

Panzytopenie bei Thiopurinmethyltransferase-Mangel

Caroline Berberat^a, Monika Ebnöther^b, Ronald Schoenenberger^b

^a Departement Innere Medizin, Universitätsklinik Basel

^b Klinik für Innere Medizin, Bürgerspital Solothurn

Fallbeschreibung

Die 36-jährige, 60 kg schwere Patientin wurde uns wegen multipler Hämatome am ganzen Körper ohne vorangegangene Traumata, einer progredienten Anstrengungsdyspnoe und einer Muskelschwäche vor allem der unteren Extremität zugewiesen. Seit acht Monaten war ein Morbus Crohn bekannt, der seit einem Monat mit Budenosid (Entocort® CIR®) 3 × 3 mg/d, Prednisolon (Spiricort®) 5 mg/d und Azathioprin (Imurek®) 150 mg/d, entsprechend der Zieldosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht, behandelt wurde. Bei Eintritt war sie in gutem Allgemeinzustand und kardiopulmonal kompensiert. Es liessen sich multiple Hämatome objektivieren. Das Labor zeigte eine Panzytopenie (Hämoglobin 70 g/l bei einer absoluten Retikulozytenzahl von $6 \times 10^9/l$, Leukozyten 2,0 G/l, Neutrophile 0%, Thrombozyten 14 G/l). Klinisch und im Labor fanden sich keine Hinweise auf einen Infekt (CRP 9 mg/l). Der Gerinnungsstatus (Prothrombinzeit, aPTT, Fibrinogen und -spaltprodukte) war unauffällig. Hinweise für eine hämolytische Anämie fehlten im Labor (LDH und Haptoglobin normal, direkter Coombs-Test negativ, keine Fragmentozyten).

Mit der Arbeitshypothese eines malignen Lymphoms als Ursache der Panzytopenie wurde eine thorako-abdominale Computertomographie veranlasst, die ausser einem Uterus myomatosus keinen pathologischen Befund zeigte, insbesondere keine vergrösserten Lymphknoten und keine Hepatosplenomegalie. Serologisch konnte kein akuter Virusinfekt identifiziert werden, der eine Panzytopenie hätte erklären können. Der Befund der Knochenmarkspunktion zeigte ein hypozelluläres Knochenmark mit Reifungsstopp auf Niveau Promyelo-/Myelozyten und eine praktisch fehlende Erythropoiese im Sinne einer unspezifischen Veränderung (Abb. 1 ). Die Immunphänotypisierung des Knochenmarks zeigte keinen Hinweis für eine monoklonale Erkrankung. Die später eingetroffene Knochenmarkszytogenetik war normal. Wir gingen in der Folge von einem medikamentös-toxischen Knochenmarksschaden aus und stoppten die Azathioprintherapie.

Da die Patientin kein Allopurinol einnahm, das kompetitiv den Abbau des 6-Mercaptopurins hätte hemmen können, mussten wir von einem genetisch bedingten verminderten Abbau ausgehen (Abb. 2 ). Tatsächlich konnten wir mit einer Abbaurate von nur 15 nmol Methylthioguanin/Gramm Hämoglobin pro Stunde eine verminderte Aktivität der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) (Normalwert >35 nmol) feststellen. Die Genotypisierung ergab das Resultat einer homozygoten Mutation im TPMT-Gen vom Typ *3A/*3A.

Im Spitalverlauf kam es bereits zu einer leichtgradigen Besserung der Panzytopenie. Der klinische Verlauf war erfreulich. Es traten weder Fieber noch Infekte auf. Wir konnten die Patientin in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen. Die klinischen und Labornachkontrollen erfolgten ambulant, und es kam innert vier Wochen zu einer Normalisierung der hämatologischen Werte.

