

Klinikum Vest GmbH

Der besondere Fall

Gintarė Kaklauskaitė
Assistenzärztin für Neurologie

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

- erworbene klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen
- Mutation des Phosphatidyl-Inositol-Glykan(PIG)-A-Gens
- kann auch symptomarm verlaufen
- bei Thrombosen in untypischer Lokalisation oder bei rezidivierenden abdominalen Schmerzattacken → **V.a. PNH**

- Jörg Schubert, Peter Bettelheim et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); 2016;
https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@_@view/html/index.html
- Alexander Röth, Ulrich Dührsen: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Dtsch Arztebl 2007; 104(4):A 192–7.

„Strübing-Marchiafava-Micheli Syndrom“

- **Dr. Paul Strübing *1852; †1915**
- **deutscher Internist und Hochschullehrer**
- **erste Beschreibung der Krankheit in 1882**



Struebing P. Paroxysmale haemoglobinurie. Dtsch Med Wochenschr 1882;8:1-16.

Epidemiologie

- **Inzidenz von ca. 1:100 000 bis 1:500 000 Einwohner pro Jahr**
- **der Erkrankungsgipfel 25. - 45. Lebensjahr**
- **♂:♀ = 1:1**
- **keine sichere familiäre Häufung**

Alexander Röth, Ulrich Dührsen: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Dtsch Arztebl 2007; 104(4):A 192–7.

Klassische klinische Trias

- hämolytische Anämie mit Hämoglobinurie
- Thrombophilie (trombotische Diathese)
- Zytopenie

Alexander Röth, Ulrich Dührsen: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Dtsch Arztebl 2007; 104(4):A 192–7.

Pathogenese

- **erworbene** Mutation des PIG-A-Gens auf dem X-Chromosom in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks
- Defekt in CD-55- und CD59-Proteinen auf der Zelloberfläche der Blutzellen
- ↓Hemmung des Membrane Attack Complex des Komplementsystems (C5b, C6, C7 und C8) → **autoimmune Destruktion** eigener Blutzellen

Jörg Schubert, Peter Bettelheim et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); 2016;
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@view/html/index.html>.

