

Auf Trias achten

Wenn eine Volkskrankheit einen grossen Schaden anrichtet

Dr. med. Ayuna Asoyan, Prof. Dr. med. Bruno Vogt, Dr. med. Federica Bocchi

Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern, Bern

Fallbeschreibung

Ein 42-jähriger, bisher gesunder Patient wurde mit seit drei Tagen bestehender Ruhedyspnoe notfallmässig ins Spital eingewiesen. Thoraxschmerzen oder produktiver Husten sowie Hämoptysen wurden verneint. Der Patient gab einen ungewollten Gewichtsverlust von 25 kg innerhalb von vier bis sechs Monaten ohne weitere B-Symptome an. Zusätzlich berichtete er über passageres Verschwommensehen, das erstmalig vor vier Wochen aufgetreten war. Der Patient war zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung Nie-Raucher; Drogenkonsum und Medikamenteneinnahmen wurden verneint.

Bei Aufnahme zeigte sich ein afebriler (Temperatur: 37,1 °C), hypertoner (243/122 mm Hg), leicht tachykarder (101/min) und tachypnoeischer (30/min) Patient mit einer suffizienten Oxygenierung. Die klinische Untersuchung ergab einen unauffälligen Herzbefund mit leichten beidseitigen Beinödemen. Die Lunge war symmetrisch belüftet mit ubiquitärem Knister-rasseln, die Abdomenuntersuchung war ohne pathologischen Befund.

Die arterielle Blutgasanalyse objektivizierte eine respiratorische Alkalose. Laborchemisch zeigte sich eine akute Niereninsuffizienz (Kreatinin: 617 µmol/l, Norm: 45–84 µmol/l; keine Proteinurie) und eine Bizytopenie mit normochromer, normozytärer Anämie mit einem Hämoglobinwert von 61 g/l (Norm: 135–168 g/l) und einer Thrombopenie von 132 G/l (Norm: 150–450 G/l). Der Wert der Laktatdehydrogenase (LDH) war mit 1135 U/l erhöht (Norm: <250 U/l) und Haptoglobin nicht nachweisbar. Die Untersuchung auf Fragmentozyten war

