

Polycythaemia vera als Risikofaktor für nicht-arteriosklerotische koronare Herzkrankheit und Rezidivthrombose

Ilker Uçkay, Monika Rau, P. E. Ballmer

Ein 54jähriger Mann wurde am 11. April 2002 wegen akutem inferiorem Myokardinfarkt hospitalisiert. Risikofaktoren für Arteriosklerose bestanden keine. Zudem war der Patient sehr sportlich (Bergwanderungen und Skitouren). Cholesterin, Homozystein sowie die Serumglukosewerte befanden sich im Referenzbereich. Auch eine Screening-Untersuchung auf Vaskulitis (ANA, ANCA, Rheumafaktor, Anti-ds-DNS-AK) war normal. Familienanamnese und Status waren unauffällig.

Der Patient war am 28. Dezember 2001 bereits einmal hospitalisiert wegen nitratresistenten Präkordialgien ohne Ausstrahlung. Vier Wochen zuvor war er von einem einmonatigen Nepalaufenthalt mit Trekking auf über 5000 Metern Höhe zurückgekehrt. Bei fehlenden Risikofaktoren für Arteriosklerose, anamnestisch völliger Beschwerdefreiheit während des Trek-

kings sowie Status nach viralem Infekt der oberen Luftwege kurz vor dem Rückflug interpretierten wir seine Beschwerden als «Perimyokarditis» und therapierten mit Ibuprofen.

Das EKG war suggestiv für eine inferiore Ischämie (Abb. 1), die Herzenzyme positiv, die Echokardiographie fiel bland aus – auch ohne Perikarderguss. Einmalig wurde ein fragliches Perikardreiben auskultiert.

Bei unmittelbarem Ansprechen auf das Ibuprofen war die Verdachtsdiagnose «Perimyokarditis» bestärkt und der Patient beschwerdefrei entlassen worden.

Die erstmalig festgestellte Polyglobulie war als sekundär bei vierwöchigem Höhengenaufenthalt angesehen worden, die während der Hospitalisation regrediente Leukozytose im Rahmen der «Perimyokarditis» interpretiert worden. Die Thrombozytenwerte befanden sich damals noch im Referenzbereich.

Im Februar 2002 wurde eine Polycythaemia vera diagnostiziert, nachdem die vermeintlich «sekundäre» Polyglobulie sich jetzt mit einer Vermehrung sämtlicher drei hämatologischer Zellreihen in der Kontrolle nicht normalisiert hatte. Die Therapie bestand aus wöchentlichen Aderlässen.

Der Hämoglobinwert betrug jetzt im April 2002 17,5 g/dl, der Hämatokrit 54%, die Thrombozytenwerte waren bei $535 \times 10^9/l$ und die Leukozyten bei $15,9 \times 10^9/l$. Anamnestisch bestand seit der ersten Hospitalisation eine nicht immer reproduzierbare, atypische, NSAR-sensitive und nitratresistente Angina pectoris CCS Grad III (Canadian Cardiovascular Society Angina Grading System).

Während der Koronarangiographie am 16. April 2002 – sechs Tage nach Myokardinfarkt – wurde ein Verschluss der rechten Koronararterie (RCA) dilatiert und mit einem Stent versorgt. Der Hauptstamm war unauffällig, der Ramus circumflexus (RCX) zeigte wie der Ramus interventricularis anterior (RIVA) leichte Wandunregelmässigkeiten (Abb. 2 und 3). Es wurde rotes und weisses thrombotisches Material aspiriert. Damit wurde klar, dass es sich von Anfang an

Korrespondenz:
Dr. Ilker Uçkay
Division des maladies
infectieuses
HUG
CH-1211 Genf

ilker_uckay@yahoo.com

Abbildung 1.
EKG bei vorletzter Hospitalisation.



wahrscheinlich nicht um eine «Perimyokarditis» gehandelt hatte, sondern um eine koronare Ischämie bei Polycythaemia vera ohne klassische obliterierende Arteriosklerose. Fünf Tage später am 21. April 2002 – elf Tage nach Infarkt – erlitt der Patient trotz Sekundärprävention mit Acetylsalicylsäure, Beta-blockern und Clopidrogel einen inferioren Rezidivinfarkt. In einer zweiten Koronarangiographie zeigte sich eine Thrombose der RCA unmittelbar proximal des liegenden Stents. Dieser Verschluss wurde dilatiert und mit zwei zusätzlichen Stents stabilisiert. Während der Intervention kam es immer wieder zu Thrombosierungen. Der RIVA und der RCX blieben unverändert.

