

Klinische Resultate sollten nicht banalisiert werden

Ungewöhnliche Bauchschmerzen ...

Silvia Freire^a; Prof. Dr. med. Peter Vollenweider^a; Prof. Dr. med. Lorenzo Alberio^b; Dr. med. Mathilde Gavillet^b

^a Département de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne

^b Service d'hématologie, Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne

Fallbeschreibung

Ein 44-jähriger Patient kommt aufgrund von Bauchschmerzen, die zehn Tage zuvor begonnen haben, in die Notaufnahme. Diese sind persistierend, progredient, haben eine Intensität der Stufe 7/10, sind im Epigastrium lokalisiert und strahlen in den Unterbauch aus. Der Patient leidet weder an Übelkeit noch Erbrechen und weist keinen Status febrilis auf. Der Darmtransit ist erhalten. Der Patient ist normoton mit einem Blutdruck von 127/77 mm Hg, normokard bei 80 Schlägen/min, afebril mit einer Körpertemperatur von 36 °C und seine Sauerstoffsättigung bei Raumluft beträgt 99%. Die klinische Untersuchung ergibt physiologische Darmgeräusche sowie Schmerzen im Epigastrium bei der Palpation ohne Abwehrspannung oder Loslassschmerz. Die restliche körperliche Untersuchung gestaltet sich unauffällig.

Das Erstlabor bestehend aus kleinem Blutbild, Blutgerinnungstest und Blutchemie mit Leber- und Pankreaswerten ist, bis auf leichte Entzündungszeichen (CRP von 68 mg/l, Norm: <10) und eine leichte Thrombozytose (375 G/l, Norm: 150–350), normal.

Frage 1: Welche paraklinische Untersuchung erscheint Ihnen in diesem Stadium am sinnvollsten?

- a) Eine Abdomensonographie
- b) Eine Computertomographie (CT) von Abdomen und Becken
- c) Eine Gastroskopie
- d) Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens
- e) Keine paraklinische Untersuchung

Eine Abdomensonographie ist die erste wichtige Untersuchung bei Bauchschmerzen, da sie nicht invasiv ist und keine Strahlenbelastung aufweist. Bei unserem Patienten ist sie unauffällig.

Ein Abdomen-Becken-Kontrastmittel-CT wird zur Ergänzung der erstgenannten Untersuchung durchgeführt. Es zeigt eine schwere Thrombose des Hauptastes und der abzweigenden Äste der Vena portae, die sich nach proximal bis in den Bereich der Vena mesenterica superior und ihrer distalen Äste erstreckt. Ferner ist auf den CT-Bildern eine starke Fettinfiltration rund um die Vena portae und den Abgang der Vena mesenterica superior mit einer leichten Wandverdickung des distalen Sigmoids sowie einer sehr geringen Menge

freier Flüssigkeit im Becken sichtbar. Leberparenchym und Pankreas sind frei von Läsionen. Weitere intra-abdominelle Anomalien liegen nicht vor.

Da keine Alarmsymptome wie eine Anämie oder Blutungen bestehen, muss nicht sofort eine Gastroskopie durchgeführt werden.

Eine Abdomen-MRT ist in der Notaufnahme nicht die Untersuchung der Wahl, da häufig kein MRT-Gerät zur Verfügung steht. Zudem ist es bei den meisten abdominalen Erkrankungen einer CT nicht überlegen.

Frage 2: Welches ist die Ihrer Meinung nach unwahrscheinlichste Ursache dieser Pfortaderthrombose?

- a) Eine Leberzirrhose
- b) Eine septische Thrombose infolge einer abdominalen Infektion
- c) Eine hereditäre Thrombophilie
- d) Ein Antiphospholipid-Syndrom
- e) Ein myeloproliferatives Syndrom

Eine Pfortaderthrombose ist eine ungewöhnliche Lokalisation und es gibt zahlreiche Risikofaktoren (Tab. 1). Dazu zählen lokale und die üblichen systemischen Faktoren [1].

