

Erfolgreiche Behandlung einer schweren, therapierefraktären autoimmunhämolytischen Anämie vom Mischtyp – sekundär bei pANCA-assoziiierter Systemvaskulitis – mit Rituximab

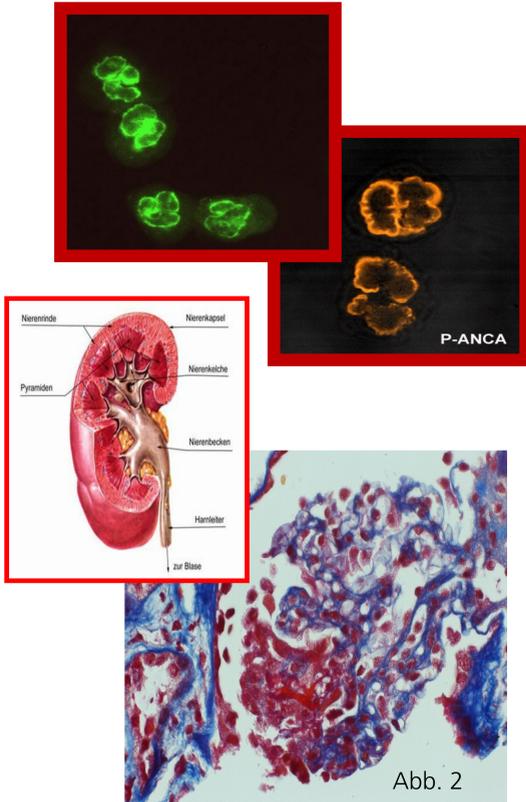
M. Weigelt, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, 16866 Kyritz

Hintergrund:

Die AIHA (Autoimmunhämolytische Anämie) → Abb. 1, ist eine seltene (Inzidenz ca. 1 – 3/100.000) autoantikörper-vermittelte Immunstörung heterogener Ätiologie. Die AIHA kann idiopathisch oder sekundär bei einer Grunderkrankung auftreten, sie kann symptomatisch, chronisch oder (selten) auch akut verlaufen. Typisch ist eine Anämie mit Hämolyse-Konstellation bei gleichzeitig positivem Coombs-Test/pos. Antiglobulin-Test, Nachweis von Autoantikörpern (vom Wärme-Typ und/oder Kälte-Typ) sowie eine Retikulozytose. Die Therapie umfasst einerseits die Behinderung der Interaktion zwischen Autoantikörper und Makrophagen (Splenektomie, Immunglobuline), andererseits die Verminderung der Antikörperproduktion (Immunsuppressiva, Plasmapherese) und ist nicht evidenzbasiert (s. Abb. 5).

KMG:Klinikum Kyritz

Projekt mit Unterstützung der Fa. 



Abstract:

Stationär aufgenommen wurde ein 39-jähriger Patient mit symmetrischen Schwellungen der MCP-Gelenke bds., schwerem allgemeinem Krankheitsgefühl und progredientem Nierenversagen/Proteinurie bei hochtitriger pANCA-Positivität. Nierenbiopsie ergab sich histologisch eine aktive diffuse mesangioproliferative pauci-immune GN. Paraklinisch imponierte zunächst eine mäßige Anämie (Hb 6,3 mmol/l, Hk 0,29), eine Positivität im direkten und indirekten Coombs-Test, ein Haptoglobin-Wert noch im Normbereich sowie der Nachweis von Kälteagglutininen (keine Wärme-Auto-AK). Wegen der pANCA-assoziierten Vaskulitis erfolgte über ein halbes Jahr eine Cyclophosphamid-Bolus-Therapie (8 x) mit entsprechender Co-Therapie. Unter dieser Therapie kam es zur Beendigung eines weiteren Progresses der Niereninsuffizienz, jedoch sukzessive - über Monate - zu einem begleitend weiteren Hb-Abfall (Hb 4,4; Hk 0,20) mit jetzt zunehmender klinischer Symptomatik. Die add-on-Therapie der Vaskulitis erfolgte mit Azathioprin, 100mg/d und 10mg Prednisolon/d. Wegen der anhaltend schweren Anämie bei weiterhin positivem Coombs-Test mit nun aber Nachweis von Wärme-Auto-Ak sowie jetzt dtl. Abfall des Haptoglobin-Wertes (0,03) wurde wegen der refraktären sekundären (?) AIHA – assoziiert mit einer pANCA-Vaskulitis – eine Rituximab(RTX)-Behandlung (2 x 1000 mg im Abstand von 14 Tagen) durchgeführt. Der Patient zeigte bei einem hochsignifikanten Hb-Wert-Anstieg eine dramatische subjektive und klinische Verbesserung im Verlauf. Nebenwirkungen traten nicht auf.