In der Annahme, dass die Polycythaemia vera die Ursache der rasch rezidivierenden Thrombosen war, wurde neu zur Aderlasstherapie eine Medikation mit Hydroxycarbamid begonnen mit dem Ziel, den Hämatokrit unter 45% zu senken. Bei Austritt betrug der Hb-Wert 13,8 g/dl, der Hkt 45%, die Thrombozyten $437 \times$

$10^9/l$, die Leukozyten $10^3 \times 10^9/l$. Seither sind bis August 2002 vier Monate vergangen ohne ein erneutes Thromboserezidiv.

Diskussion

Myeloproliferative Syndrome, insbesondere die Polycythaemia vera, sind als Risikofaktor für arterielle Thrombosen einzustufen. In einer Studie wies unter allen myeloproliferativen Syndromen die Polycythaemia vera die höchste Inzidenz an Thrombosen auf, gefolgt von der essentiellen Thrombozythämie. Während letztere vor allem im Bereich der peripheren Arterien Beschwerden verursachte, war die Polyzythämie für Verschlüsse der Koronarien verantwortlich [1].

Stenting, welches heute nach einer PTCA zum Standard gehört, birgt bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für einen Frühverschluss oder eine Thrombosierung an anderer Lokalisation; dies solange die Grundkrankheit nicht genügend behandelt wird. In der Literatur sind solche Frühverschlüsse eines Stents oder Rezidivthrombosen bekannt [2].

In einem Fall führte ein Vorderwandinfarkt zur Erstdiagnose einer Polycythaemia vera – bei fehlenden Hinweisen auf das Vorliegen einer Arteriosklerose. Nach erfolgreicher PTCA und Stenting kam es acht Tage später zu einem Re-Infarkt bei Stentverschluss. Nach erfolgloser Lysetherapie wurde erneut eine PTCA durchgeführt. Wenige Stunden später musste eine Thrombose an der Femoralispunktionsstelle thrombektomiert werden. Kurz danach erlag die Patientin einem zweiten Infarktrezidiv.

In einer anderen Fallbeschreibung wird bei Polycythaemia vera vor Katheterinterventionen zur Vorsicht gemahnt, nachdem es nach einer Koronarangiographie zu einer totalen thrombotischen Okklusion der Aorta gekommen war. Fallbeschreibungen, in denen der Patient nach einer alleinigen PTCA über 12 Monate unter Thrombozyten-Aggregationshemmern und Vasodilantien beschwerdefrei blieb, zeigen, dass perkutane koronare Interventionen auch bei diesem Krankheitsbild durchaus erfolgreich sein können [3].

Es gibt mehrere Gründe, warum die Polycythaemia vera vermehrt zu venösen und arteriellen thromboembolischen Komplikationen führt. Neben der erhöhten Viskosität bei hohem Hämatokrit spielen die quantitativen und qualitativen Veränderungen der Thrombozyten (Hyperaggregabilität) sowie die durch verminderte Membranfluidität reduzierte Deformierbarkeit der Erythrozyten eine Rolle. In einer Studie verringerten periodische Aderlässe nicht nur den Hämatokrit, sondern verbesserten nachweisbar die Membranfluidität und damit die Deformierbarkeit der Erythrozyten [4].

Abbildung 2.
Koronarangiographie mit Verschluss der rechten Koronararterie vor Rekanalisation.