Ogleich die Leberzirrhose ein häufiger Grund ist, kann diese Diagnose bei unserem Patienten mit gelegentlichem Alkoholkonsum, normaler Blutgerinnung und fehlenden Anzeichen im Ultraschall zuverlässig ausgeschlossen werden.

Eine Infektion des Verdauungstrakts ist eine mögliche Ursache [1]. Angesichts der leichten Wandverdickung des distalen Sigmoids in der CT wird eine septische Thrombophlebitis aufgrund einer Infektion des Verdauungstrakts vermutet, weshalb eine empirische Therapie mit Ceftriaxon und Metronidazol begonnen wird. Da jedoch nach wie vor Entzündungszeichen bestehen, kein Fieber vorliegt, die Blutkulturen negativ sind und bei der Rektosigmoidoskopie keine Anomalien gefunden werden, die mit dem aktuellen klinischen Bild übereinstimmen, wird die Antibiotikabehandlung schliesslich wieder abgesetzt.

Ein Thrombophilietest zur Suche nach einer Faktor-V-Leiden- und Prothrombinmutation ist negativ. Aufgrund der akuten Phase der Erkrankung und der laufenden Antikoagulationsbehandlung, die zu falsch positiven Resultaten führen können, werden keine



Silvia Freire

Tabelle 1: Ursachen der Pfortaderthrombose (modifiziert nach [1]).

Lokal	Infektionen	Omphalitis <i>Bacteroides-fragilis</i> -Bakteriämie Pylephlebitis Abdominelle Sepsis Lymphadenitis Tuberkulose
	Entzündungen (sonstige)	Appendizitis Divertikulitis Pankreatitis Cholezystitis Perforation eines Magengeschwürs Trauma Abdominelle Eingriffe Entzündliche Erkrankungen des Verdauungstrakts Behçet-Krankheit Endoskopische Sklerotherapie Retroperitonealfibrose Vaskuläre Kollagenose
	Krebs	Hepatozelluläres Karzinom Pankreaskarzinom Magenkrebs Lymphom
	Leberzirrhose	
Systemisch	Kongenital	Faktor-V-Leiden Mutation des Prothrombingens Antithrombinmangel Protein-C- oder -S-Mangel
	Erworben	Krebs (Trousseau-Syndrom) Schwangerschaft und orale Kontrazeptiva Myeloproliferative Erkrankungen Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) Antiphospholipid-Syndrom Hyperhomocysteinämie

Tests auf weitere Thrombophiliearten durchgeführt (Tab. 2) [2, 3].

Das Antiphospholipid-Syndrom ist eine Erkrankung mit klinischen und labortechnischen Faktoren wie venösen und arteriellen Thrombosen (oder Geburtskomplikationen bei Frauen) sowie mindestens 2-mal positivem Antikardiolipin- und/oder Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper- und/oder Lupus-Antikoagulans-Nachweis im Abstand von 12 Wochen [3]. Die Tests auf Antikardiolipin- und Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper sind negativ. Aufgrund der laufenden Antikoagulation wird kein Test auf das Lupus-Antikoagulans durchgeführt, da diese zu falsch positiven Resultaten führen kann.

Myeloproliferative Neoplasien sind Erkrankungen im Grenzbereich zwischen lokalen und systemischen Ursachen [1], die sehr häufig (in 40% der Fälle und gelegentlich als erste Krankheitsmanifestation) mit Abdominalthrombosen assoziiert sind [4]. Daher sollte bei einer Abdominalthrombose ohne offensichtliche Ursache

(Leberzirrhose, chirurgischer Eingriff) ein JAK2-Mutationscreening durchgeführt werden. Der Blutausschlag zeigt eine Thrombozytose mit ausgeprägter Anisozytose (zahlreiche Riesenformen und degranulierte Zellen), was auf eine myeloproliferative Neoplasie des Subtyps essentielle Thrombozythämie hindeutet [5].

Frage 3: Welche Untersuchung gehört nicht zu den empfohlenen Methoden, um eine essentielle Thrombozythämie zu bestätigen?