Zusammenfassung:

Es liegt ein mixed-type autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) vor, vermutl. sekundär assoziiert mit einer pANCA-assoziierten Vaskulitis. Bei zuletzt klinisch dominantem Vorliegen der AIHA – refraktär auf eine systemische Steroid-Therapie – hat RTX einen dramatischen Therapieerfolg initiiert.

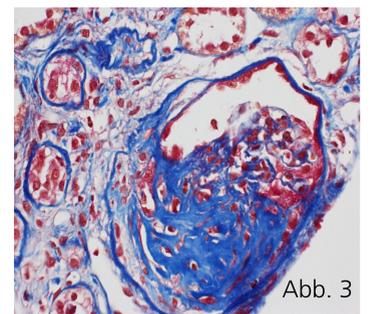
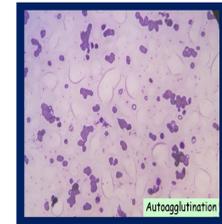


Abb. 2 u. 3 mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie der

CHARITÉ

Leiter: Prof. Dr. M. Diel

Falldarstellung:

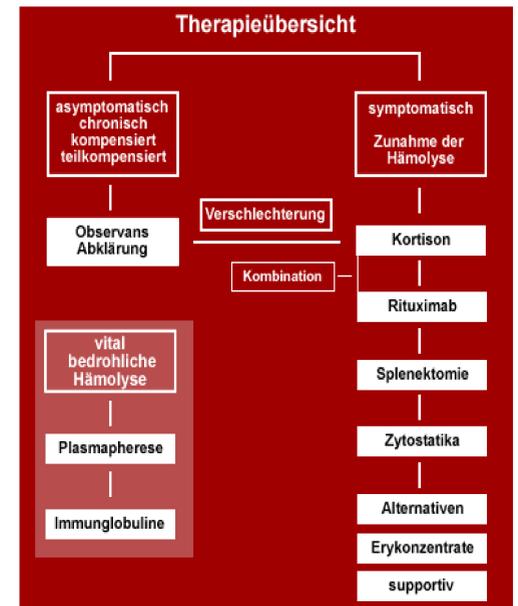
Im November 2010 wurde ein 39-jähriger männlicher Patient (188 cm, 86 kg, sportlicher Habitus) stationär aufgenommen: Der Pat. berichtete seit wenigen Wochen über plötzlich aufgetretene ausgeprägte (symmetrische) Schwellungen der MCP-Gelenke II und III bds. sowie über ein seit ca. 3 d bestehendes schweres allgemeines Krankheitsgefühl. Ambulant war ein Anstieg der Nierenretentionswerte (S-Kreatinin: Normbereich vor 1 Jahr; 2 Wo. vor Aufnahme: 120 µmol/l, 1 Tag vor Aufnahme: 167 µmol/l) auffällig. Paraklinisch imponierte bei der ersten stat. Aufnahme weiterhin eine Anämie (Hb 6,3 mmol/l, Hk 0,29), eine Positivität im direkten und indirekten Coombs-Test, ein Haptoglobin-Wert noch im Normbereich, ebenso LDH und Bilirubin im NB sowie der Nachweis von Kälteagglutininen (initial explizit kein Nachweis von Wärme-Auto-AK). Das Diff.-BB zeigte bei normalen Leukozytenzahlen dtl. vermehrte Segmentkernige (0,91) und eine Lyphozytopenie (0,09). Die Retikulozytenzahl lag bei 51 %. - Die BSR war stark beschleunigt (90/100mm 1./2. Std.) bei allerdings nur mäßig erhöhtem CrPq-Wert (11,3 mg/l, NB <5,0 mg/l). Die Gamma-Globuline lagen bei 25,3 der S-Kreatinin-Wert bei 155 µmol/l – die GFR (MDRD) betrug 44 ml/min/1.73 m². - Weiterhin fiel eine deutliche Proteinurie (957 mg/24h; Albumin 433 mg/24h) auf bei gleichzeitig hochtitriger pANCA-Positivität. Der pANCA-Titer war mit 1:640 dtl. erhöht, eine MPO-Spezifität im Zielantigen ließ sich nachweisen. Der ANA-Titer betrug 1:1000 – bei homogenem und granulärem