

Aus der Medizinischen Klinik A der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
(Direktor Professor Dr. med. R. Haas)

**Retrospektive Analyse von Patienten mit paroxysmaler nächtlicher  
Hämoglobinurie (PNH)**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Bettina Renate Simons  
2000

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger  
Dekan  
Referent: Priv.-Doz. Dr. Meckenstock  
Korreferentin: Prof. Dr. Schuster

## INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	Seite	1
1.1	Definition		1
1.2	Epidemiologie		1
1.3	Klinische Merkmale und Krankheitsverlauf		2
1.3.1	Klinische Merkmale		2
1.3.2	Krankheitsverlauf und Todesursachen		3
1.3.3	PNH im Zusammenhang mit anderen hämatologischen Krankheiten		3
1.4	Diagnostik und Differentialdiagnostik		4
1.4.1	Diagnostik		4
1.4.2	Differentialdiagnostik		6
1.5	Therapieformen		7
2.	Fragestellung		10
3.	Patienten und Methoden		10
4.	Ergebnisse		11
4.1	Epidemiologie		11
4.2	Diagnostik		13
4.2.1	Einweisungsdiagnosen		13
4.2.2	Standarddiagnostik, Knochenmarkzytologie und Chromosomenanalyse		14
4.2.3	Durchflußzytometrie		15
4.3	Laboratoriumsbefunde		18
4.3.1	Labor bei Erstdiagnose		18
4.3.2	Labor im Verlauf		22
4.4	Klinik		25
4.4.1	Klinik und Komplikationen bei Erstdiagnose		25
4.4.2	Klinik und Komplikationen im Verlauf		25
4.5	Überlebenszeiten		28
4.6	Therapieformen		30
4.6.1	supportive Therapie		30
4.6.2	immunsuppressive Therapie		31
4.6.3	Splenektomie		32
4.6.4	Knochenmarktransplantation		32
5.	Diskussion		34
6.	Literatur		44
7.	Zusammenfassung		50

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Definition

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene erworbene Stammzellerkrankung. Bedingt durch die somatische Mutation einer omnipotenten Stammzelle treten im peripheren Blut hämatopoetische Zellen mit fehlenden Glykophosphatidylinositol (GIP-) verankerten Oberflächenproteinen auf. Es können nächtliche Hämoglobinurie mit intravasaler Hämolyse und erhöhte Thrombose- und Infektneigung auftreten.

Erstmals beschrieben wurde diese Stammzellerkrankung, die auch als Marchia-fava-Micheli-Syndrom bezeichnet wird, von Strübing im Jahre 1882 (1). Anfang unseres Jahrhunderts galt die PNH noch als alleinige Störung der Erythrozyten. So sprach Hijmans van den Bergh im Jahre 1911 (2) von einem „Defekt der Erythrozytenmembran“. Seit den 60er Jahren weiß man jedoch, daß auch die Granulozytopenie von dieser Erkrankung betroffen ist. Nicholson-Weller et al (3) wiesen 1985 das Fehlen eines komplementregulatorischen, zellständigen Glykoproteins auch auf Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten nach. Darüber hinaus sind auch die Lymphozyten von dieser Erkrankung betroffen (4). Durch diese neuen Erkenntnisse sind sowohl die bei PNH-Patienten beobachteten thrombotischen Komplikationen, als auch die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen erklärbar geworden.

In neuerer Zeit ist es gelungen, das Gen, das für den Defekt dieser GIP-Brückenproteine verantwortlich ist, zu identifizieren. Aufgrund seiner molekularen Zuordnung wird es als PIG-A (Phosphatidylinositolglykan class A) Gen bezeichnet. Dieses Gen kodiert das Protein, welches den Transfer von N-Azetylglukosamin auf Glykophosphatidylinositol leistet. Die GIP-Brückensynthese wird bereits auf früher Stufe unterbunden. So wird beispielsweise die intravasale Hämolyse auf das Fehlen der GIP-verankerten Moleküle CD55 und CD59 und der damit verbundenen Aktivierung des Komplementsystems zurückgeführt (5). Auch die erhöhte Thromboseneigung wird durch eine Aktivierung des Komplementsystem erklärt (5). Für die oftmals bestehende Infektneigung wird zum einen die häufig vorliegende Granulozytopenie, zum anderen aber die verminderte Expression von funktionell wichtigen Oberflächenproteinen auf Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten verantwortlich gemacht (6).

