

Konjunktivitis und Thrombophilie

U. Lüthi^a, F. Demarmels Biasiutti^b, M. Oestensen^c, A. R. Huber^a

Fallbeschreibung

Eine 31jährige Patientin erleidet im Oktober 2000 ohne bekannte Risikofaktoren eine szintigrafisch belegte akute Lungenembolie. Diese wird primär mit einem niedermolekularen Heparin, gefolgt von einer oralen Antikoagulation behandelt. Im Juli 2001, zwei Monate nach Absetzen der oralen Antikoagulation wird eine Thrombophilieabklärung durchgeführt. In der Anamnese berichtet die Patientin über brennende Augen, reduzierten Tränenfluss, Lichtscheu, trockene Nase und sich jeweils im Verlauf des Tages entwickelnde Mundtrockenheit. Ausserdem klagt sie über vermehrte Müdigkeit. Gelenksbeschwerden werden verneint. Die Familienanamnese ist bezüglich thromboembolischer Ereignisse bland, und auch die Patientin selber hatte bis zur erwähnten Lungenembolie keine Thrombosen durchgemacht. Eine erste Schwangerschaft war komplikationslos verlaufen. In der Laboranalyse ergibt sich einerseits eine Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz) bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation. Andererseits finden sich in zwei Untersuchungen im Abstand von 7 Wochen positive Antikardiolipin-Antikörper IgM und Anti- β_2 -Glykoprotein-1-Antikörper IgM. Das Lupus Antikoagulans (funktioneller koagulometrischer Gerinnungstest, Dilute-Russell's-Viper-Venom-Time-Methode) ist mit einer Ratio von 1,30 grenzwertig (normale Ratio $\leq 1,30$). Zusammen mit der stattgehabten Lungenembolie sind somit die Kriterien für die Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms erfüllt, und die weiteren Untersuchungen zeigen, dass dieses sekundärer Natur sein dürfte. Es finden sich nämlich Antikörper gegen Zellkernantigene (Anti-SS-A und Anti-SS-B) sowie gegen doppelsträngige DNA, was zusammen mit der Sicca-Symptomatik und der vermehrten Müdigkeit den Verdacht auf ein dem Antiphospholipid-Syndrom zugrunde liegendes (primäres) Sjögren-Syndrom nahelegt. Anlässlich der Zweituntersuchung im Rahmen der Thrombophilieabklärung berichtet die Patientin über einen positiven Schwangerschaftstest mit vermutetem Konzeptionstermin etwa drei Wochen zuvor. Wegen der vorliegenden kombinierten Thrombophilie (APC-Resistenz und Antiphospholipid-Syndrom) mit durch die Schwangerschaft zusätzlich erhöhtem Thromboserisiko wird eine Therapie mit niedermolekularem Heparin gestartet. Angesichts der nachgewiese-

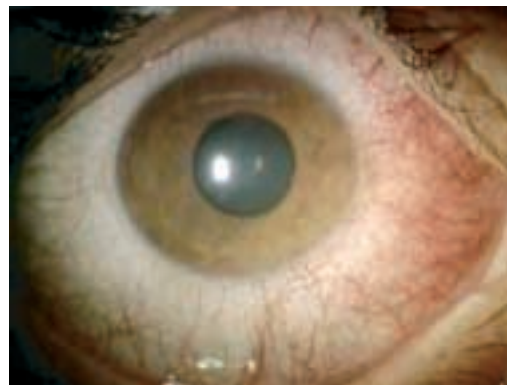


Abbildung 1.
Konjunktivitis sicca.

nen Anti-SS-A- und -SS-B-Antikörper wird eine engmaschige Kontrolle der fetalen Herzaktivität initiiert, da durch die diaplazentare Übertragung von SS-A- und SS-B-Antikörpern ein erhöhtes Risiko eines kongenitalen Herzblocks beim Un- bzw. Neugeborenen besteht.

