	<500 ng/ml
Lupus-Antikoagulans	Positiv	
Serologie/Autoimmunität		
Anti-PF4/Heparin-AK	Negativ	
Antinukleäre Antikörper (ANA)	1/160 gesprenkelt	
«Extractable nuclear antigen»-AK (ENA)	Negativ	
Anti-Doppelsträngige DNA-AK	Negativ	
ANCA	Negativ	
Anti-Cardiolipin-AK (IgG)	>2024 CE	<35 CE
Anti-Cardiolipin-AK (IgM)	33 CE	<45 CE
Anti-β2-Glykoprotein-I-AK (IgG)	>6100 CE	<18 CE
Anti-β2-Glykoprotein-I-AK (IgM)	73 CE	<10 CE
Cryoglobuline	Negativ	

ASAT: Aspartat-Aminotransferase; ALAT: Alanin-Aminotransferase; AK: Antikörper; γ-GT: Gamma-Glutamyltranspeptidase; LDH: Lactat-Dehydrogenase; NT-proBNP: N-terminales proBrain Natriuretic Peptid; CRP: Reaktives C-Protein; TP: Prothrombinzeit; aPTT: Aktivierte Thromboplastinzeit; PF4: Plättchenfaktor 44; ANCA: Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; CE: Chemiluminisierende Einheit, QUANTA Flash® Reagenzien (Inova Diagnostics, Werfen, Breda, Niederlande), Bioflash® Automat (Werfen), intern etablierter Cut-off (einseitig, 99. Perzentil der Ergebnisse von 175 gesunden Probanden).

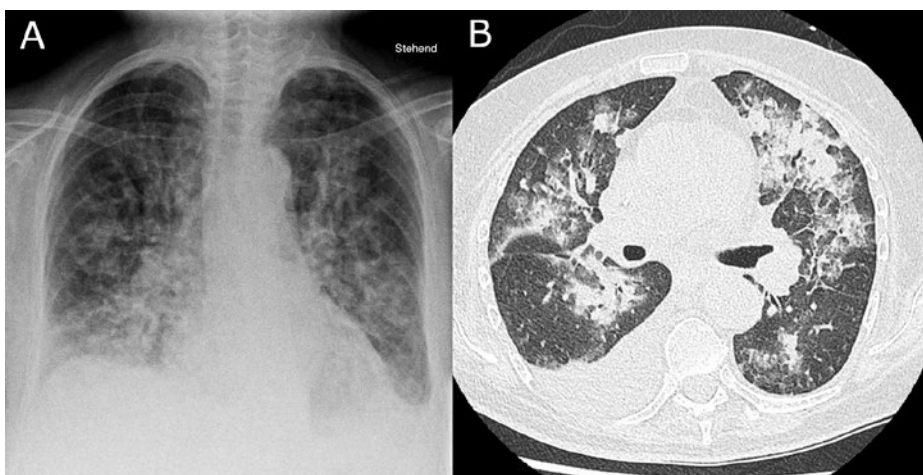


Abbildung 1: Thoraxröntgen ap (A) und Computertomogramm (CT) nativ im Axialschnitt (B): Zeichen einer Herzüberlastung mit bilateralem Pleuraerguss; das CT zeigt plurifokale alveoläre Kondensationen mit milchglasartigen Infiltraten peripher, stellenweise ein «crazy paving»-artiges Erscheinungsbild verleihend, was auf eine Vaskulitis und Alveolarblutungen hindeuten kann.

Charakters, mikroskopischer Hämaturie, Leukozyturie und Nachweis von Zylindern, die Erythrozyten enthalten.

Die Sonographie der Nieren und Harnwege schliesst eine obstruktive Ursache aus und die Doppleruntersuchung ist unauffällig. Wir stellen eine isolierte hepatische Cholestase fest. Der Leberultraschall zeigt lediglich eine Hepatomegalie.