## 1.2. Epidemiologie

Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene hämatologische Erkrankung, deren Häufigkeit mit ein bis zwei Neuerkrankungen pro eine Millionen Menschen und Jahr angegeben wird. Die tatsächliche Inzidenz liegt wahrscheinlich höher, da diese Erkrankung oft verkannt wird. Es sind beide Geschlechter von dieser Erkrankung gleich häufig betroffen. Es findet sich ein Altersgipfel zwischen dem dritten und vierten

Lebensjahrzehnt (7). Bei Kindern und Jugendlichen tritt eine PNH seltener auf (8). Eine familiäre Häufung ist bislang nicht beobachtet worden.

### 1.3. Klinische Merkmale und Krankheitsverlauf

#### 1.3.1 Klinische Merkmale

Die PNH präsentiert sich häufig als hämolytische Anämie. Es lassen sich meist klassische Hämolyseperioden, die je nach individuellem Krankheitsverlauf in Intensität, Zeitdauer und Häufigkeit stark variieren, abgrenzen. Oft zeigt sich eine nachts verstärkt auftretende Hämolyse, die sich in Form eines dunklen bis sogar schwarzen Morgenurins offenbart. Der Urin wird typischerweise im Laufe des Tages heller. Als Komplikation der Hämolyseperioden kann es sowohl akut als auch chronisch zu einer tubulären Nierenschädigung kommen (9). Desweiteren finden sich bei manchen Patienten eine Spleno- (7) und eine Hepatomegalie (10).

Als sehr ernstzunehmende Komplikationen haben sich Thrombosen des venösen Systems erwiesen (10). Auch Blutungen sind im Rahmen einer PNH beobachtet worden. Diese stehen neben Anämiesymptomen vor allem bei Patienten mit Thrombozytopenie im Vordergrund (6). PNH-Patienten leiden an einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen. Bei mehr als  $\frac{2}{3}$  aller PNH-Patienten kann eine alleinige bzw. mit einer Thrombozytopenie kombinierte Granulozytopenie festgestellt werden (9). Neben der Granulozytopenie werden auch die funktionellen Defekte der Leukozyten als Ursache für diese Infektanfälligkeit angesehen (10). Für den Krankheitsverlauf ist entscheidend, daß bereits milde Infektionen die Hämolyse steigern und zu einer hämolytischen Krise führen können.

<b>Symptomatik</b>	<b>Klinische Merkmale</b>
Müdigkeit Kopfschmerzen Blässe von Haut und Schleimhäuten dunkler (Morgen-) Urin Gelbverfärbung von Haut und Konjunktiven (Belastungs-) Dyspnoe abdominelle Beschwerden Gewichtsabnahme Dysurie Fieber	Anämie Urinverfärbung Ikterus akute / chronische Niereninsuffizienz Spleno- Hepatomegalie Thrombosen Blutungen Infektionen

Abbildung 1: Symptomatik

Abbildung 2: klinische Merkmale

### 1.3.2 Krankheitsverlauf und Todesursachen

Die Prognose der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist unklar. Die Angaben bezüglich der medianen Überlebenszeit schwanken erheblich. Sie liegen zwischen dreieinhalb (14) und 15 Jahren (15), wobei die meisten Studien eine mediane Überlebenszeit von zehn Jahren angeben.

Thrombosen des venösen Systems sind bei der PNH die häufigsten Todesursachen (11). Desweiteren finden sich im Rahmen der Erkrankung auch letal verlaufende Blutungen, vor allem im Gastrointestinaltrakt (12) und im zentralen Nervensystem (13). Schließlich stellen Infektionen eine weitere bedeutende Gruppe der Todesursachen dar (6,13). Akute Leukämien und myelodysplastische Syndrome werden ebenfalls als Ursache für den letalen Ausgang einer PNH beobachtet. Darüber hinaus wird bei fünf Prozent der durch eine PNH auftretenden Todesfälle ein Nierenversagen angegeben (9). Therapiebedingte Todesursachen sind Komplikationen im Rahmen einer Knochenmarktransplantation und weitaus seltener die Hämochromatose (13).

<b>Todesursachen</b>
Thrombosen
Blutungen
Infektionen
akute Leukämien
Myelodysplastische Syndrome
Niereninsuffizienz
therapiebedingt:
Infektionen
Hämochromatose

Abbildung 3: Todesursachen

### 1.3.3 PNH im Zusammenhang mit anderen hämatologischen Krankheiten

Die PNH steht im engen Zusammenhang mit der aplastischen Anämie (AA), der akuten myeloischen Leukämie (AML) (16-19) und den myelodysplastischen Syndromen (MDS). Bei 10-20 % der Patienten geht die PNH aus einer aplastischen Anämie hervor (9). Im Verlauf der aplastischen Anämie wird bei 5 (9) bis 25 % (20) der Patienten eine PNH diagnostiziert. Desweiteren ist beschrieben worden, daß langzeitüberlebende AA-Patienten, die immunsuppressiv therapiert wurden, ein erhöhtes Risiko haben, eine AML, ein MDS oder eine PNH zu entwickeln (21). Es wird aber auch angenommen, daß bis zu 25 % der PNH-Patienten eine AA, MDS oder eine AML entwickeln (22). Darüber hinaus sind auch Übergänge in chronische Leukämien beschrieben worden (7). Das MDS ist eine weitere hämatologische Erkrankung, die in

enger Verwandtschaft zur PNH steht. Etwa fünf Prozent der PNH-Patienten erkranken in ihrem Krankheitsverlauf an einem MDS (13).