Diskussion

Eingesetzt wird Azathioprin unter anderem bei Patienten mit Autoimmunhepatitiden, rheumatoider Arthritis, Lupus erythematodes, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sowie als Teil der Immunsuppression bei Transplantationen. Azathioprin kann beim M. Crohn, wie bei unserer Patientin, als Erhaltungstherapie auch mit dem Ziel der Dosisreduktion der Steroide eingesetzt werden [1]. Nebenwirkungen von Azathioprin sind nicht selten. Neben gastrointestinalen Beschwerden, Fieber, reversiblen Haarausfall und Hautmanifestationen ist die Myelotoxizität die wohl gefürchtetste Komplikation [2]. Nebenwirkungen treten im Rahmen von Überdosierungen, Arzneimittelinteraktionen und bei vermindertem enzymatischem Abbau infolge Genmutationen der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) auf. Azathioprin wird in der Leber rasch nicht-enzymatisch in die aktive Form 6-Mercaptopurin umgewandelt (Abb. 2). Der enzymatische Abbau von 6-Mercaptopurin erfolgt in unterschiedlichem Ausmass durch die Xanthinoxidase in Methylthiopurin, durch die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) in 6-Methylcaptopurin oder via die Hypoxanthinphosphoribosyltransferase in ein Thioguaninnukleotid. Bei Polymedikation, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, ist Vorsicht geboten. Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase, welche am enzymatischen Abbau des Azathioprins beteiligt ist. Folglich muss bei simultaner Einnahme von Allopurinol und Azathioprin die Dosierung des Azathioprins auf $\frac{1}{4}$ der üblichen Dosierung reduziert werden [2–4].

Die gefährlichste Nebenwirkung des Azathioprins ist die Myelotoxizität. Verschiedene Studien zeigten, dass die Myelosuppression etwa 1–2 Monate nach Therapiebeginn auftreten kann [1]. Unsere Patientin stand vor der Hospitalisation seit zwei Monaten unter Azathioprin. Genmutationen der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) führen zu Alterationen der Enzymaktivität, d.h., je nach Mutationsart ist die Enzymaktivität vermindert bis fehlend. Es lassen sich vier Genmutationen (TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B, TPMT*3C) unterscheiden, die für ca. 80% aller TPMT-Defizite verantwortlich sind.

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

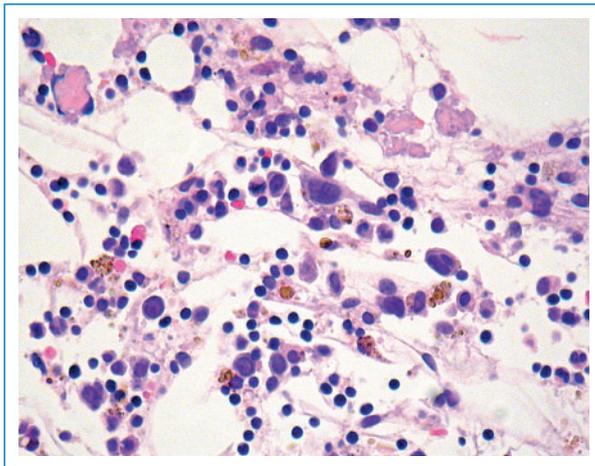


Abbildung 1
 Hypozelluläres Knochenmark mit leichtem interstitiellem Ödem und Lymphozytose. Hypoplasie und Reifungsstörung der Myelopoese. Hypoplasie und groteske megalo-/makroblastäre Veränderungen der Erythropoese. Linksverschiebung der Megakaryopoese. Siderose. Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn PD Dr. Alexander Tzankov, Head Histopathology & Autopsy, Institute of Pathology, Universitätsspital Basel.

Etwa 10% der weissen Bevölkerung tragen heterozygot eine TPMT-Variante, was zu einer verminderten Enzymaktivität führt. Etwa 0,3% sind homozygote Träger von TPMT-Variationen mit fehlender Enzymaktivität [5]. Auch bei unserer Patientin lag eine Mutation im TPMT-Gen vor. Sie war homozygote Trägerin der Genmutation TPMT*3A/*3A, so dass bei ihr keine weiteren Therapien mit Azathioprin und anderen Purinanaloga erfolgen dürfen [5]. Die TPMT-Aktivität lässt sich an spezialisierten Zentren bestimmen. Patientenerthrozyten werden isoliert und kultiviert, die TPMT-Aktivität wird anhand des Umsatzes des aus dem Mercaptopurin gebildeten Methylthiopurins berechnet [6]. Eine Aktivität unter 35 nmol MTG/g Hb*h deutet darauf hin, dass eine Mutation im TPMT-Gen vorliegt. Anhand der Genotypisierung aus EDTA-Blut lässt sich eine heterozygote Genmutation mit verminderter Enzymaktivität von einer homozygoten Genmutation mit fehlender Enzymaktivität unterscheiden.