Fluoreszenzmuster. Nebenbefundlich zeigte der Patient sehr ausgedehnte Condylomata acuminata penis (s. Abb. 4), die im Verlauf erfolgreich mit Podophyllin-Pinselungen lokal behandelt werden konnten und gastroscopisch ein (großes) Hp-negatives Ulcus ventriculi. Nierenbiopsie ergab sich histologisch eine (hoch)aktive diffuse mesangioproliferative pauci-immune GN → Abb. 2: unterer linker Anteil des Glomerulums mit nekrotisierendem Schlingendefekt sowie Austritt von rötlichem Fibrin, aktive Zellen entsprechend „Halbmonden“ (Kapselblattproliferation der Bowmanschen Kapsel mit extrakapillärem Halbmond). → Abb. 3: schwerer Schlingendefekt = finale narbige Deformierung des Glomerulums im unteren Bildabschnitt, segmentale Narbe. Wegen der pANCA-assoziierten Systemvaskulitis erfolgte im Anschluss an den ersten stationären Aufenthalt (11/2010) über ein halbes Jahr eine ambulante Cyclophosphamid-Bolus-Therapie (8 x) mit entsprechender Co-Medikation (Ondansetron, Uromitexan, Cotrim als Pp-Prophylaxe für 6 Monate und kontinuierlich 15 mg Prednisolon p.o./d). Unter dieser Therapie kam es zur Beendigung eines weiteren Progresses der Niereninsuffizienz (S-Kreatininwerte stabil um ca. 120 – 140 µmol/l (GFR/MDRD zwischen 49 – 58 ml/min/1.73 m²) jedoch sukzessive – über die 6 Monate – zu einem weiteren deutlichen Hb-Abfall mit auch zunehmender klinischer Symptomatik (04/11: Hb 4,4; Hk 0,20). Das initiale Ulcus ventriculi (Hp neg.) zeigte in der ÖGD-Kontrolle 01/2011 eine vollständige Abheilung unter vorausgegangener PPI-Behandlung. Gastrointestinale Blutungszeichen traten zu keinem Zeitpunkt auf. Im Anschluss an die Cyclophosphamid-Bolus-Therapie (05/2011) erfolgte eine immunsuppressive Behandlung der Vaskulitis (add-on-Therapie mit Azathioprin/AZA, 100 mg/d und baseline 10mg Prednisolon/d, teilweise auch 30 und 20 mg Prednisolon p.o./d) sowie der Versuch einer Anämie-Behandlung mittels Transfusionen (2 TE 05/2011) und post transfusionem temporär (für 2 Wo., Juni 2011) durch Gabe einer deutlich erhöhten Steroiddosis (mit 0,5 mg/kg/KG, entsprechend 50mg Prednisolon/d p.o.).