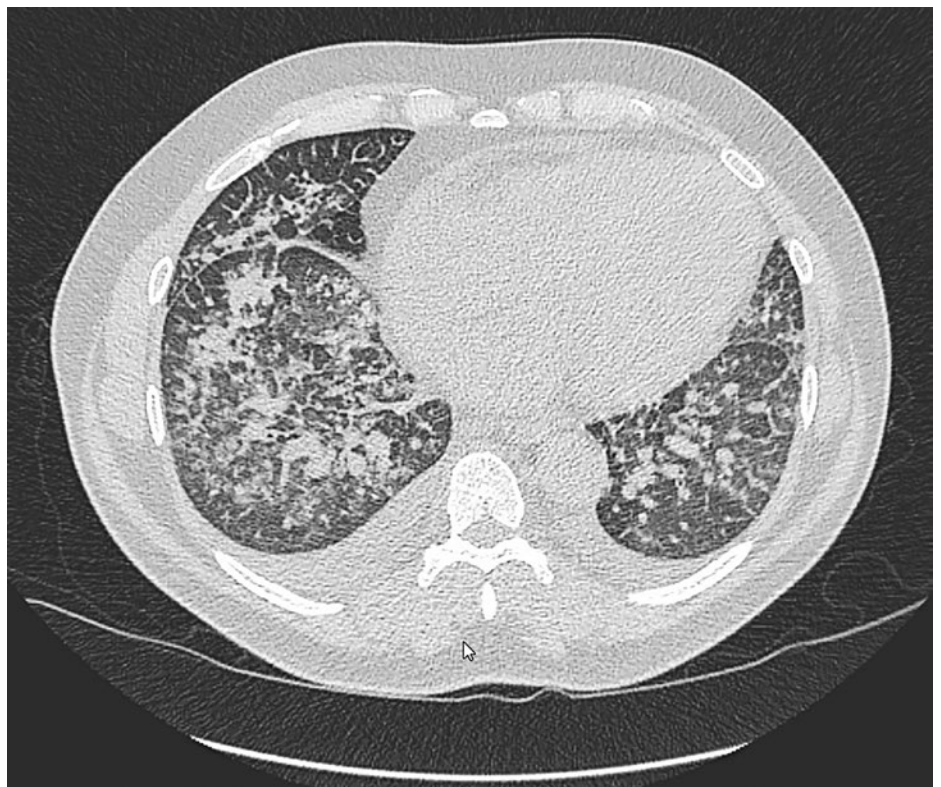


Abbildung 1: Computertomogramm-Aufnahme des Thorax, kontrastmittelverstärkt (Axialschnitt): ausgeprägte, teilweise konfluierende und in beiden Lungen disseminierte Infiltrate; bilaterale frei auslaufende Pleuraergüsse und ein schmaler Perikarderguss.

zweifach positiv und der Coombs-Test fiel negativ aus. Ausserdem wurde ein leichtes Entzündungssyndrom festgestellt (C-reaktives Protein [CRP]: 22 mg/l, Norm: <5 mg/l). Im Elektrokardiogramm (EKG) wurde ein tachykarder Sinusrhythmus mit indirekten Zeichen

für eine linksventrikuläre Hypertrophie dokumentiert. Sonographisch zeigten sich beidseits normal grosse, nicht gestaute Nieren, computertomographisch-morphologisch bipulmonal disseminierte diffuse Infiltrate (Abb. 1) sowie zerebrale und zerebelläre Mikroblutungen.

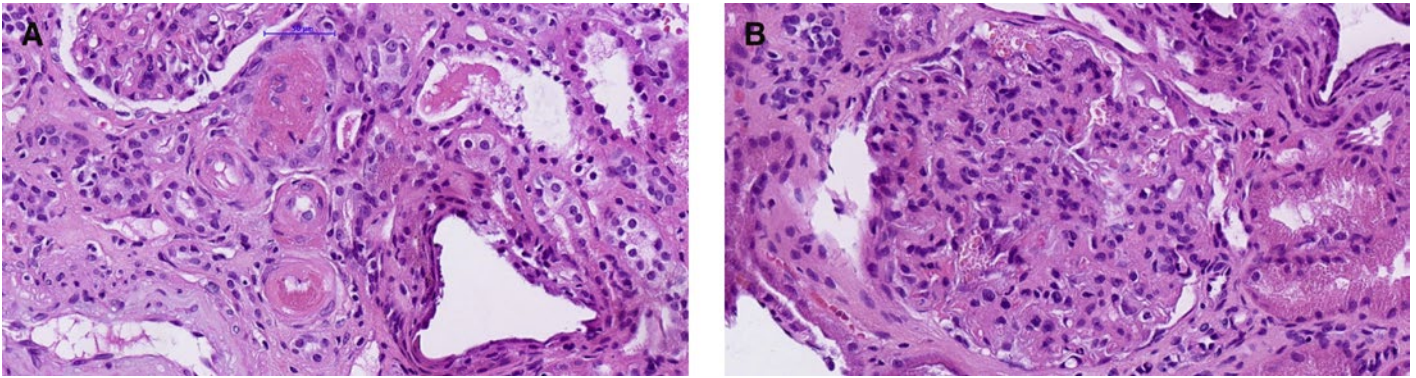


Abbildung 2: Nierenbiopsiepräparat (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 30-fache Vergrößerung): arterioläre Gefässe mit Lumenverschluss und mukoider Intimahyperplasie (A), fibrinoide Glomerulonekrose mit zellulärer Halbmondbildung (B).

Frage 1

Welche initiale Differentialdiagnose halten Sie für die unwahrscheinlichste bei dem klinischen Bild unseres Patienten?