Dieses Fallbeispiel illustriert, wie die Kenntnis der individuellen, genetisch determinierten Reaktion des Organismus auf Pharmaka (Pharmakogenetik) sowohl für die Abschätzung der Wirkung als auch für die Interpretation von Nebenwirkungen bereits heute auch im Praxisalltag von Bedeutung sein kann. Die Zukunft der spezialisierten Pharmakotherapie wird in einer auf das Individuum und seinen genetischen Bauplan massgeschneiderten Medikation liegen.

Korrespondenz:

Caroline Berberat
 Departement Innere Medizin
 Universitätsklinik
 CH-4031 Basel
berberatc@uhbs.ch

Literatur

- Best C, Sudel S. Bone Marrow Suppression in the Setting of Normal Thiopurine Methyltransferase Phenotype Testing. *Clin Pediatrics (Phila)*. 2010;49:901-3.
- Fargher EA, Tricker K, Newman W, Elliot R, Roberts SA, Shaffer JL, et al. Current use of pharmacogenetic testing: a national survey of thiopurine methyltransferase testing prior to azathioprine prescription. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:187-95.
- Ansari A, Elliott T, Baburajan B, Mayhead P, O'Dohohue J, Chocair P, et al. Long-term outcome using allopurinol co-therapy as a strategy for overcoming thiopurine hepatotoxicity in treating inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol and Ther*. 2008;6:734-41.
- Hadda V, Pandey BD, Gupta R, Goel A. Azathioprine induced pancytopenia, a serious complication; *J Postgrad Med*. 2009;55:139-40.
- Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie H, Sludden J, Collier DA, Li T, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics*. 1999; 9:37-42.
- Sheffield LJ, Phillimore HE. Clinical use of pharmacogenomic tests in 2009. *Clin Biochem Rev*. 2009;30:55-65.

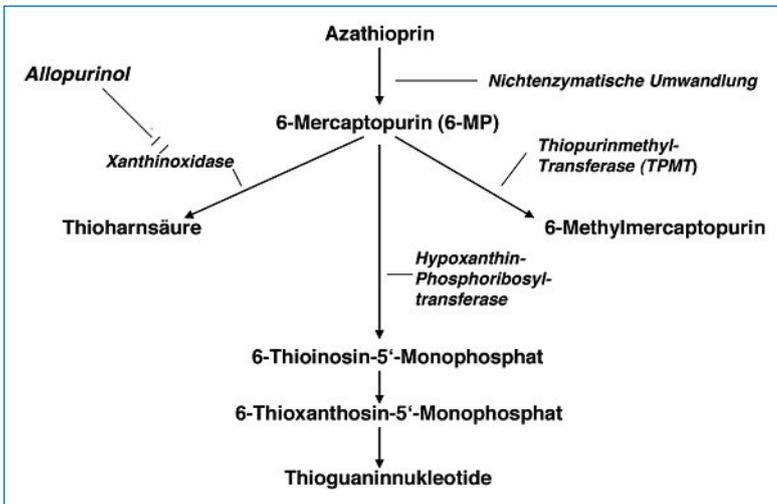


Abbildung 2
 Abbaumetabolismus von Azathioprin. Nach der nicht-enzymatischen Umwandlung in 6-Mercaptopurin erfolgt der Abbau auf drei verschiedenen Wegen. Die Hemmung der Xanthinoxidase durch eine gleichzeitige Therapie mit Allopurinol oder Defektmutationen der Thiopurinmethyltransferase können zu lebensbedrohlicher Myelotoxizität von Azathioprin führen.