

Winterliche Anämie und marmorierte Füsse

Katharina Mischler, Thomas Brack, Christina Züger

Kantonsspital Glarus

Fallvorstellung

Die 75-jährige Patientin wurde uns im vergangenen Winter zur Abklärung einer makrozytären Anämie trotz ausreichender Vitamin-B₁₂-Substitution mit begleitender progredienter Anstrengungsdyspnoe, Abgeschlagenheit und Müdigkeit zugewiesen. Der Hämoglobinwert beim Hausarzt betrug 94 g/dl und das MCH war mit 103,6 fl deutlich erhöht. Die Patientin gab des Weiteren an, dass sie ab und zu Nachtschweiss sowie oft kalte Füsse habe und diese nach dem Duschen auch marmoriert seien.

Die Patientin war im Jahre 2000 im Rahmen eines Mammakarzinoms mit Operation und Radiochemotherapie kurativ behandelt worden. 2007 erfolgte eine Stenteinlage bei koronarer Eingefässerkrankung. Die kardiovaskulären Risikofaktoren waren ein mit oralen Antidiabetika eingestellter Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie sowie jahrelanges Passivrauchen. Die seit längerem etablierte Medikation bestand aus Azetylsalizylsäure, Metformin, Glimepirid, Atenolol, Atorvastatin und zum Schlafen Oxazepam. Keine bekannten Allergien, vernachlässigbarer Alkoholkonsum. Die Patientin war verwitwet und hatte früher auf dem Büro gearbeitet.

Im Eintrittsstatus fielen hypertone Blutdruckwerte auf, und am linken Fuss zeigte sich eine Livedo reticularis. Der übrige Status war unauffällig. Laborchemisch fand sich eine deutliche Erhöhung des gesamten und indirekten Bilirubins (58 µmol/l bzw. 51,6 µg/l) sowie eine Erhöhung der LDH (490 U/l). Der Urinstatus war bland.

Das Blutbild konnte nicht bestimmt werden, da das Blut im Röhrchen geronnen war. In früheren Akten von 2009 fand sich ein Eintrag, dass die Hämatologie deshalb nicht aus dem EDTA-, sondern aus dem Zitratröhrchen bestimmt werden sollte. Doch gerann dieses Mal das Blut auch im Zitratröhrchen; und weil es im kalten Röhrchen gerann, stand der Verdacht auf Kälteantikörper im Vordergrund. Die Patientin wurde ins Labor gebracht, die Röhrchen wurden auf 37 °C vorgewärmt und dann die Hämatologie bestimmt. Der Hämoglobinwert betrug 10,4 g/dl. Eine weitere Handdifferenzierung war noch immer nicht möglich, weil sich Mikrothromben gebildet hatten. Deswegen konnte bei uns weder maschinell noch manuell eine korrekte Bestimmung der Indizes, der Retikulozytenzahl und des RDW (*red blood cell distribution width*) vorgenommen werden.

Aufgrund der Anamnese mit den typischen Zeichen einer Anämie, der laborchemisch erhöhten Hämolysparameter Bilirubin und LDH sowie dem Gerinnen des Blutes bei Kälte lag die Verdachtsdiagnose einer auto-

immunhämolytischen Anämie mit Kälteantikörpern nahe. In der weiteren Abklärung konnte ein Haptoglobinwert unter 6 mg/dl bestimmt werden und der direkte Coombstest fiel positiv aus. Schliesslich wurden in der immunhämатologischen Spezifizierung Anti-C3d-Antikörper nachgewiesen, womit die Diagnose einer autoimmunhämolytischen Anämie vom Kältetyp definitiv gestellt werden konnte. Retrospektiv interpretierten wir die vom Hausarzt gemessene Makrozytose als Kombination einerseits einer Retikulozytose und andererseits der Verformung der Erythrozyten durch die auf ihnen haftenden Antikörper.