- a) Goodpasture-Syndrom
- b) Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)
- c) Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- d) Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)
- e) Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

Unser Patient präsentierte sich mit akutem Nierenversagen AKIN («Acute Kidney Injury Network») III nach KDIGO («Kidney Diseases – Improving Global Outcomes» 2012 [1] und pulmonalen Infiltraten, was im Rahmen eines pulmorenalen Syndroms beim Goodpasture-Syndrom oder bei der ANCA-(antineutrophile zytoplasmatische Antikörper-)assoziierten Vasculitis, zum Beispiel einer GPA, auftreten kann. Zusätzlich zeigte sich eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA), die im Rahmen einer TMA oder eines SLE erklärbar wäre. Bei negativem Coombs-Test war eine AIHA mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschliessen.

Frage 2

Welche weitere Diagnostik würden Sie veranlassen?

- a) Bestimmung der ANCA und der Anti-GBM-(Glomerulus-Basalmembran-)Antikörper
- b) Bestimmung der ANA (antinukleäre Antikörper) und Anti-dsDNS-(doppelsträngige DNS-)Antikörper
- c) Bronchoskopie
- d) Nierenbiopsie
- e) Alle der oben aufgeführten Massnahmen

In der Autoimmunserologie waren Anti-GBM-Antikörper, PR3-(Proteinase-3-) und MPO-(Myeloperoxidase-)ANCA negativ, ANA mit 1:80 grenzwertig erhöht und Anti-dsDNS-Antikörper negativ. Zur Abklärung der beidseitigen Lungeninfiltrate wurde eine Bronchoskopie durchgeführt. Bei der Bronchiallavage zeigte sich

eine diffuse alveoläre Hämorrhagie mit zunehmend blutigem Sekret in der Dreigläserprobe. Die pathohistologische Untersuchung eines Nierenbiopsats ergab eine fibrinoide Glomerulonekrose mit einigen zellulären Halbmondbildungen, ausgeprägte fibrinoide Wandnekrosen von arteriolären Gefässen mit Lumenverschluss und eine mukoider Intimahyperplasie von kleineren Arterien (Abb. 2). In der Immunfluoreszenz war kein spezifisches Muster erkennbar.

In Anbetracht des klinischen Bildes und der bisherigen Befunde wurde im Anschluss die ADAMTS13-(«a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13»)-Aktivität bestimmt.

Frage 3

Welche Diagnose kann bei einer normwertigen ADAMTS13-Aktivität ausgeschlossen werden?

- a) Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)
- b) Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- c) Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- d) Maligne Hypertonie mit sekundärer TMA
- e) Paraneoplastische TMA

Bei unserem Patienten zeigte sich kein Defizit der ADAMTS13-Aktivität. Die Diagnose einer TTP kann bei einer ADAMTS13-Aktivität <20% gestellt werden. Zum Ausschluss eines HUS wurden Stuhlulturen angelegt; es wurden keine enteropathogenen Keime nachgewiesen. Die Komplementabklärungen und die molekulargenetischen Untersuchungen konnten ein erworbenes und ein hereditäres aHUS mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschliessen. Eine erweiterte Diagnostik lieferte keine Hinweise auf eine solide oder hämatologische Neoplasie. Echokardiographisch zeigten sich eine konzentrische Hypertrophie und eine diastolische Dysfunktion. Eine Funduskopie ergab einen Fundus hypertonicus Stadium IV beidseits, sodass von einer langjährigen unkontrollierten arteriellen Hypertonie ausgegangen werden musste.

Frage 4

Welchen Pathomechanismus vermuten Sie als Ursache der Erkrankung?

- a) Direkter Endothelschaden im Rahmen einer malignen Hypertonie
- b) Dysregulation des alternativen Komplementweges
- c) Indirekte Endothelschäden durch freigesetztes Toxin bei schwerem Bluthochdruck
- d) Inhibition der Metalloprotease, welche die Von-Willebrand-Faktor-(VWF-)Multimere durch einen Antikörper spaltet
- e) Autoimmunvermittelte Endothelaktivierung

Es wurde eine sekundäre TMA im Rahmen einer malignen Hypertonie mit direktem Endothelschaden diagnostiziert. Mutationen in regulatorischen Proteinen des alternativen Komplementweges sind für ein aHUS verantwortlich. Das typische HUS geht mit einer indirekten Endothelschädigung durch die Produktion von Shigatoxin durch Bakterien einher. ADAMTS13 ist eine Protease, die für die Spaltung des VWF verantwortlich ist. Ein Mangel an ADAMTS13 ist ursächlich für die Thrombozytenaggregation und die Bildung von Mikrothromben, die für die TTP charakteristisch sind. Autoimmune Formen der TMA sind in der Literatur beschrieben, in diesem Fall als Diagnose jedoch wenig wahrscheinlich [2].