Symptome bei PNH

TABELLE

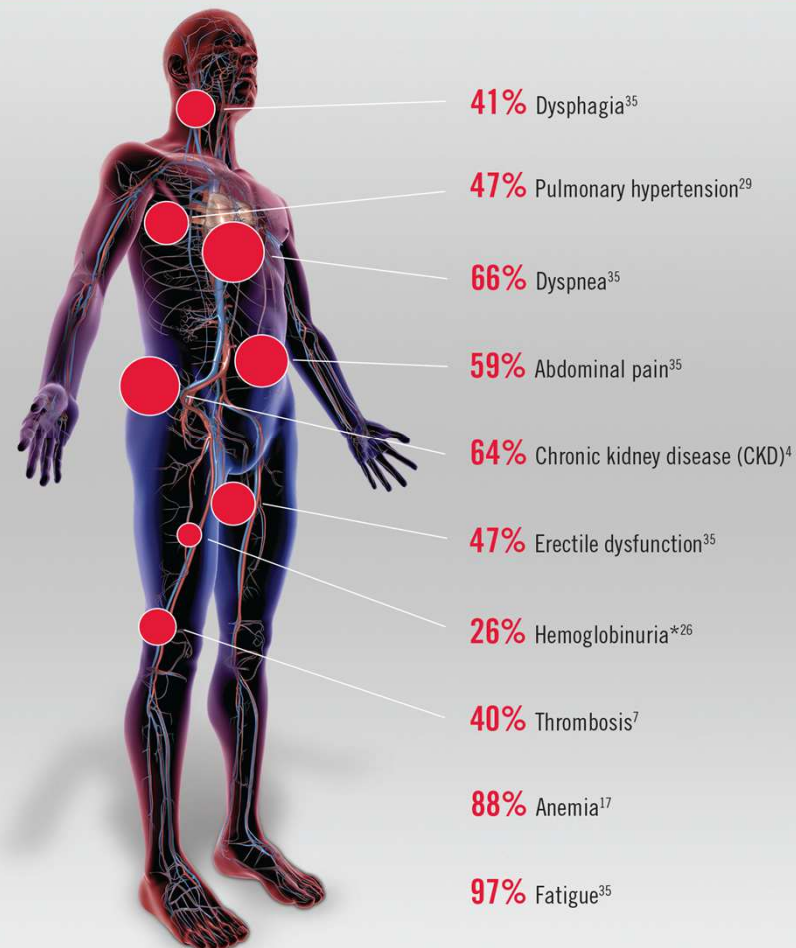
Klinische Symptome bei Diagnosestellung

Symptome	Häufigkeit (Prozent)
Anämie	35
Hämoglobinurie	26
Hämorrhagien	18
aplastische Anämie	13
gastrointestinale Beschwerden	10
hämolytische Anämie und Gelbsucht	9
Eisenmangelanämie	6
Thrombose oder Embolie	6
Infektionen	5
neurologische Symptomatik	4

modifiziert nach Dacie et al. (2)

Alexander Röth, Ulrich Dührsen: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Dtsch Arztebl 2007; 104(4):A 192–7.

PNH symptoms substantially impair patients' quality of life³⁵



<http://www.pnhsource.com/>

Hämolyse

- **Coombs-negative Hämolyse und Hämoglobinurie sind Leitsymptome der PNH**
- **chronische Hämolyse mit hämolytischen Krisen oder nächtlichen Paroxysmen mit colafarbenem Morgenurin**



Tombe M. Images in clinical medicine. Hemoglobinuria with malaria. N Eng J Med 2008; 358: 1837.

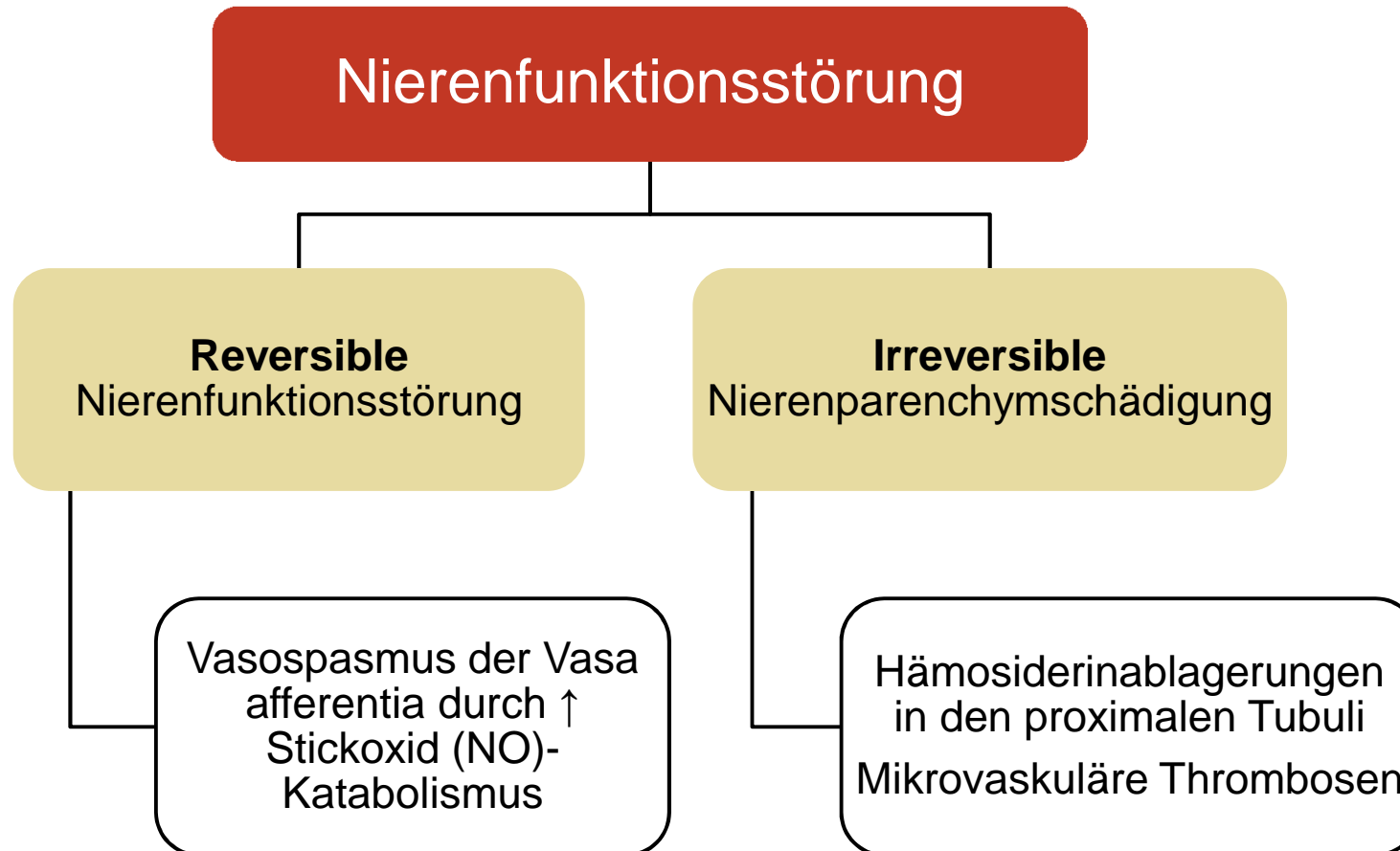
Alexander Röth, Ulrich Dührsen: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Dtsch Arztebl 2007; 104(4):A 192–7.