Diskussion

Die idiopathische Form ist mit einer Inzidenz von 1:1 000 000 sehr selten. Gerade einmal knapp acht Personen sind somit in der Schweiz betroffen. Ursächlich für eine akut aufgetretene autoimmunhämolytische Anämie sind meist Infektionen mit Erregern wie Mykoplasmen oder Ebstein-Bar-Virus. Bei unserer Patientin handelte es sich um ein chronisches Geschehen. Dieser Situation liegt häufig eine lymphoproliferative Erkrankung zugrunde, wobei das Auftreten von Kälteantikörpern einem Malignom Jahre vorausgehen kann. Deshalb wurden bei unserer Patientin nach der Sicherung der Diagnose weitere Untersuchungen zum Ausschluss eines ursächlichen Tumorleidens durchgeführt.

Im Röntgen Thorax war keine Raumforderung sichtbar, und der nochmals genau erhobene klinische Status des lymphatischen Gewebes war unauffällig. In der Knochenmarkspunktion zeigte sich kein Lymphom, wohl aber eine monoklonale Plasmazellproliferation. Diese war mit 8–10% jedoch nur gering und erfüllte die Kriterien eines Plasmazytoms nicht. Allein aufgrund des Knochenmarkbefundes hätte somit von einem MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) ausgegangen werden können. In der gleichzeitig abgenommenen Serumelektrophorese mit Immunfixation zeigte sich aber, dass diese monoklonale Plasmazellproliferation eine monoklonale Gammopathie IgG Lambda und einen sehr schwach ausgeprägten M-Gradienten IgM Kappa produzierte. Somit lag eine biklonale Gammopathie vor. Weil daraus im Verlauf ein Multiples Myelom entstehen könnte, wurde der Patientin eine Kontrolle drei Monate später empfohlen.

Therapeutisch konnte der oligosymptomatischen Patientin nicht viel geboten werden. Einzig der Schutz von exponierten Körperstellen wie Nasenspitze, Hände und Füsse vor Kälte wurde ihr dringend angeraten.

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bei Kälteantikörpern ist die Anämie meist nicht sehr ausgeprägt, so dass Transfusionen kaum nötig werden. Im Vergleich zu hämolytischen Anämien bei Wärmeantikörpern sind Steroide bei Kälteantikörpern schlechter wirksam. Auch myelosuppressive Medikamente wie Azathioprin oder Cyclophosphamid sowie eine Splenektomie, welche alle bei Wärmeantikörpern einen gewissen Nutzen zeigen, sind bei Kälteantikörpern wirkungslos. Einzig mit Rituximab gibt es vielversprechende Resultate, wobei weitere Studien noch folgen müssen.

Fazit

- Idiopathische autoimmunhämolytische Anämien vom Kältetyp sind mit 1:1 000 000 sehr selten.
- Viel häufiger sind sie mit malignen Erkrankungen (vor allem aus dem lymphoproliferativen Kreis) assoziiert.
- Richtungsweisend sind die Anamnese, das typische Labor mit Zeichen einer Hämolyse (Erhöhung des Bilirubinwertes, wobei dieser vor allem aus dem unkonjugierten Anteil besteht, sowie Erhöhung des

LDH-Wertes), Erniedrigung des Haptoglobinwertes und eine Retikulozytose bei meist normochrom-normozytärer Anämie mit Mikrosphärozyten im Ausstrich.

- Immnhämatologischer Nachweis und Spezifizierung von Antikörpern sichern die Diagnose.
- Therapieoptionen: v.a. Schutz der Akren vor Kälteexposition.

Verdankung

Wir danken Dr. Jeroen Goede, Oberarzt Hämatologie im Universitäts-Spital Zürich, für seine wertvolle Beratung.

Korrespondenz:

Dr. med. Katharina Mischler
Kantonsspital Glarus
Burgstrasse 99
CH-8750 Glarus
kaemi@gmx.ch

Empfohlene Literatur

- Zeerleder S. Autoimmunhämolytische Anämie – eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Schweiz Med Forum. 2010; 10(37):626–33.