#### 1.4. Diagnostik und Differentialdiagnostik

##### 1.4.1 Diagnostik

Aufgrund der dargestellten vielschichtigen Symptomatik wird deutlich, daß die Diagnose der PNH nicht leicht gestellt werden kann und oft verspätet erfolgt.

Es sollte bei folgenden Symptomen bzw. klinischen Merkmalen eine PNH-Erkrankung in Erwägung gezogen werden (10) :

- 1) Anzeichen intravasaler Hämolyse unbekannter Ursache, vor allem bei bestehender Hämoglobinurie,
- 2) Panzytopenie in Verbindung mit Hämolyse,
- 3) Eisenmangel mit Hämolyse,
- 4) wiederkehrende venöse Thrombosen, vor allem im Abdominalbereich,
- 5) unerklärliche wiederkehrende Bauch-, Rücken-, Kopfschmerzen bei chronischer Hämolyse.

Bei Verdacht auf eine PNH-Erkrankung wird die Durchführung spezieller Testverfahren nötig.

Hierbei findet der Zucker-Wasser-Test Anwendung. Dieser macht sich die Fähigkeit der Erythrozyten zunutze, in einem Milieu niedriger Ionenstärke Komplement zu adsorbieren. Liegen komplementsensible PNH-Erythrozyten vor, so kommt es zu einer Hämolyse. Unter der Voraussetzung, daß der Patient kurz vor diesem Test keine Transfusionen erhalten hat, kann bei fehlender Hämolyse eine PNH weitgehend ausgeschlossen werden (10). Zu beachten ist hierbei, daß falsch negative Ergebnisse bei Anwendung von heparinisierten oder mit EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) behandeltem Blut vorliegen können (25,26). Auch kann es bei bestimmten Erkrankungen wie beispielsweise bei malignen Lymphomen, megaloblastärer, bzw. autoimmun-hämolytischer Anämie oder auch bei einer Epstein-Barr-Virusinfektion zu falsch positiven Ergebnissen kommen (25). Bei Nachweis eines positiven Zucker-Wasser-Tests wird der Säure-Hämolyse-/HAM-Test angewendet. Thomas H. Ham entwickelte diesen auch heute noch gebräuchlichen Test bereits im Jahre 1939. Dieser beschränkt sich gemäß dem damaligen Verständnis der Pathophysiologie lediglich auf den Nachweis der erhöhten Komplementempfindlichkeit der Erythrozyten (7). Es werden zunächst Patientenerythrozyten mit ABO-kompatiblen Serum eines gesunden Probanden inkubiert. Danach wird die Lösung angesäuert, und es kommt im positiven Fall zur Hämolyse.

Die Laborbefunde bei einer PNH entsprechen meist denen einer hämolytischen Anämie mit einem negativen Coombs-Test (7). Die Erythrozyten zeigen eine normale osmotische Resistenz (7). Es finden sich an auffälligen Laborbefunden Hämolysezeichen, eine Verminderung des Serumeisens, eine Retikulozytose, eine Poly-

chromasie und eventuell eine Leuko- und /oder Thrombozytopenie (7). Auch eine relative Lymphozytose ist möglich (27). Sphärozyten oder ähnlich auffallende Zellen finden sich nicht (28). Mit Hilfe der Berliner-Blau-Färbung kann die charakteristische Hämosiderinurie festgestellt werden (7).