Thrombophilie

- **venöse sowie arterielle Thrombosen sind ein weiteres Leitsymptom der PNH**
- **1/2** der Erkrankten entwickelt im Verlauf eine Thrombose
- **1/3** der Erkrankten stirbt daran

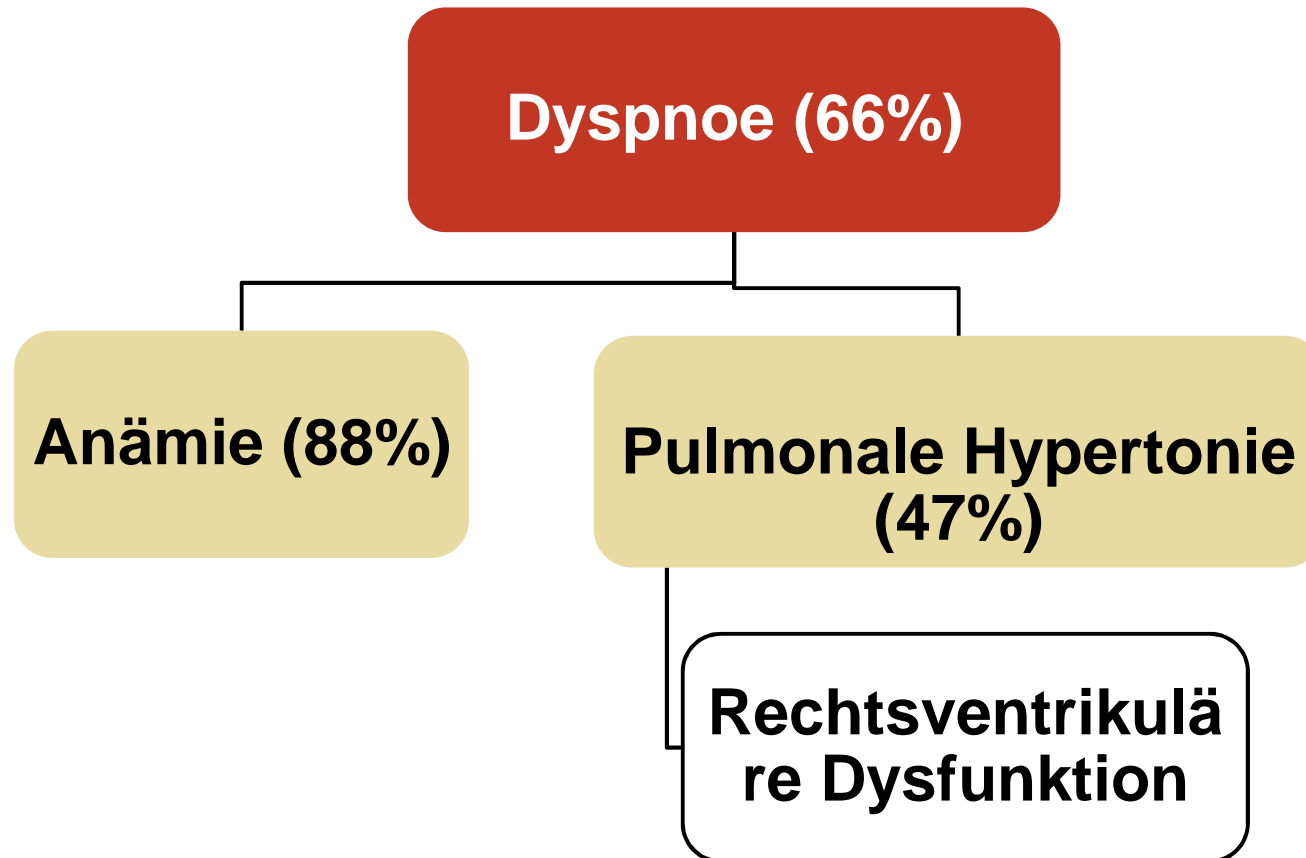
- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995; 333: 1253–8. 7.
- Socie G, Mary JY, de Gramont A et al.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. Lancet 1996; 348: 573–7.
- Alexander Röth, Ulrich Dührsen: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Dtsch Arztebl 2007; 104(4):A 192–7.

