

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie – zu selten bedacht

S. Körper

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm gGmbH, Institut für Transfusionsmedizin Universität Ulm

▲ Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene benigne klonale Erkrankung, die durch folgende Trias charakterisiert wird: intravasale Hämolyse, hämatopoetische Insuffizienz und thrombophile Diathese. Thromboembolische Ereignisse (TE) stellen dabei die häufigste Todesursache (40-67%) dar. Die TE können venös oder arteriell auftreten und gehen in fast 20 % der Fälle der PNH-Diagnose voraus. Häufig sind TE im venösen Stromgebiet atypisch lokalisiert. So treten sie zum Beispiel intraabdominell (Budd-Chiari-Syndrom) oder zerebral auf.

Verschiedene Pathomechanismen der Thromboseentstehung werden diskutiert. Einer der wichtigsten Auslöser ist zweifellos die Hämolyse. Sie wird durch einen Membrandefekt verursacht, der zur verminderten oder fehlenden Expression komplementinhibitorischer Proteine (CD55 und CD59) auf den Erythrozyten führt. Kommt es

zur Komplementaktivierung, werden die Erythrozyten lysiert. Durch die Freisetzung von Hämoglobin und Arginase aus den Erythrozyten entwickelt sich eine Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthese und ein vermehrter Verbrauch von Stickstoffmonoxid (NO). Die Folgen der Erniedrigung des NO-Spiegels sind glattmuskuläre Dystonie, Endotheldysfunktion, Aggregation und Aktivierung von Thrombozyten und mangelnde Inhibition von FXIIIa.

Besonders die Dystonie der glatten Muskulatur kann einige vermeintlich unspezifische Symptome der PNH hervorrufen. So werden Symptome wie Dysphagie, abdominelle Schmerzen oder erektile Dysfunktion oft erkannt, sodass bei vielen Patienten die Diagnose PNH mit erheblicher Verzögerung gestellt wird. Bemerkenswert ist, dass bei entsprechender Reserve der Hämatopoese der Hämoglobinwert – trotz erheblicher Hämolyse – gar nicht oder nur leicht vermindert sein kann. Eine PNH-Diagnostik sollte daher bei ungewöhnlich lokalisierten TE auch durchgeführt werden, wenn der Hämoglobinwert nur leicht erniedrigt oder normal ist.

Risiken für die Entstehung eines TE sind Zeichen, die mit der hämolytischen Aktivität in Zusammenhang gebracht werden können. Diese sind Größe des PNH-Klons, Höhe des LDH-Wertes oder das Auftreten von Symptomen wie zum Beispiel abdominelle oder thorakale Schmerzen. Therapeutisch oder prophylaktisch können Cumarine oder der komplementinhibitorische Antikörper Eculizumab gegeben werden. Eine Therapie mit Eculizumab kann dabei sowohl die Rate von TE vermindern als auch die Mortalität der Erkrankung senken. Eine frühzeitige Diagnose ist daher für PNH-Patienten entscheidend.

Erworbene, Coombs-negative hämolytische Anämie (ohne Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie)

intravasale Hämolyse (Haptoglobin nicht nachweisbar, Hämoglobinurie, erhöhtes freies Plasmahämoglobin)

Thrombosen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- „Atypische“ Lokalisation (Sinusvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Mesenteria- oder Pfortader- oder Milzvenenthrombose, dermale Thrombosen)
- Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) bei Patienten mit Zeichen einer hämolytischen Anämie (LDH erhöht)
- Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) in Verbindung mit unklarer Zytopenie
- Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation, auch arteriell) in Abwesenheit von Risikofaktoren

Patienten mit unklarer Eisenmangelanämie (nach sorgfältigem Ausschluss anderer Ursachen) in Verbindung mit Zeichen einer hämolytischen Anämie

Diagnose oder dringender Verdacht auf aplastische Anämie

Diagnose oder dringender Verdacht auf myelodysplastisches Syndrom

rezidivierend auftretende abdominelle Schmerzkrisen unklarer Genese oder Dysphagie, insbesondere bei gleichzeitigen Zeichen einer Hämolyse

Tab. 1: Indikationen zur PNH-Diagnostik (Durchflusszytometrie GPI-verankerter Proteine) nach der deutschen Leitlinie zur PNH.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sixten Körper
Institut für Klinische Transfusionsmedizin
und Immunogenetik Ulm gGmbH
Institut für Transfusionsmedizin
Universität Ulm
Helmholtzstraße 10
89081 Ulm
E-Mail: s.koerper@blutspende.de