Frage 5

Welche therapeutischen Schritte leiten Sie ein?

- a) Transfusion, Plasmapherese, Steroidstoss, Eculizumab, Meningitisimpfung, Hämodialyse, Blutdruckeinstellung
- b) Blutdruckeinstellung, Hämodialyse, Plasmapherese, Rituximab
- c) Blutdruckeinstellung, Hämodialyse, Plasmapherese, Cyclophosphamid
- d) Transfusion, Hämodialyse, Steroidstoss, Eculizumab
- e) Transfusion, Hämodialyse, Blutdruckeinstellung

Der Patient präsentierte sich als ein hypertensiver Notfall mit einer Multiorganbeteiligung im Rahmen einer TMA bei langjährig unkontrollierter arterieller Hypertonie. Eine anti-hypertensive Therapie wurde begonnen und es erfolgte die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Aufgrund einer refraktären Hypervolämie und einer progredienten Urämie entwickelte der Mann eine Hämodialysebedürftigkeit.

In der initialen Notfallsituation und mit einem breiten Spektrum an Differentialdiagnosen, das eine fulminante Form des aHUS / der TTP beinhaltet, haben wir bei diesem Patienten initial eine Therapie mit hochdosierten Steroiden, Plasmapheresen und Eculizumab gestartet. Sobald die immunologisch vermittelten Erkrankungen ausgeschlossen waren, konnte diese Therapie beendet werden. Cyclophosphamid gehört nicht zum therapeutischen Arsenal bei HUS oder aHUS. Rituximab kann bei einigen Formen der resistenten TTP angezeigt sein.

Diskussion

Bei Patientinnen und Patienten mit der Trias MAHA, Thrombopenie (>25%iger Abfall des Thrombozytenwerts) und ischämischer Endorganschaden (Gehirn, Niere, Herz, Haut, Gastrointestinaltrakt) sollte unbedingt an eine TMA gedacht werden [3].

Die MAHA resultiert aus der intravasalen Hämolyse, die durch Schädigung der Erythrozyten in den partiell durch die aggregierten Thrombozyten okkludierten Gefässen bedingt ist und die mit einer LDH-Erhöhung, dem Nachweis von Fragmentozyten, einer Erhöhung des indirekten Bilirubins sowie einem Haptoglobininverbrauch assoziiert ist. Eine akurate Diagnostik ist für die Behandlung der TMA von essentieller Bedeutung. Die TMA ist ein histologischer Befund, der im Rahmen von diversen potentiell lebensbedrohlichen Erkrankungen vorkommen kann.

Primäre Formen einer TMA sind die TTP und das HUS/aHUS. Die TTP geht mit einer reduzierten ADAMTS13-Aktivität <20% einher, die entweder genetisch oder immunologisch bedingt sein kann. Durch das Defizit der ADAMTS13 formen sich VWF-Multimere, was zu Plättchenaggregation und Thrombusbildung in kleinen Gefässen führt. Die TTP ist häufig mit neurologischen und gastrointestinalen Symptomen assoziiert; eine schwere Nierenbeteiligung ist hingegen seltener. Die Behandlung besteht aus einer Plasmapherese, die es ermöglicht, die Autoantikörper zu entfernen und gleichzeitig durch den Plasmaersatz ADAMTS13 zu supplementieren. Im Falle einer schweren Erkrankung und bei Nachweis von Anti-ADAMTS13-Antikörpern kann eine immunsuppressive Behandlung mit