Renale Manifestation



Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood 101:1236-1242, 2003.

Pulmonale Manifestation

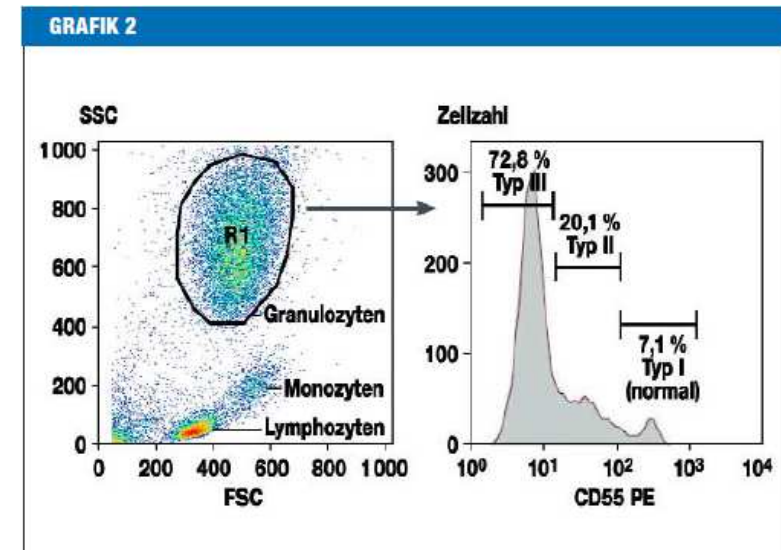


Jörg Schubert, Peter Bettelheim et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); 2016;
https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@_@view/html/index.html.

Diagnostik

- Anamnese
- Blutbild mit Differentialblutbild und Retikulozytenzählung
- Hämolyse-Parameter: LDH, Bilirubin gesamt/direkt, Haptoglobin, Harnstatus mit Nachweis von Hämoglobin
- Durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine (**Goldstandard**)

Durchflusszytometrie



Alexander Röth, Ulrich Dührsen: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Dtsch Arztebl 2007; 104(4):A 192–7.

Jörg Schubert, Peter Bettelheim et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); 2016;
https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@_@view/html/index.html.

