

Vom dicken Bein zur erworbenen postpartalen Gerinnungsstörung

Thomas Götz^a, Silvana Romerio Bläuer^a, Susanne Wagner-Skrzypek^b, Giuseppe Colucci^c, Dimitrios Tsakiris^d

^a Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal, ^b Zentrallabor, Kantonsspital Liestal

^c Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Bern, ^d Hämostaselabor DZL, Kantonsspital Basel

Fallbeschreibung

Die 34jährige Patientin stellte sich wegen eines seit dem Vortag extrem schmerzhaft angeschwollenen Unterschenkels am Freitagabend auf der chirurgischen Notfallstation vor. Sie berichtete, dass die Schwellung plötzlich aufgetreten sei ohne vorgängiges Trauma. Klinisch fanden sich ein prall geschwollener Unterschenkel links und ein Hämatom auf dem Fussrücken links. Laborchemisch waren der INR und die Thrombozyten im Normbereich, während die D-Dimere mit 1,14 µg/ml (Normbereich <0,5) erhöht waren, weshalb bei Verdacht auf eine Unterschenkelthrombose der medizinische Assistenzarzt zugezogen wurde.

Bei nochmaliger Befragung der Patientin durch den medizinischen Assistenzarzt war zu erfahren, dass sie seit Geburt ihres Sohnes vor 8 Monaten gehäuft Hämatome an den Extremitäten ohne adäquate Traumen erlitten hatte. Die Schwangerschaft selbst und die Geburt verliefen vollständig komplikationslos. Zudem wurde ihr vor einem Monat wegen persistierender, schmerzhafter Makrohämaturie eine arteriovenöse Fistel am Unterpole der rechten Niere embolisiert. Postinterventionell entwickelte sich im Bereich der Einstichstelle ein Hämatom des gesamten rechten Beines. Die persönliche Anamnese und die Familienanamnese bezüglich Gerinnungsstörungen waren vollständig bland.

Zur weiteren Abklärung wurde noch am gleichen Abend eine Duplexsonographie durchgeführt, die keine Thrombose, jedoch aber ein ausgedehntes Hämatom zwischen dem M. gastrocnemius und dem M. soleus zeigte. Bei nun dringendem Verdacht auf eine Gerinnungsstörung wurde ein erweitertes Gerinnungsscreening durchgeführt. Die aPTT war mit 123 sec deutlich verlängert (Normbereich 32–40 sec), während das Fibrinogen im Normbereich lag. Eine isolierte aPTT-Verlängerung ist vereinbar mit einer Störung in der intrinsischen Gerinnungskaskade und spricht entweder für einen primären Faktorenmangel oder für einen Faktoreninhibitor. Deshalb wurde zur weiteren Diagnostik der Globaltest aPTT-Mischversuch durchgeführt, wonach das Plasma der Patientin mit gesundem Plasma vermischt und inkubiert wird. Unmittelbar nach der Mischung verringerte sich die aPTT auf 61 sec, nach 90 Minuten Inkubation war die


aPTT jedoch wieder mit 98 sec deutlich verlängert (Tab. 1 ) , das Normalplasma und das Patientenplasma blieben nach der Inkubation unverändert. Dies sprach für das Vorliegen eines zeitabhängigen Gerinnungsinhibitors (Hemmkörper). Damit konnte nur rund 7 Stunden nach Eintreffen der Patientin auf der Notfallstation am Freitagabend und mit üblichen diagnostischen Mitteln das Vorliegen eines Gerinnungsinhibitors beziehungsweise einer Hemmkörper-Hämophilie nachgewiesen werden.

Tabelle 1. aPTT-Mischversuch mit Plasma der Patientin und Normalplasma.

	aPTT vor Inkubation (sec)	aPTT nach 90 min Inkubation bei 37 °C (sec)
Normalplasma (NP)	32	34
Patientenplasma (PP)	121	124
NP + PP (1/1, v/v)	61	98

Bei deutlicher Schwellung des Beines und starken Schmerzen wurde die Patientin zur Logensyndrom-Überwachung auf die Orthopädie aufgenommen. Gleichzeitig wurde zur Behandlung der akuten Blutung sofort eine Therapie mit rekombinantem, aktiviertem Faktor VII (rFVIIa, NovoSeven[®]) begonnen.