Diskussion

Beim Antiphospholipid-Syndrom bilden sich Antikörper gegen Phospholipid-Protein-Komplexe, wobei die Proteinkomponente vor allem aus β_2 -Glykoprotein-1, seltener Prothrombin oder Annexin V besteht [1]. Diese Antikörper werden laboranalytisch als Antikardiolipin-Antikörper und/oder als Anti- β_2 -Glykoprotein-1-Antikörper vom Typ IgG, IgM oder IgA erfasst. Antikardiolipin-Antikörper können im Rahmen von Infektionen oder Medikamenteneinnahme falsch positiv ausfallen. Die echten antigenen Ziele der Antiphospholipid-Antikörper sind nicht Lipide, sondern die oben erwähnten Plasmaproteine wie β_2 -Glykoprotein-1, Prothrombin oder Annexin V. Die Antiphospholipid-Antikörper können sich auch als sogenanntes Lupus Antikoagulans manifestieren, indem sie zu einer Verlängerung der Phospholipid-abhängigen Gerinnungstests, allen voran der aPTT führen. Diese antikoagulatorische Eigenschaft besteht aber nur in vitro, in vivo sind das Lupus Antikoagulans wie die übrigen Antiphospholipid-Antikörper prothrombotisch. Voraussetzung für die Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms ist der zweimalige Nachweis positiver Antikörper (Antikardiolipin-

^a Zentrum für Labormedizin,
Kantonsspital Aarau

^b Klinische Hämatologie,
Inselsspital Bern

^c Schwangerschaftsrheumatologie/-immunologie,
Inselsspital Bern

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. A. R. Huber
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital
CH-5001 Aarau

pin-Antikörper und/oder Anti- β_2 -Glykoprotein-1-Antikörper) in einem Abstand von mindestens 6–8 Wochen. Im weiteren gehören dazu eine Anamnese von Thromboembolien, rezidivierenden Aborten und/oder einer Thrombopenie. Das Antiphospholipid-Syndrom kann primär oder sekundär, insbesondere im Rahmen einer Kollagenose (vor allem systemischer Lupus erythematodes), auftreten. Die Thromboembolien spielen sich in etwa zwei Drittel der Fälle im venösen und in etwa einem Drittel im arteriellen (vor allem zerebral) Schenkel ab [2]. Das Risiko für Rezidive, welche sich in über 90% im gleichen Schenkel wie das Erstereignis ereignen, ist sehr hoch, weshalb heutzutage schon nach einem ersten Ereignis die langfristige orale Antikoagulation empfohlen wird mit einem Ziel-INR von >3 [3]. Im Falle eines Kinderwunsches müsste in dieser Situation möglichst noch vor der Konzeption auf eine Therapie mit einem niedermolekularen Heparin umgestellt werden [4, 5], da Coumarine wegen ihrer Teratogenität im ersten Trimenon kontraindiziert sind. Für die Schwangerschaftskomplikationen, welche nebst den Spontanaborten auch intrauterinen Fruchttod, Wach-

tumsretardierung und Frühgeburt beinhalten, werden u.a. thrombotische Verschlüsse von Plazentargefässen mit Infarzierung verantwortlich gemacht. Mit dem kombinierten Einsatz von niedermolekularem Heparin und Aspirin ab Bekanntwerden der Schwangerschaft kann das diesbezügliche Risiko signifikant gesenkt werden. Die Betreuung einer Schwangeren mit Antiphospholipid-Syndrom sollte somit in jedem Fall eine interdisziplinäre Aufgabe darstellen (Gynäkologe, Hämatologe und eventuell Rheumatologe). Dies ist auch der Fall bei der von uns beschriebenen Patientin, die an einem sekundären Antiphospholipid-Syndrom im Rahmen eines Sjögren-Syndroms leidet und bei welcher das Risiko für Thrombosen wie auch für Schwangerschaftskomplikationen durch die APC-Resistenz zusätzlich erhöht wird. Ihre Schwangerschaft und die Geburt sind unter der alleinigen Behandlung mit einem niedermolekularen Heparin – bei fehlenden Aborten in der Anamnese wurde auf den Einsatz von Aspirin verzichtet – absolut komplikationslos verlaufen. Beim Neugeborenen finden sich keine Hinweise für AV-Block oder andere kongenitale Störungen.

Literatur

- 1 Setty Y, Komatireddy G. Antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Front Biosci* 2001;6: E207–12.
- 2 Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:241–58.
- 3 Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993–7.
- 4 Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997;314: 253–7.
- 5 Chandramouli NB, Rodgers GM. Management of thrombosis in women with antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44: 36–47.