Der Knochenmarkbefund zeigt eine gesteigerte Zellularität mit einer Verschiebung des Rot-Weiß-Verhältnisses zugunsten der Erythropoese, wie es auch dem charakteristischen Bild einer hämolytischen Anämie entspricht (7). Liegt eine Panzytopenie vor, so kann sich dies in Form eines hypoplastischen Knochenmarks zeigen (10). Morphologisch ist die Erythropoese, genauso wie die anderen Zellreihen, unauffällig. Lediglich bei Eisenmangel kann es zu einer leicht linksverschobenen Erythropoese kommen (7). Bei der zytogenetischen Knochenmarkuntersuchung werden gelegentlich Aberrationen gefunden (29,30). Ein typischer chromosomaler Befund ist nicht bekannt (10). Neuerdings stellt die immunphänotypische Analyse von GIP-verankerten Oberflächenstrukturen mit Hilfe der Durchflußzytometrie (PIG-Test) eine wertvolle Erweiterung der PNH-Diagnostik dar. Sie ermöglicht, die einzelnen GIP-defizienten Zellfraktionen zu identifizieren. Darüber hinaus ist dieser Test für eine frühe Diagnostik vor allem der Patienten geeignet, bei denen die roten Blutzellen nicht bzw. wenig, dafür aber andere Zellreihen, betroffen sind (31). Auch wird davon ausgegangen, daß mit dieser neuen Diagnostik bei einem Teil der an einer aplastischen Anämie erkrankten Patienten in ihrem Krankheitsverlauf so der typische PNH-Defekt nachgewiesen werden kann (32, 33). Bei einem Teil dieser AA-Patienten mit negativem Säure-Hämolyse-Test ist sogar bereits bei der Diagnose ihrer AA schon eine PIG-defiziente Granulozyten- und Monozytenpopulation feststellbar (32).

<b>Laborbefunde bei PNH</b>
hämolytische Anämie mit negativem Coombs-Test
normale osmotische Resistenz der Erythrozyten
Verminderung des Haptoglobins
Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH)
Erhöhung des indirekten Bilirubins
Verminderung des Serumeisens
Retikulozytose
Polychromasie
Leukozytopenie
Thrombozytopenie
relative Lymphozytose
Hämosiderinurie

Abbildung 4: Laborbefunde bei PNH

#### 1.4.2 Differentialdiagnostik

Differentialdiagnostisch müssen folgende Erkrankungen in Erwägung gezogen werden (siehe Abbildung 5) :

- 1) aplastische Anämie (AA)
- 2) myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- 3) antikörpervermittelte hämolytische Anämie
- 4) kaltes Agglutinin Syndrom
- 5) Sphärozytose
- 6) angeborene dyserythrozytäre Anämie Typ II (HEMPAS)

Abbildung 5: Differentialdiagnosen

Abkürzung: HEMPAS = hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum test

Die aplastische Anämie (AA) ähnelt in einigen Punkten der PNH. Auch bei der AA können hämolytische Schübe auftreten, die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist bei beiden Erkrankungen normal, und auch bei der PNH ist eine Leuko- und Thrombozytopenie und eine Lymphozytose möglich. Das bei der AA vorzufindende hypozelluläre Knochenmark kann auch bei der PNH auftreten. Charakteristisch ist für die PNH jedoch ein hyperzelluläres Knochenmark. Im Gegensatz zur PNH liegen jedoch bei der AA eine Retikulozytopenie und eine Erhöhung des Serumeisen- und Ferritinspiegels vor. Charakteristisch für die AA ist außerdem ein erhöhter Erythropoetin-spiegel, der bei der PNH nicht unbedingt erhöht ist. Auch ist aufgrund des verminderten Erythrozytenangebots der Erythrozytenabbau herabgesetzt, so daß Harn und Serum heller sind. Die Farbstoffausscheidung im Urin und Stuhl ist vermindert.

Das MDS (myelodysplastische Syndrom) ist, im Gegensatz zur PNH, gekennzeichnet durch eine Dysmyelopoese im Knochenmark. Im peripheren Blut finden sich dysplastische Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten. Der Erkrankungsgipfel des MDS liegt mit dem siebten Lebensjahrzehnt entschieden höher als bei der PNH.

Es wird hier deutlich, daß die AA und das MDS vor allem in den Fällen differentialdiagnostisch bedeutsam werden, wenn keine Hämoglobinurie besteht.

Die durch Antikörper vermittelte hämolytische Anämie sollte ebenfalls differentialdiagnostisch Beachtung finden. Eine Abgrenzung gegenüber der PNH ist mit Hilfe des Coombs-Testes möglich, der bei der antikörpervermittelten hämolytischen Anämie positiv ausfällt. Ebenso wie bei der PNH finden sich bei der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) vom Kältetyp Hämolysezeichen, wie ein erhöhtes Bilirubin, eine erhöhte Ausscheidung von Gallenfarbstoffen im Urin und Stuhl oder beispielsweise ein vermindertes Haptoglobin. Auch Zeichen der Kompensation (Retikulozytose, Steigerung der Erythropoese im Knochenmark) treten bei dieser besonderen Form der hämolytischen Anämie auf. Im Blutausschlag stellen sich die Erythrozyten unauffällig dar. Thrombozyten und Leukozyten zeigen ebenfalls keine Veränderungen, so daß