- Eine Knochenmarkbiopsie
- Der Test auf eine JAK2-V617F-Mutation
- Der Test auf ein BCR-ABL-Fusionsgen
- Die Suche nach Ursachen für eine reaktive Thrombozytose
- Der Test auf ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom

Bei der essentiellen Thrombozythämie (ET) handelt es sich ebenso wie bei der Polycythaemia vera (PV), der primären Myelofibrose (PMF) oder der chronischen myeloischen Leukämie (CML) um eine myeloproliferative Neoplasie, wobei sich die einzelnen Erkrankungen zum Teil überschneiden [4]. Für diese Diagnose müssen eine reaktive Thrombozytose beziehungsweise das Vorliegen anderer myeloproliferativer Neoplasien ausgeschlossen worden sein [5].

Die Unterscheidung der oben genannten Erkrankungen erfolgt anhand einer Knochenmarkbiopsie und einer anschliessenden morphologischen und histologischen Untersuchung [5]. Klassischerweise ist eine Proliferation, insbesondere mit einer erhöhten Zahl grosser, reifer Megakaryozyten, nachweisbar [5].

In 55% der ET (in 98% der PV und 50% der PMF) liegt eine JAK2-V617F-Mutation vor. Dies bestätigt, dass es sich bei der ET um eine klonale Stammzellerkrankung handelt [5]. Bei dringendem klinischen Verdacht und negativer JAK2-V617F-Mutation sind umfangreichere Gentests, insbesondere die Suche nach einer Calreticulinmutation (bei 25–35% der ET positiv) und einer Mutation des Gens für den Thrombopoetinrezeptor (MPL, bei 3–5% der ET positiv) sinnvoll. Sind diese alle negativ, kann eine ET nach Ausschluss der Ursachen für eine reaktive Thrombose (Eisenmangel, Splenektomie, Entzündung, Infektion usw.) diagnostiziert werden [6]. Beim Fehlen des BCR-ABL-Fusionsgens ist eine CML, die sich im Anfangsstadium in Form einer isolierten Thrombozytose manifestieren kann, auszuschliessen [4]. Da für CML eine äusserst wirksame, zielgerichtete Therapie (Tyrosinkinaseinhibitor) zur Verfügung steht, ist es bei einer nicht reaktiven Thrombozytose unerlässlich, nach dieser Erkrankung zu suchen.

Das erworbene von-Willebrand-Syndrom ist eine Komplikation der ET, kein Diagnosekriterium. Wenn die Thrombozytenzahl 500 G/l übersteigt, besteht ein mit dem Thrombosegrad korreliertes Risiko, dass die

Tabelle 2: Einflüsse von akuter Thrombose, Heparin und Vitamin-K-Antagonisten auf die Auswertung von Thrombophilietests (modifiziert nach [2, 3]).

Test	Akute Thrombose	Unfraktioniertes Heparin	Niedermolekulares Heparin	Vitamin-K-Antagonist
Prothrombin-20210-Mutation	Zuverlässig	Zuverlässig	Zuverlässig	Zuverlässig
Faktor-V-Leiden	Zuverlässig	Zuverlässig	Zuverlässig	Zuverlässig
Aktivierte-Protein-C-Resistenz	Zuverlässig	?	?	Zuverlässig
Protein-C-Aktivität	?	Zuverlässig	Zuverlässig	Falsch positives Ergebnis möglich
Protein-S-Antigen	Falsch positives Ergebnis möglich	Zuverlässig	Zuverlässig	Falsch positives Ergebnis möglich
Antithrombinaktivität	Falsch positives Ergebnis möglich	Falsch positives Ergebnis möglich	Falsch positives Ergebnis möglich	Falsch negatives Ergebnis möglich
Lupus-Antikoagulans	Falsch positives Ergebnis möglich	?	Falsch positives Ergebnis möglich	Falsch negatives Ergebnis möglich
Antikardiolipinantikörper	Falsch positives Ergebnis möglich	Zuverlässig	Zuverlässig	Zuverlässig
Anti-β2-Glykoprotein I-Antikörper	Falsch positives Ergebnis möglich	Zuverlässig	Zuverlässig	Zuverlässig
Homocystein	Zuverlässig	Zuverlässig	Zuverlässig	Zuverlässig

Funktionsrate des von-Willebrand-Faktors (durch Adsorption an die Thrombozytenoberfläche und sekundäre Spaltung) verringert ist, und demzufolge ein Blutungsrisiko [4]. Dies ist insbesondere bei einer Antiaggregations-/Antikoagulationsbehandlung der Fall [5].