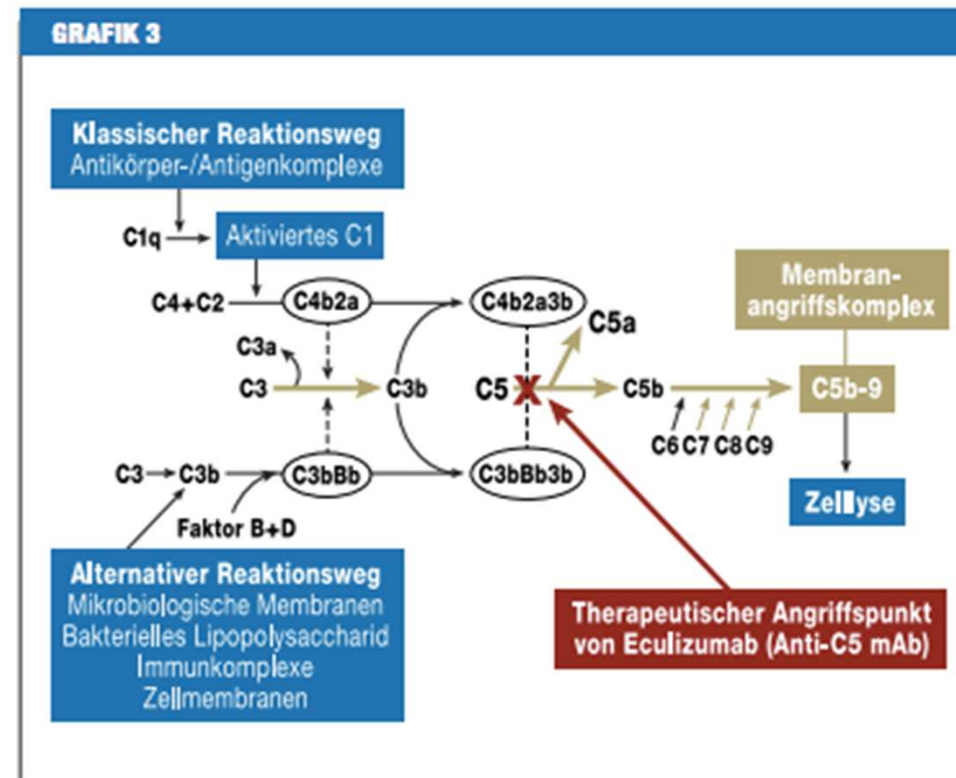
Behandlung

- Supportive Maßnahmen
- Steroide: 0,25–1,0 mg/kg KG Prednison (**NB:** nur kurzfristig, empirisch)
- Antikoagulation (Marcumar, Heparin)
- Immunsuppressive Behandlung (Ciclosporin und ATG)
- Knochenmarktransplantation (die einzige potenziell kurative Behandlung, schlechte Langzeitüberlebensdaten der KMT ca. 56 Prozent)
- Komplementinhibition durch C5-Inhibitor **Eculizumab**

Jörg Schubert, Peter Bettelheim et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); 2016;
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@view/html/index.html>.

Eculizumab (Soliris)

- ein monoklonaler Antikörper
- blockiert das C5 Protein des Komplementsystems
- bis 2015 teuerstes Arzneimittel der Welt, aktuell an der 2. Stelle
- Jahrestherapiekosten von etwa 400.000 Euro



Alexander Röth, Ulrich Dührsen: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Dtsch Arztebl 2007; 104(4):A 192–7.

Prognose

- **mittlere Überlebenszeit 10-15 Jahre**
- **spontane klinische Remissionen bei etwa 15% der PNH-Patienten**
- **PNH-Patienten unter Eculizumab-Langzeittherapie haben ähnliche Lebenserwartung eines Gesunden (?)**

- Alexander Röth, Ulrich Dührsen: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Dtsch Arztebl 2007; 104(4):A 192–7.
- RJ Kelly, A Hill, LM Arnold et al.: Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. In: Blood, 2011, 117, S. 6786–6792