sich auch in diesem Punkt die beiden Krankheiten ähneln. Darüber hinaus besteht auch hier eine normale osmotische Resistenz der Erythrozyten. Vordergründig ist beiden Krankheiten das Auftreten von bierbraunem Urin gemeinsam. Charakteristischerweise tritt er jedoch bei der PNH morgens auf, während beim kalten Agglutininsyndrom keine tageszeitlichen Unterschiede feststellbar sind. Bedingt durch die Pathophysiologie finden sich bei der autoimmunhämolytischen Anämie vom Kältetyp, im Gegensatz zur PNH, jahreszeitliche Unterschiede. Die AIHA vom Kältetyp zeigt sich aufgrund der sinkenden Außentemperaturen bevorzugt im Winter. Die Patienten leiden an einer Akrozyanose, die mit steigender Umgebungstemperatur reversibel ist. Der Altersgipfel liegt bei der autoimmunhämolytischen Anämie vom Kältetyp höher als bei der PNH. Auch sind hier Männer häufiger betroffen als Frauen, während bei der PNH das Geschlechterverhältnis, zumindest in Europa, ausgeglichen ist. Differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen ist auch die kongenitale Sphärozytose. Genauso wie die PNH weist sie einen positiven HAM-Test auf. Auch ähnelt sie klinisch der PNH, da auch hier wiederum Hämolyse- und Kompensationszeichen auftreten. Die Differentialdiagnose gelingt unter anderem über die Bestimmung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten, die bei der kongenitalen Sphärozytose vermindert ist (7). Genauso wie bei der PNH finden sich bei der seltenen angeborenen dyserythrozytären Anämie Typ II (HEMPAS) Zeichen der Hämolyse und der Kompensation in Form einer gesteigerten Erythropoese im Knochenmark. Darüber hinaus zeigt der HAM-Test bei beiden Erkrankungen ein positives Ergebnis. Zur Differentialdiagnose dieser Erkrankungen eignet sich der Zucker-Wasser-Test, welcher bei der HEMPAS negativ ausfällt. Zusätzlich findet sich bei der HEMPAS keine Hämolyse im eigenen Patientenserum. Auch erzeugen nicht alle im Rahmen des HAM-Testes benutzten Normalseren eine saure Hämolyse der HEMPAS-Zellen (10).

### 1.5. Therapieformen

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. supportiv: -Transfusionen</li> <li>2. Folsäure</li> <li>3. Eisen</li> <li>4. Vitamine</li> <li>5. Kumarine</li> <li>6. Heparin</li> <li>7. Antibiotika</li> <li>8. Androgene</li> <li>9. immunsuppressiv: - Glukokortikoide <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyclosporin A (CSA)</li> <li>- Lymphozytenantikörper (ATG, ALG)</li> </ul> </li> <li>10. Splenektomie</li> <li>11. kurativ: - Knochenmarktransplantation</li> </ol> |
|--|

Abbildung 6: Therapieformen der PNH

Abkürzungen: ATG = Anti-T-Lymphozytenglobulin; ALG = Antilymphozytenglobulin

Im Verlauf einer PNH-Erkrankung kann bei starker Anämie die Gabe von Transfusionen nötig werden (7).

Ausgehend von der Beobachtung, daß bei einer PNH extreme Eisenverluste auftreten können [bis 15,9 mg (34) bzw. 3,6 mg täglich selbst bei fehlender Hämoglobinurie (10)], wird oft die Eisensubstitution erforderlich.

Die im Laufe einer PNH-Erkrankung auftretenden Thrombosen werden mit effektiver Heparinisierung behandelt (35,36), insbesondere wenn ein Budd-Chiari-Syndrom vorliegt. In niedrigen Dosen kann bei PNH das Komplementsystem aktiviert werden (7,37), was sich in einer Zunahme der Hämolyse (35) zeigen kann. Einige Autoren empfehlen in nicht dringenden Fällen Kumarine, die das Komplementsystem nicht aktivieren (36,38). Aufgrund der erhöhten Thromboseneigung bei PNH wird in diesem Zusammenhang auch von der Einnahme oraler Kontrazeptiva abgeraten (10).

Aufgrund der bei PNH bestehenden erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, empfiehlt sich die frühzeitige Gabe von Antibiotika bei Verdacht auf Infektionen. Bei Thrombosen im Gastrointestinalbereich ist auch eine selektive orale Darmdekontamination angezeigt (7).

Um eine Hämolyse, beispielsweise bedingt durch Infektion, Trauma oder Transfusion, zeitweilig zu kontrollieren, wurden Dextrane angewandt (39,40). Über einen längeren Zeitraum eingesetzt, drohen jedoch hämorrhagische Komplikationen und anaphylaktische Reaktionen (10). Außerdem kann es zu einer Bildung von Antikörpern kommen (10).