Das Entzündungssyndrom ist im Vergleich zu den jüngsten Vergleichswerten rückläufig.

In Bezug auf das Herz zeigt das Elektrokardiogramm (EKG) einen bekannten Rechtsschenkelblock und linksanterioren Hemiblock, jedoch neu ST-Strecken-Senkungen in den anterioren Ableitungen. Das N-terminale «pro-Brain Natriuretic Peptide» (NT-proBNP) und das Troponin sind stark erhöht. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) zeigt eine linksventrikuläre Dysfunktion mit einer berechneten Ejektionsfraktion von 38%, eine infero-antero-laterale Hypokinese und eine mässig bis starke Mitralinsuffizienz. Die Computertomographie (CT) des Thorax ergibt Anzeichen einer Herzüberlastung und ein Bild, das mit einer diffusen alveolären Blutung kompatibel ist (Abb. 1).

Eine zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) ergibt keine Läsionen, die den neurologischen Zustand erklären könnten.

Auf hämatologischer Ebene beobachten wir eine regenerative normochrome, normozytäre Anämie sowie eine rasch fortschreitende Thrombozytopenie (142 auf 36 G/l in 24 Stunden) mit Hinweisen auf Hämolyse, die auf eine thrombotische Mikroangiopathie hindeuten. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist verlängert und der Prothrombinspiegel (PT) erniedrigt. Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie wird durch einen

negativen Anti-PF4/Heparin-Antikörper-Assay ausgeschlossen. Der Test auf Antiphospholipid-Antikörper (aPL) ist positiv, mit sehr hohen Anti-Cardiolipin-IgG-Antikörpern (>2000 Chemilumineszierende Einheiten [CE]) sowie Anti-beta-2-Glykoprotein-IgG-Antikörpern (>6000 CE) und dem Nachweis eines Lupus-Antikoagulans.

Diagnose, Behandlung und Verlauf

Wir halten ein CAPS für wahrscheinlich (drei Kriterien ohne histologische Bestätigung) mit Herz-, Nieren-, Lungen-, Haut- und neurologischer Beteiligung. Wir leiten eine therapeutische Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin ein, setzen Prednison 1 mg/kg/Tag fort und beginnen mit einer täglichen Plasmapherese (insgesamt fünf Sitzungen). Der Verlauf ist hämodynamisch und respiratorisch schnell zufriedenstellend (rasche Sauerstoffentwöhnung). Nach einer Woche zeigt die TTE eine Besserung der linksventrikulären Funktion (Ejektionsfraktion bei 55%) und eine Verringerung der Mitralinsuffizienz, die als leicht bis mittelschwer eingestuft wird. Aufgrund der anhaltenden Hypokinese infero-basal wird eine kardiale Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Stresstest durchgeführt. Die Untersuchung ergibt weder eine Ischämie noch Folgeerscheinungen eines Myokardinfarkts. Auf eine Koronarangiographie wird daraufhin verzichtet. Entsprechend den aktuellen Empfehlungen wird die Heparin-Antikoagulation durch einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ersetzt.

Aufgrund des Alters der Patientin wird eine Ganzkörper-PET-CT durchgeführt, um nach einem präzipitierenden Faktor für CAPS zu suchen. Die Untersuchung ergibt eine raumfordernde Läsion in der rechten Brust, deren

Biopsie ein lokalisiertes invasives duktales Karzinom aufzeigt. Eine Autoimmunerkrankung, insbesondere ein systemischer Lupus erythematoses, ist bei Vorliegen mehrerer Kriterien (orale Ulzeration, Serositis, APS, renale und hämatologische Beteiligung) weiterhin möglich. Eine Nierenbiopsie wird aufgrund des Risikos, das durch das Absetzen der Antikoagulation entsteht, nicht in Betracht gezogen. Da Cyclophosphamid kardiotoxisch ist, wird eine Behandlung mit Rituximab und Hydroxychloroquin eingeleitet.