Unser Patient weist eine JAK2-V617F-Mutation auf, der Test auf das BCR-ABL-Fusionsgen ist negativ und die Knochenmarkpunktion bestätigt die ET-Diagnose.

Frage 4: Welche Behandlung ist sofort zu empfehlen?

- Eine Antikoagulation
- Eine Antiaggregation mit Acetylsalicylsäure
- Eine Antiaggregation mit Clopidogrel
- Eine Zytoreduktion mit Hydroxyurea
- Keine

Der Patient leidet an einer Pfortaderthrombose, die, wie jedes andere Thromboseereignis, sofort mit einer therapeutischen Antikoagulation behandelt werden muss. Daher wird eine Antikoagulation mit Acenocoumarol begonnen und langfristig beibehalten.

Acetylsalicylsäure ist für alle Patienten mit ET empfehlenswert, wenn keine Kontraindikationen vorliegen [6]. Obgleich es nur wenige Studien zu diesem Thema gibt, kann bei Unverträglichkeit die Verwendung anderer Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel in Betracht gezogen werden [6].

Eine zytoreduktive Therapie wird bei Patienten mit hohem Thromboserisiko (Alter >60 Jahre, Thrombose in der Vorgeschichte) empfohlen [6]. Eine Senkung der Thrombozytenzahl auf Werte von <600 G/l und <400 G/l hat sich ebenfalls als Schutzfaktor erwiesen. Bei unserem Patienten wäre aufgrund der anamnestisch

bekanntem Thrombose eine Zytoreduktion indiziert. Nichtsdestotrotz wurde diese angesichts eines Thrombozytenwerts, der 485 G/l nicht übersteigt, sondern eher bei 350 G/l liegt, nicht durchgeführt.

Nicht zu behandeln, stellt angesichts der Pfortaderthrombose und der festgestellten hämatologischen Erkrankung keine geeignete Strategie dar.

Frage 5: Welches ist mit den aktuellen Therapien die Haupttodesursache von Patienten mit ET?

- Das Alter
- Arterielle Thrombosen
- Die Entwicklung einer Myelofibrose
- Die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML)
- Hämorrhagische Ereignisse

Bei einer ET sind das Thromboserisiko (6,6%/Patient/Jahr gegenüber 1,2% in der gleichaltrigen Kontrollpopulation) ebenso wie die Sterblichkeit und Morbidität bezüglich arterieller Ereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt) signifikant erhöht [6]. Trotzdem können diese Risiken bei Hochrisikopatienten mit Gabe von Acetylsalicylsäure und Zytoreduktion auf einen mit der Allgemeinbevölkerung nahezu vergleichbaren Wert gesenkt werden.

Mit Ausnahme von Patienten, die eine extreme Thrombozytose (>1000 G/l) mit dem Risiko für ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom aufweisen, ist das spontane Blutungsrisiko, auch unter Antiaggregation, gering. Vor der Verschreibung der Antiaggregation und invasiven Eingriffen sind jedoch die Funktions- und die Antigenrate des von-Willebrand-Faktors zu bestimmen.

Patienten mit ET haben in den ersten zehn Jahren nach der Diagnose eine mit der Allgemeinbevölkerung ver-

Korrespondenz:
Silvia Freire,
Médecin assistante
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Silvia.Freire766[at]
hotmail.com

gleichbare Lebenserwartung, die danach jedoch aufgrund des Risikos der Entwicklung einer AML (um 2% nach 10, 8% nach 20 und 24% nach 30 Jahren) oder einer PMF (jeweils um 4%, 28% und 58%) abnimmt [6]. Das Alter bei der Diagnosestellung und somit die Lebensdauer mit der Erkrankung haben einen grossen Einfluss auf das Überleben, die Erhöhung des Thromboserisikos oder des Risikos eines Übergangs in eine Leukämie (mit einer entsprechend schlechten Prognose) und indirekt auf die Erhöhung der Sterblichkeit aufgrund der oben genannten Faktoren.