Therapeutische Ansätze wären zukünftig die direkte Hemmung des Komplementsystems durch Proteinasezeptoren oder eine Senkung der das Komplementsystem aktivierenden, zirkulierenden Immunkomplexe durch Plasmaseparation oder aber auch die Hemmung der membranproteinabspaltenden Phospholipase C (7).

Auch Azetylsalizylsäure (41) oder Kontrastmittel (42) aktivieren das Komplementsystem. Deshalb sollten solche Substanzen bei der PNH gemieden werden.

Mit dem Ziel, die Erythropoese zu steigern, kamen Androgene zum Einsatz, die eine Erhöhung der Erythropoetinbildung bewirken sollen (43). Von manchen Autoren wird eine Minderung der Komplementempfindlichkeit von hämatopoetischen Vorläuferzellen angenommen (44). Vor allem bei Patienten mit einer mäßigen Verminderung der Erythropoese konnte eine gute Wirksamkeit beobachtet werden (45). Bei 50 % der Patienten konnte eine Erhöhung des Hämoglobinwertes oder eine Abnahme der Transfusionsbedürftigkeit festgestellt werden (46,47). Problematisch haben sich jedoch bei dieser Therapie die Nebenwirkungen, beispielsweise Virilismus bei Frauen, Akne, Leberschäden oder das hepatozelluläre Karzinom, erwiesen. Es wird zusätzlich befürchtet, daß die Applikation von Androgenen zu einer besonders heimtückischen Verlaufsform von Leberventhrombosen prädisponiert (35). Aufgrund dieser Risiken raten manche Autoren von dieser Therapieform gänzlich ab (7), während andere zunächst einen sechs- bis achtwöchigen Versuch unternehmen und bei Ausbleiben eines klaren Erfolges die Behandlung dann abbrechen (10). Zusätzlich wurden auch unter einer kombinierten Therapie (Androgene und Glukokortikoide) bei PNH-Patienten Erfolge in Form einer partiellen und sogar kompletten hämatologischen Remission

verzeichnet (6). Glukokortikoide haben sich bei offenkundiger Hämolyse als wirksam erwiesen. Bei einer täglichen Prednisongabe von 20 - 40 mg konnte bei den meisten Patienten eine mäßige bis auffallende Abnahme der Hämolyse nachgewiesen werden (9). Der Wirkungsmechanismus ist nicht klar, es wird eine Hemmung des alternativen Weges des Komplementsystems (35) oder eine Stabilisierung der Erythrozytenmembran angenommen (48). Unter dieser Therapie kann es eventuell auch zu einer Abnahme des Thromboserisikos kommen, doch auch dieser Wirkungsmechanismus ist unklar (7). Aufgrund der Tatsache, daß die im Rahmen einer PNH-Erkrankung auftretende Knochenmarkhypoplasie eine ernsthafte Todesursache darstellen kann, wurde auch der Einsatz von Lymphozytenantikörpern (z.B. ATG), welche erfolgreich bei der Behandlung der AA angewandt werden, beschrieben. Huang et al behandelten 14 Patienten, deren Blutzellzahlverminderung von einer alleinigen Thrombozytopenie bis zu einer Knochenmarkaplasie reichten, mit ATG. Bei elf Patienten konnte eine Verbesserung oder sogar eine Normalisierung des Blutbildes beobachtet werden. Die Bildung der anormalen PNH-Zellen fand jedoch weiterhin statt (9). Eine Splenektomie kann bei Vorliegen eines Hyperspleniesyndroms angezeigt sein (49). Einige Autoren vertreten die Meinung, daß diese Therapieform bei der PNH keinen dauerhaften Nutzen aufweist (50). Außerdem sind die Folgen der Splenektomie mit lebenslang erhöhten Risiken für schwere Infektionen zu berücksichtigen (51). Die einzige kurative Therapie der PNH besteht in der allogenen oder syngenen Knochenmarktransplantation. Im Rahmen einer PNH-Erkrankung ist diese Therapieform jedoch recht selten angewandt worden, und es liegen demzufolge recht wenig Ergebnisse vor.

<b>Autor</b>	<b>Forman et al (14)</b>	<b>Tudela et al (52)</b>	<b>Späth-Schwalbe et al (6)</b>	<b>Socié et al (13)</b>
Jahr	1984	1993	1995	1996
Patienten	26	21	40	220
Transfusionen	6	14	k.A.	164
Folsäure	k.A.	15	k.A.	k.A.
Eisen	k.A.	8	3	k.A.
Kumarine	5	1	k.A.	k.A.
Heparin	2	k.A.	k.A.	k.A.
Splenektomie	k.A.	1	2	k.A.
KMT	k.A.	1	2	k.A.
Glukokortikoide	18	k.A.	4	45
Glukokortikoide CSA ALG	k.A.	k.A.	11	k.A.
Androgene	k.A.	9	k.A.	73
Androgene Glukokortikoide	k.A.	k.A.	7	21