Es persistierte weiter anhaltend eine schwere und auch zunehmend symptomatische Anämie (Luftnot Grad III) mit einem Hb-Wert von 4,4 mmol/l und einem HK von 0,20. Der Coombs-Test (direkt und indirekt) fiel unverändert positiv aus, allerdings ließen sich nun Wärme-Auto-Ak unklarer Art bei 37° C im Papain-Test nachweisen (kein Nachweis mehr von pos. Kälteagglutininen). Im Gegensatz zum Ausgangsbefund 9 Monate zuvor konnte jetzt ein dtl. Abfall des Haptoglobin-Wertes (0,03) und auch ein deutlicher Anstieg der Retikulozytenzahlen (151 ‰) und des LDH-Wertes (5,8 mmol/l) dokumentiert werden. Passend zur hämolytischen Krise bei AIHA zeigte sich jetzt ein Anstieg des Ges.-Bilirubinwertes auf 29,6 µmol/l (mit sehr hohem Anteil des indirekten Bilirubins: 27 µmol/l). Konsekutiv erfolgte Anfang August 2011 unter dem Bild einer schweren refraktären sekundären (?) AIHA vom Mischtyp (Mx AIHA) – assoziiert bei pANCA-assoziiierter Vaskulitis – eine zweimalige Rituximab (RTX)-Behandlung (Dosierung nach dem RA-Schema mit 2 x 1000 mg im Abstand von 14 Tagen). Bereits unmittelbar anschließend (2. RTX-Infusion – Mitte August 2011) wurde eine sehr deutliche Verbesserung des Hb-Wertes dokumentiert (4,4 → 6,6 mmol/l, nur eine Woche nach der 2. RTX-Infusion). Bis zum Dezember 2011 stieg der Hb-Wert als Hauptmessparameter linear weiter an: 6,9 – 7,1 – 7,4 – 7,6 – 8,3 (4 Monate nach Beginn der RTX-Therapie), s. Abb. 6. Der Patient zeigte sehr rasch eine dramatische subjektive und klinische Verbesserung im Verlauf der ersten 4 Monate post RTX-Therapie. Unerwünschte Nebenwirkungen unter Rituximab traten nicht auf. – Weitere Kontrollen (2012) dokumentierten – ohne Durchführung erneuter RTX-Folgezyklen – einen stabilen Hb-Wert um 7,5 mmol/l, sowie S-Kreatininwerte um 130 µmol/l – und keine klinischen Krankheitszeichen an Gelenken, Haut oder viszeralen Organen. Eine remissionserhaltende Dauertherapie mit 100 mg Azathioprin und aktuell noch 7,5 mg Prednisolon/d wurde beibehalten, ebenso eine ACE-Hemmer-Dauermedikation mit 2 x 5 mg Ramipril/d – bei passager erhöhten RR-Werten und zur Nephroprotektion.

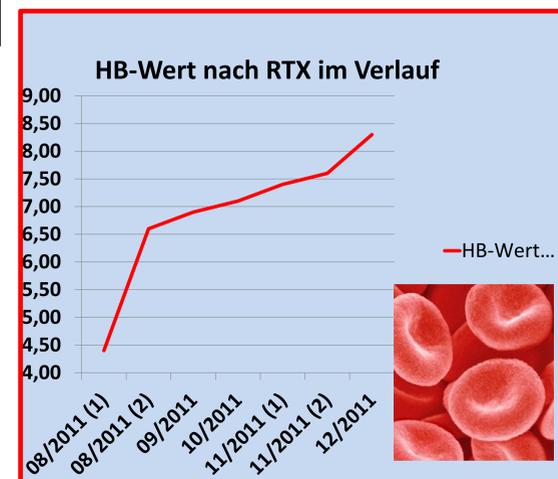
Schlussfolgerung:

Bei dem Patienten wurden sequenziell sowohl Kälte- als auch (später) Wärme-Auto-AK im Kontext mit der AIHA nachgewiesen. Möglicherweise liegt eine mixed-type autoimmune haemolytic-anemia (Mx AIHA) vor, die sekundär mit der eingangs beschriebenen pANCA-assoziierten Systemvaskulitis assoziiert sein könnte. Dieser Zusammenhang ist weder zu beweisen noch auszuschließen. Gleichwohl hat bei zuletzt klinisch eindeutig dominantem Vorliegen der AIHA – refraktär auf eine (mittelhohe) systemische Steroid-Therapie – RTX (Rituximab) einen dramatischen (und auch bisher anhaltenden) Therapieerfolg herbeigeführt.

AIHA vom Wärme-Typ



(aus: www.anaemie.eu)



Literatur:

- Barros, M.M. (2010). Warm autoimmune haemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev.* 2010 Jul; 24(3): 195-210
 Mayer B. (2008). Mixed-type autoimmune haemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. *Transfusion*, 2008 Oct; 48(10): 2229-34
 Ramanathan, S. (2005). Two Cases of Refractory Warm Autoimmune Haemolytic Anemia Treated With Rituximab. *American Journal of Hematology*, 78: 123-126
 Shanafelt, T.D. (2003). Rituximab for Immune Cytopenia in Adults idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune Hemolytic Anemia, and Evans Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2003, 78: 1340-1346