Diskussion

Die klinische Vorgeschichte dieses Patienten zeigt sehr deutlich auf, wie wichtig es ist, eine Thrombozytose nicht zu banalisieren. Diese hätte im vorliegenden Fall leicht als Folge eines Entzündungszustands interpretiert

werden können. Der klinische Kontext und die Morphologie der Thrombozyten waren ausschlaggebend für das diagnostische Vorgehen und die Feststellung einer myeloproliferativen Neoplasie.

Myeloproliferative Neoplasien sind klonale, hämatopoetische Stammzellerkrankungen mit vier Subtypen (CML mit BCR-ABL-Fusionsgen, PV, PMF und ET) und variabler Symptomatologie (Tab. 3) [4].

Zu den Diagnosekriterien für ET zählen eine Thrombozytose (>450 G/l), ein entsprechender Knochenmarkbiopsiefund und der Ausschluss einer reaktiven Thrombozytose oder sonstiger myeloproliferativer Erkrankungen [6]. In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass Frauen häufiger an ET erkranken, mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren bei Diagnosestellung [6].

Die Hälfte der Patienten mit ET ist asymptomatisch, als klassische Komplikationen treten jedoch (venöse und arterielle) Thrombosen und Blutungen auf. Der Übergang in eine Myelofibrose oder AML ist seltener, jedoch mit einer sehr schlechten Prognose verbunden.

Es gibt keine Behandlung, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Mit Acetylsalicylsäure können die Symptome und das Thromboserisiko verringert werden, weshalb es bei allen Patienten ohne Kontraindikation (nach Ausschluss des erworbenen von-Willebrand-Syndroms bei einem Thrombozytenwert von >500 G/l) indiziert ist [6]. Der Beginn einer zytoreduktiven Behandlung ist vom Risiko für thrombotische Komplikationen (Alter >60 Jahre und Thrombose in der Vorgeschichte) abhängig [5]. Eine Fachkonsultation ist in jedem Fall empfehlenswert.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Meuwly J-Y, Saverot-Chevalier A-L, Sgourdos G. Pfortadertrombose. *Swiss Medical Forum*. 2012;12(6):119–25.
- 2 Mean M, Angelillo-Scherrer A. Thrombophilia: is there a need to investigate? *Rev Med Suisse*. 2011;7(294):1025–7.
- 3 Abetel G, Angelillo-Scherrer A. Thrombophilia: when to think of it? *Rev Med Suisse*. 2014;10(429):1028–33.
- 4 Ruefer A, Tobler A, Tichelli A, Wuillemin WA. Myeloproliferative Syndrome: Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose. *Swiss Medical Forum*. 2003;43:1026–33.
- 5 Alberio L. Hämostaseologie 2015;35. <http://dx.doi.org/10.5482/HAMO-14-11-0074>
- 6 Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2011;117(5):1472–82.

Tabelle 3: Symptome myeloproliferativer Erkrankungen (modifiziert nach [4]).

Allgemeinsymptome	Fieber
	Nachtschweiss
	Gewichtsverlust
Neurologische Symptome	Schwindel
	Ohrensausen
	Kopfschmerzen
	Sehstörungen
Blutungen	Epistaxis
	Gastrointestinale Blutungen
Venöse und arterielle Thrombosen	Tiefe Venenthrombosen
	Lungenembolie
	Intraabdominale Thrombosen (Budd-Chiari-Syndrom, Pfortader- und Milzvenenthrombose)
	Myokardinfarkt
	Zerebrovaskuläre Ischämien
	Digitale Ischämien
	Hautsymptome
	Livedo reticularis
	Pruritus
Organomégalie	Splénomégalie
	Hépatomégalie
Sonstige	Arterielle Hypertonie
	Hyperurikämie

Richtige Antworten:

Frage 1: a. Frage 2: a. Frage 3: e. Frage 4: a. Frage 5: a.