Tabelle 1: angewandte Therapieformen

Abkürzungen:

k.A. = keine Angaben

KMT= Knochenmarktransplantation

CSA = Cyclosporin A

ALG =Antilymphozytenglobulin

## **2. FRAGESTELLUNG**

Ziel dieser Arbeit ist, anhand des vorhandenen Datenmaterials von 14 Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Diagnostik, den klinischen Verlauf, die hämatologischen Parameter und die verschiedenen Therapieformen zu charakterisieren. Desweiteren wird versucht, retrospektiv den jeweiligen Erkrankungsbeginn und das diagnostische Vorgehen herauszuarbeiten, um die Zeitdifferenz zwischen Beginn und Erkennung der Erkrankung festzustellen.

Darüber hinaus wird auf die enge Verwandtschaft der PNH mit anderen Stammzellerkrankungen eingegangen.

## **3. PATIENTEN UND METHODEN**

In diese retrospektive Studie wurden alle Patienten aufgenommen, bei denen in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zwischen dem 01.01.1971 und dem 01.01.2000 die Diagnose der PNH gestellt wurde. Zur Zusammenstellung des Patientengutes dienten die Dokumentationen der bereits diagnostizierten PNH-Patienten.

Darüber hinaus wurden zusätzlich alle zwischen dem Jahr 1971 und dem Jahr 2000 im zytologischen Labor der Klinik erstellten 30.077 Knochenmarkbefunde einer genaueren Betrachtung unterzogen. Die Patienten, bei denen der Verdacht auf eine PNH erhoben werden konnte, wurden einer weiterführenden Diagnostik zugeführt. Dabei wurden zwei diagnostische Verfahren als Voraussetzung für die Einbeziehung der Patienten in die vorliegende Studie festgelegt: der Zuckerwassertest, der Säure-Hämolyse-Test (HAM-Test) und alternativ die phänotypische Analyse von GPI-verankerten Oberflächenmolekülen mit Hilfe der Durchflußzytometrie (PIG-Test). Der Zucker-Wasser- und der Säure-Hämolyse-Test (HAM-Test) wurden vom Zytologielabor der hiesigen Klinik, der PIG-Test freundlicherweise von Herrn Dr. Schubert aus der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

Da sich fast alle der 14 auf diesem Wege diagnostizierten PNH-Patienten in regelmäßiger medizinischer Betreuung in der hämatologischen Ambulanz der Klinik befanden, konnten der klinische Verlauf, die relevanten Labordaten und die angewandte Therapie sehr gut dokumentiert werden. Die entsprechenden Informationen über die Patienten, die nicht mehr hier betreut wurden, übermittelten die weiterbehandelnden Hausärzte.

Als Datum der Erstdiagnose der PNH wurde das Vorliegen des positiven Ergebnisses des HAM-Testes bzw. alternativ des PIG-Testes festgelegt.

Zur Erhebung der benötigten Daten wurden alle verfügbaren Krankenakten eingesehen. Mit Hilfe standardisierter Erhebungsbögen wurden die Daten nach den für diese Studie festgelegten Schwerpunkten erfaßt. Es wurden Zeitgrößen, wie Geburtsdatum, Diagnosedatum, Datum der PNH-Manifestation, klinische Merkmale, klinisch-

chemische Daten, Diagnostik, zytomorphologische Befunde und durchgeführte Therapiemaßnahmen dokumentiert.

Abgesehen von einem Patienten, der nicht lange nachbeobachtet werden konnte, gelang von allen in die Studie aufgenommenen Patienten eine umfassende und beinahe vollständige Dokumentation des Krankheitsverlaufs.

Das Ende des Beobachtungszeitraums war der 01.01.2000.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Epidemiologie

Von den 14 Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, waren zehn Frauen (71,4 %) und vier Männer (28,6 %). Der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von auf die Erkrankung zurückzuführenden Symptomen diente zur Festlegung des Manifestationsalters. Es lag zwischen 16 und 63 Jahren (Median 37 Jahre).

Neun Patienten (64,3 %) litten an einer PNH mit hämolytischen Schüben, chronischer Hämolyse und Hämoglobinurie. Bei vier Patientinnen (28,6 %) bestand zeitgleich neben der PNH eine aplastische Anämie (PNH-AA). Die vierzehnte Patientin entwickelte im Verlauf einer immunsuppressiven Therapie, die zur Behandlung ihrer aplastischen Anämie durchgeführt wurde, erst ihre PNH (AA-PNH).