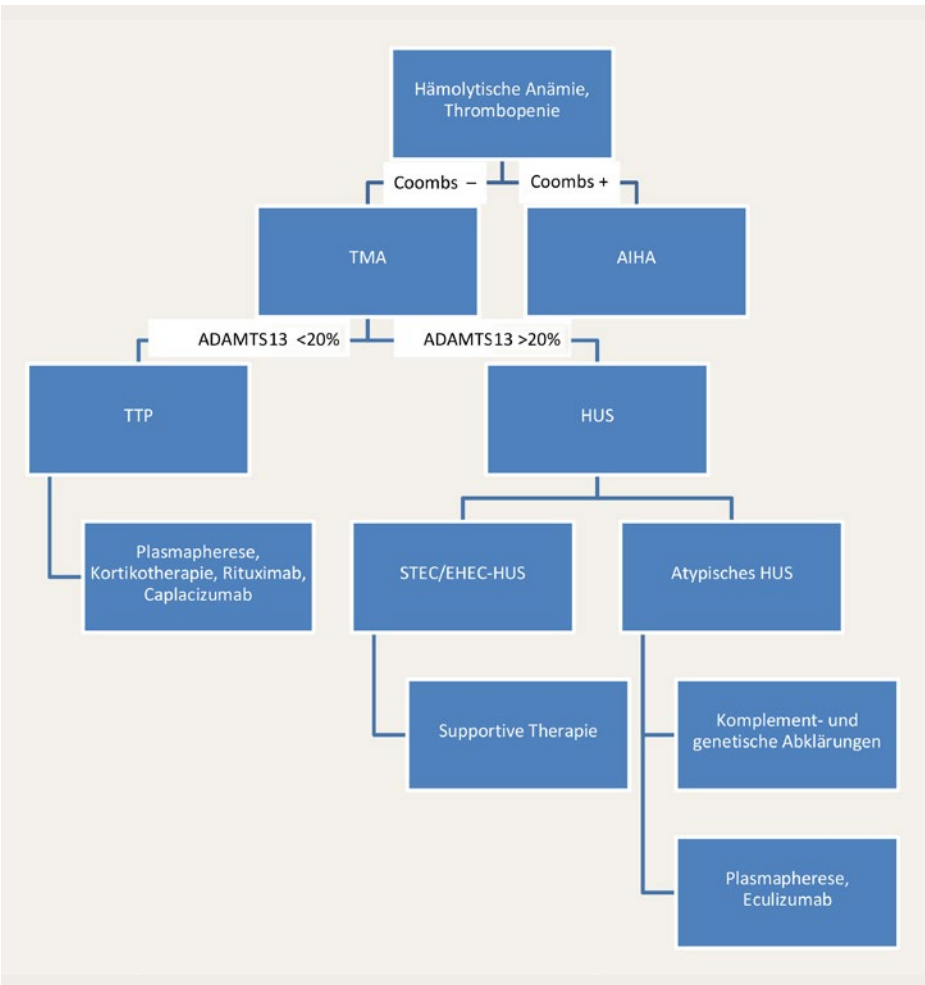


Abbildung 3: Diagnostischer und therapeutischer Ansatz bei thrombotischer Mikroangiopathie (TMA). ADAMTS13: «a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13»; AIHA: autoimmunhämolytische Anämie; EHEC: enterohämorrhagische *Escherichia coli*; HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom; STEC: Shigatoxin-bildende *Escherichia coli*; TMA: thrombotische Mikroangiopathie; TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

Tabelle 1: Sekundäre Ursachen der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA)	
Autoimmunerkrankungen	Antiphospholipid-Syndrom (APS)
	Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
	Sklerodermie, Dermatomyositis
Infektionen	Hepatitis-A-Virus, Hepatitis-C-Virus
	Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, humanes Immundefizienz-Virus
	Pneumokokken
Medikamenten/Drogen	Clopidogrel
	Chemotherapeutika (Bevacizumab, Gemcitabine, Mitomycin C)
	Immunsuppressiva (Everolimus, Calcineurin-Inhibitoren)
Weiteres	Interferon-alpha und Interferon-beta, Chinin, Kokain
	Maligne Hypertonie
	Malignome
	Organ- oder Stammzelltransplantation
	Schwangerschaft
	Vitamin-B ₁₂ -Mangel

einem Steroid und Rituximab indiziert sein. Der kürzlich untersuchte monoklonale Antikörper Caplacizumab bindet an VWF-Multimere und verhindert so die Bildung von Thromben. Diese Behandlung führt zu einer raschen Verbesserung der Thrombozytenzahl und ist bei schweren Formen der erworbenen TTP angezeigt [4].