Trotz adäquater initialer Dosierung und wiederholten Gaben war im Verlauf der Nacht die Schwellung progredient und das Hämoglobin fiel von 9,4 g/dl auf 7,6 g/dl ab. Am nächsten Morgen wurde im Hämostaselabor des Kantonsspital Basel der Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) bestimmt, der mit 3% deutlich erniedrigt war (Normbereich 50–150%). Der Inhibitortiter war mit >200 Bethesda-E/ml sehr hoch. Somit wurde die Diagnose einer erworbenen Hämophilie A gestellt. Daraufhin wurde beschlossen, eine rasche Entfernung des Inhibitors mittels extrakorporeller Immunadsorption zu versuchen, und nicht die Wirkung der klassischen medikamentösen Immunsuppression abzuwarten. Für diesen Zweck wurde die Patientin am gleichen Morgen ins Inselspital Bern verlegt.

Dort musste am Nachmittag wegen Progredienz des Unterschenkelhämatoms eine Faszienspaltung vorgenommen werden. Periinterventionell erhielt die Patientin weiter mehrfach NovoSeven[®]. Im Verlauf wurden insgesamt sechs Immunadsorptionen durchgeführt. Gleichzeitig wurde

eine immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid und Kortikosteroiden begonnen und hochdosiert Immunglobuline verabreicht. Darunter kam es schnell zu einer Stillung der Blutung. Die aPTT war 10 Tage nach Beginn der Therapie zwar mit 47 sec immer noch verlängert, der Inhibitortiter war deutlich rückläufig (<5 BE/ml).

Diskussion

Das Auftreten von FVIII-Inhibitoren bei Patienten ohne hereditäre Hämophilie A ist sehr selten. In einer konsekutiven, unselektierten Kohorte in Süd-Wales betrug die Inzidenz 1,34 pro Million/Jahr [1]. Diese Inhibitoren können postpartal oder in Zusammenhang mit Malignomen oder rheumatischen Erkrankungen auftreten. Für das postpartale Auftreten wird postuliert, dass FVIII vom Embryo durch ein transplazentares Leck in den mütterlichen Kreislauf übertritt, wo es durch den durch die Gravidität veränderten Immunstatus der Mutter als Antigen erkannt wird und so zur Bildung von Antikörpern führt, ähnlich wie die Rhesus-Unverträglichkeit. Die Blutungssymptome der Mutter treten ca. 1 bis 12 Monate nach einer Schwangerschaft auf mit einem Median von 2 Monaten [2]. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit gehäuften Muskelhämatomen, Ekchymosen, Makrohämaturie oder mit starken Blutungen nach operativen Eingriffen. Im Gegensatz zur Hämophilie kommt es relativ selten zu Hämarthrosen. In der oben erwähnten Kohorte hatten 27% der

Patienten eine lebensbedrohliche oder eine Extremitätengefährdende Blutung.

Die Diagnose wird bei einer verlängerten aPTT vermutet, wobei die übrigen globalen Gerinnungsparameter im Normbereich liegen. Der aPTT-Mischversuch sowie die gezielte Bestimmung des FVIII-Spiegels bestätigen die Diagnose. Zudem muss der FVIII-Inhibitortiter gemessen werden.

Die Behandlung beinhaltet Massnahmen sowohl zur akuten Blutstillung als auch zur langfristigen Elimination des Inhibitors durch Immunsuppression. Die akute Behandlung besteht primär aus Optimierung der Gerinnungsverhältnisse durch die Zufuhr von rFVIIa (NovoSeven®) oder von einem Komplex aktivierter Gerinnungsfaktoren (FEIBA®). Eine rasche mechanische Entfernung des Inhibitors kann oft durch eine spezielle extrakorporale Immunadsorption erreicht werden [3]. Diese Therapie wird in Kombination mit einer immunsuppressiven Behandlung durchgeführt. Durch die schnelle Elimination der Antikörper müssen die Patienten weniger lang mit Faktorenkonzentraten behandelt werden, womit deutlich Kosten gesenkt werden können. Zur Immunsuppression wird meistens die Kombination Prednison/Cyclophosphamid verabreicht. Diese führt in der Regel zu einem vollständigen Verschwinden der Inhibitoren, Normalisierung der aPTT und FVIII-Spiegel innerhalb von wenigen Monaten [2, 3]. Neuerdings kann auch die viel versprechende B-Lymphozyten-Depletion mit Rituximab (Mabthera®) eingesetzt werden [4].

Korrespondenz:

Dr. med. Silvana Romero Bläuer
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
Rheinstrasse 26
CH-4410 Liestal
silvana.romero@ksli.ch

Literatur

- 1 Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004; 124:86-90.
- 2 Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995;73:1-5.

3 Freedman J, Rand ML, Russell O, Davis C, Cheatley PL, Blanchette V, Garvey MB. Immunoadsorption may provide a cost-effective approach to management of patients with inhibitors to FVIII. *Transfusion* 2003;43:1508-13.

4 Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004;103:4424-8. Epub 2004.