In der Nachuntersuchung nach zwei Monaten zeigt die TTE eine Normalisierung der linksventrikulären Funktion und ein Verschwinden der Störungen der Segmentkinetik.

Diskussion

Die diagnostischen Kriterien für CAPS sind definiert durch:

1. eine Multiorganschädigung von mindestens drei Organen, Systemen und/oder Geweben;
2. Symptome, die gleichzeitig oder innerhalb einer Woche auftreten;
3. die pathologisch-anatomische Bestätigung eines Verschlusses kleiner Gefässe;
4. das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern.

Bei Vorliegen aller vier Kriterien ist ein CAPS sicher, bei Vorliegen von drei Kriterien (einschliesslich des Kriteriums Nr. 4) ist ein CAPS wahrscheinlich [2]. Die Behandlung besteht aus einer Dreifachtherapie mit therapeutischer Antikoagulation, systemischer Kortikosteroidgabe und Plasmapherese und/oder intravenösen Immunglobulinen [3–5]. Je nach Situation ist eine zusätzliche Behandlung mit Cyclophosphamid, Rituximab oder Eculizumab zu diskutieren [4]. Die häufigsten Organbeteiligungen bei CAPS sind Niere (73%), Lunge (60%), Hirn (56%) und Herz (50%) [1]. In 45–50% der Fälle ist CAPS die erste Manifestation von APS, mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose. Präzipitierende Faktoren sind meist eine Infektion, eine Operation mit Absetzen der Antikoagulation oder eine Neoplasie. Bei Patienten und Patientinnen im Alter von >65 Jahren wie bei unserer Patientin ist das Auftreten von CAPS mit einem Anteil von 9% an der Gesamtzahl der Fälle in dieser Altersgruppe nicht sehr häufig. In bis zu einem Drittel der Fälle wird als erster Auslöser eine Neoplasie genannt [1].

Das kardiovaskuläre Risiko bei CAPS ist gut bekannt und wird durch mehrere Phänomene begünstigt, insbesondere durch eine beschleunigte Atherosklerose, die mit der Makrophagenaktivierung zusammenhängt, sowie

eine Intimahyperplasie, die durch Endothelzellproliferation bedingt ist [6]. Es gibt auch eine direkte Herzklappenschädigung – die Libman-Sacks-Endokarditis –, die auf Bildung von Thromben auf dem Herzklappenendothel, vor allem auf dem Mitralklappenendothel, zurückzuführen ist und etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit APS betrifft. Ungewiss ist die Prävalenz von Herzinsuffizienz und thrombotischer Myokardschädigung bei APS. Bei CAPS liegt laut «CAPS Register» in der Hälfte der Fälle eine kardiale Schädigung vor (Herzinsuffizienz 44%, Myokardinfarkt 30%) [1]. Laut Kolitz et al. [7] ist die Herzinsuffizienz unserer Patientin sekundär auf eine mikrovaskuläre Schädigung und auf Verschlüsse der Koronararterien zurückzuführen, wobei beide Phänomene über die myokardiale Ischämie zu einer ventrikulären Dysfunktion führen. Laut dem letzten Positionspapier der «European Society of Cardiology» (ESC) von 2019 betreffend «Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries» (MINOCA) wird CAPS als Ätiologie von MINOCA vorgeschlagen, da es eine thromboembolische Schädigung der koronaren Mikrozirkulation verursachen kann, wobei dies jedoch in der Studienpopulation bei Myokardinfarkt ohne obstruktive koronare Herzkrankheit (MINOCA) nicht systematisch untersucht wurde [8].