Das HUS geht in absoluter Mehrheit der Fälle mit blutiger Diarrhoe einher, meist verursacht durch Shigatoxin-produzierende Bakterien wie *Escherichia coli*, *Shigella* oder *Citrobacter*. Ein HUS sollte supportiv behandelt werden, eine antibiotische Behandlung erwies sich in Studien als kontraproduktiv. Bei Persistenz der Beschwerden und schweren Verläufen kann eine Behandlung mit Eculizumab, einem C5b-Inhibitor, erwogen werden.

Ein aHUS, verursacht durch Dysregulation des alternativen Weges der Komplementaktivierung [5], kann angeboren oder erworben sein und wird mit Eculizumab behandelt (Abb. 3). Vor Einleitung einer Anti-C5b-Therapie sollte an einen Impfschutz gegen Meningokokken gedacht werden. Eine antibiotische Prophylaxe gegen Meningokokken ist über mindestens zwei Wochen, gemäss manchen

Leitlinien während der gesamten Dauer der Eculizumab-Therapie indiziert.

Sekundäre Ursachen der TMA sind zahlreich und die Behandlung richtet sich gegen den verantwortlichen Auslöser (Tab. 1).

Antworten

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

Korrespondenz

Dr. med. Ayuna Asoyan
Assistenzärztin
Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie
Inselspital
CH-3010 Bern
[Ayuna.Asoyan\[at\]insel.ch](mailto:Ayuna.Asoyan[at]insel.ch)

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Verdankung

Wir danken Dr. Severin Nowak, Radiologe in der Abteilung für Radiodiagnostik und Radiologie des Spitals Interlaken, für die Zurverfügungstellung der radiologischen Bilder und

deren Befunde. Ebenso danken wir Dr. Matteo Montani, Pathologie im Institut für Pathologie des Universitätsspitals Bern, für die Zurverfügungstellung des Bildmaterials der Nierenbiopsie, deren Befundung und Interpretation.

Literatur

- 1 Kidney International Supplements. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury – Volume 2, Issue 1. March 2012 [cited 2023 June 8]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
- 2 Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(4):466–71.
- 3 Blasco M, Guillén E, Quintana LF, Garcia-Herrera A, Piñero G, Poch E, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J*. 2020;14(4):1055–66.
- 4 Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380:335–46.
- 5 Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Roumenina L, Dragon-Durey M-A, Loirat C, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome related to abnormalities within the complement system. *Rev Med Interne*. 2011;32(4):232–40.



Dr. med. Ayuna Asoyan
Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern, Bern

Anzeige



CŒUR DE LA TOUR
FONDATION POUR LA RECHERCHE
CARDIOVASCULAIRE

The « Cœur de la Tour » Foundation announces:

THE CARDIOVASCULAR RESEARCH PRIZE

This annual prize initiated in 2006, aims at rewarding a clinical research project, published or accepted for publication in a peer-reviewed journal in 2022/2023. Ten thousand Swiss francs will be attributed to the first author of the chosen publication.

Candidates should be working in Switzerland in the field of clinical cardiovascular medicine or be Swiss nationals working abroad for their postgraduate training. Only clinical research publications (as opposed to laboratory or preclinical work) will be considered.

Manuscripts should be submitted before the 31st of October 2023. Each candidate may submit only one manuscript. The evaluation of submissions will be made by a 6-member jury. The laureate will be notified in January 2023 and will be invited to give a short oral presentation of his work during the monthly meeting of the Cardiovascular Dept. of the Hôpital de la Tour in spring 2024 in Geneva.

Address for submission:

Dre Tomoe Stampfli, Chairwoman of the Jury
Fondation Cœur de la Tour
Av. Maillard 1 - 1217 Meyrin
info@coeurdelatour.ch