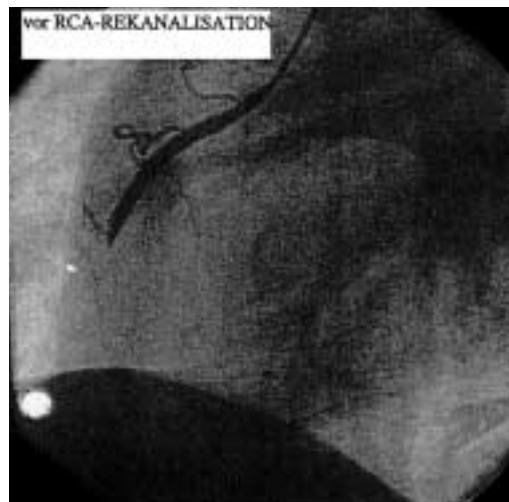
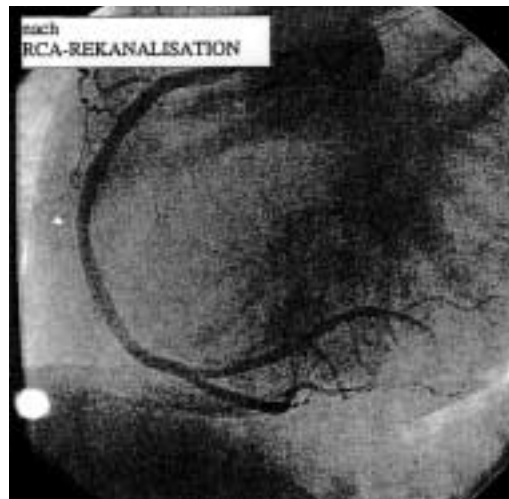


Abbildung 3.
Koronarangiographie mit Verschluss der rechten Koronararterie nach Rekanalisation.



Wahrscheinlich induziert eine Polyglobulie per se eine markante Aktivierung des Gewebe-Endothelinsystems, was ein weiterer Mechanismus zur Vasokonstriktion sein könnte.

Weitere Mechanismen zur Koronaropathie scheint es auch ohne sichtbare thrombotische Okklusion zu geben, wie die Fallbeschreibung einer Autopsie nach einem Myokardinfarkt eines 30jährigen Mannes mit Polycythaemia vera zeigte. Bei ihm wurde, ohne Hinweise für das Vorliegen einer Arteriosklerose oder eines nachweisbaren Thrombus, eine markante Intimaproliferation bei unauffälliger Media und Adventitia gefunden. Diese Proliferation wurde als Ursache multipler Mikrookklusionen der Koronarien interpretiert [5].

Zwei Aspekte des geschilderten Falles sind zu beachten:

- Erstens sind myeloproliferative Syndrome – allen voran die Polycythaemia vera – als

Risikofaktoren für Koronarthrombosen zu sehen, unabhängig davon, ob gleichzeitig Risikofaktoren für eine obliterierende Arteriosklerose bestehen oder nicht.

- Zweitens sollte bei solchen Patienten die primäre Erkrankung nach stattgefundener thromboembolischer Komplikation aggressiv therapiert werden z.B. mit Hydroxycarbamid, da rezidivierende Thrombosen innert kürzester Zeit auftreten können, worüber der Patient selbstverständlich eingehend aufgeklärt werden sollte.

Verdankung

Wir danken unserem Kollegen, Herrn Dr. med. C. Neuenschwander, Kardiologie KSW, für die erste Koronarangiographie und die Beratung.

Literatur

- 1 Randi ML, Fabris F, Tison T, Barbone E, Rossi C, Girolami A. Prevalence of specific thrombotic accidents in patients with thrombocytosis. *Haematologia (Budap)* 1993;25:149–52.
- 2 Goethals P, Evrard S, Dubois C. Recurrent coronary stent thrombosis. *Acta Cardiol* 2000 Dec;55:371–3.
- 3 Guazzi M, Esposito G, Loaldi A. Long-term successful coronary artery angioplasty in polycythemia vera. *J Invasive Cardiol* 1995;7:243–7.
- 4 Ambrus JL, Ambrus CM, Dembinsky W, Sykes D, Kulaylat MN, et al. Thromboembolic disease susceptibility related to red cell membrane fluidity in patients with polycythemia vera and effect of phlebotomies. *J Med* 1999;30:299–304.
- 5 Hermanns B, Handt S, Kindler J, Fuzesi L. Coronary vasculopathy in polycythemia vera. *Pathol Oncol Res* 1998;4:37–9.