In einer Literaturübersicht untersuchten Nazir et al. [9] 40 Fälle von Myokardinfarkt im Zusammenhang mit APS, davon 18 vom Typ STEMI (ST-Hebungsinfarkt). Bei 28 Patientinnen und Patienten wurde eine Koronarangiographie durchgeführt. Nur in 25% der Fälle wiesen die Koronararterien Anzeichen einer obstruktiven Atherosklerose auf, während in den übrigen Fällen entweder normale Arterien (32%) oder ein Thrombus (43%) zu finden waren. Bemerkenswert ist, dass der Myokardinfarkt in 82% der Fälle die erste Manifestation von APS war. Bei Durchsicht der Literatur fanden wir keine Untersuchungen in Hinblick auf myokardiale Ischämie mittels nuklearmedizinischer Bildgebung. Die kardiale MRT wurde hingegen bei der Suche nach stillen Myokardinfarkten bei 27 Patientinnen und Patienten mit APS (asymptomatisch ohne EKG-Zeichen, geringes kardiovaskuläres Risiko) evaluiert und zeigte eine siebenfach höhere Prävalenz ischämischer Ereignisse in der APS-Gruppe (29,6%) als in der Kontrollgruppe von 81 Patientinnen und Patienten (3,7%) [10].

Das Vorliegen eines APS mit vaskulären Komplikationen erfordert eine lebenslange therapeutische Antikoagulation mit Heparin oder VKA [11]. Das Risiko von Komplikationen bei APS hängt mit dem vorliegenden aPL-Profil zusammen. Das Vorhandensein eines zirkulierenden Antikoagulans, insbesondere

Das Wichtigste für die Praxis

- Das katastrophale Antiphospholipid-Syndrom (CAPS) ist eine Multiorganschädigung, die plötzlich auftritt und tödlich verläuft, wenn sie nicht diagnostiziert wird. Die Behandlung besteht aus einer Kombination von therapeutischer Antikoagulation, systemischer Kortikosteroidgabe und Plasmaaustausch und/oder intravenösen Immunglobulinen, oft unter Hinzufügung eines Immunsuppressivums wie Cyclophosphamid oder Rituximab. In fast der Hälfte der Fälle ist CAPS die erste Manifestation eines APS, was die Diagnose umso schwieriger macht.
- Bei CAPS ist die Herzschädigung in Form von Herzinsuffizienz und/oder myokardialer Ischämie in der Hälfte der Fälle vorhanden.
- CAPS und generell APS sollten bei akuter Herzinsuffizienz oder myokardialer Ischämie in die Differentialdiagnose einbezogen werden, insbesondere wenn andere Organschäden vorliegen und bei einem MINOCA («Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries»).

bei dreifacher Positivität (Anti-Cardiolipin-Antikörper, Anti-beta-2-Glykoprotein I und Lupus-Antikoagulans), verleiht das höchste Komplikationsrisiko. Die Verwendung von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) bei APS mit Hochrisiko-Antikörperprofil oder arteriellem Ereignis ist kontraindiziert [12].

Korrespondenz

Bastien Friedrich
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
CH-1005 Lausanne
bastien.friedrich[at]chuv.ch

Verdankung

Wir danken Dr. Catherine Beigelman und Dr. Gibran Manasseh, Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie, CHUV, für die radiologischen Aufnahmen und deren Befundung.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1120–4.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa M-C, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid

syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530–4.

- 3 Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):218–27.
- 4 Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018;92:1–11.
- 5 Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosário C, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2014;13(7):699–707.
- 6 Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(18):2317–30.
- 7 Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol.* 2019;10:941.
- 8 Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2016;ehw149.
- 9 Nazir S, Tachamo N, Lohani S, Hingorani R, Poudel DR, Donato A. Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis.* 2017;28(4):332–5.
- 10 Sacré K, Brihaye B, Hyafil F, Serfaty J-M, Escoubet B, Zennaro M-C, et al. Asymptomatic myocardial ischemic disease in antiphospholipid syndrome: A controlled cardiac MRI study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2093–100.
- 11 Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–304.
- 12 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–71.



Bastien P. Friedrich, dipl. Arzt
Service de médecine interne,
Réseau hospitalier neuchâtelois
(RHNE) – Pourtalès, Neuchâtel