Patient Nr.	Patient	Geschlecht	Manifestationsalter
1	C.S.	w	16
2	W.B.	m	46
3	K.K.	m	24
4	R.K.	w	23
5	K.G.	w	27
6	J.F.	w	33
7	E.S.	m	61
8	I.H.	w	29
9	R.Ko.	m	41
10	G.H.	w	50
11	A.K.	w	63
12	J.S.	w	50
13	I.P.	w	56
14	S.H.	w	24

Tabelle 2: Epidemiologie

Abkürzungen :

w = weiblich

m = männlich

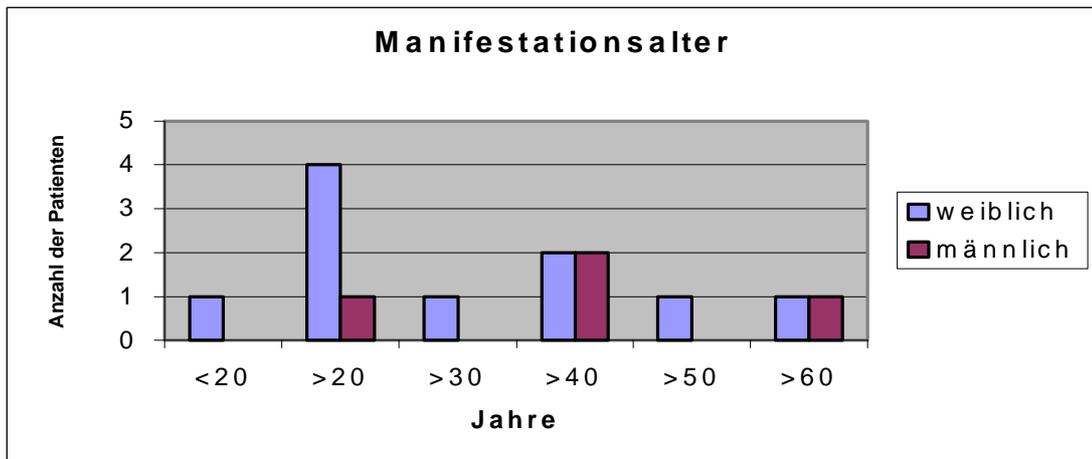


Diagramm 1: Manifestationsalter

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome der PNH-Erkrankung und der Diagnosestellung lag zwischen zwei und 240 Monaten (Median 13,5 Monate).

Patient Nr.	Patient	Differenz zwischen den ersten Symptomen und der ED (Monate)
1	C.S.	14
2	W.B.	2
3	K.K.	240
4	R.K.	38
5	K.G.	9
6	J.F.	2
7	E.S.	18
8	I.H.	13
9	R.Ko.	7
10	G.H.	55
11	A.K.	4
12	J.S.	13
13	I.P.	40
14	S.H.	38

Tabelle 3: Differenz zwischen den ersten Symptomen und der Erstdiagnose

Abkürzung: ED = Erstdiagnose

Berufsanamnestisch erwähnenswert ist, daß ein Patient in einem Atomkraftwerk, ein anderer in einem Kohlekraftwerk gearbeitet hat. Familienanamnestisch auffällig ist zum einem der frühe Tod des Vaters einer Patientin, verstorben an einem Magen- / Kolonkarzinom, und zum anderen die Erkrankung des Bruders einer Patientin an

multipler Sklerose. Die Mutter eines Patienten leidet an einer chronischen Polyarthrititis.

## 4.2. Diagnostik

### 4.2.1 Einweisungsdiagnosen

Bei den 14 Patienten wurden im Vorfeld die unterschiedlichsten Diagnosen gestellt. Lediglich bei einem Patienten wurde die PNH bereits von den zuweisenden Kollegen diagnostiziert. Ein weiterer Patient kam mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer PNH-Erkrankung zur weiteren stationären Abklärung. Eine Kugelzellenanämie wurde bei einem anderen Patienten als Einweisungsdiagnose angegeben. Bei diesen Patienten lag ein schubweiser Verlauf vor. Fünf Patientinnen (35,7 %) wurden mit der Diagnose einer aplastischen Anämie zu uns überwiesen. Vier dieser Patientinnen weisen eine hypoplastische Verlaufsform auf. Ein hypoplastisches MDS wurde bei zwei Patientinnen als Einweisungsdiagnose angegeben. Drei Patienten wurden mit der (Verdachts-) Diagnose einer hämolytischen Anämie eingewiesen. Bei einer weiteren Patientin lautete die Einweisungsdiagnose „unklare Anämie und Thrombozytopenie“.

<b>Einweisungsdiagnose</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
aplastische Anämie	3
aplastische Anämie / MDS	2
hypoplastisches MDS	2
unklare Anämie und Thrombozytopenie	1
V.a. hämolytische Anämie	2
Kugelzellenanämie	1
autoimmunhämolytische Anämie (Kältetyp)	1
V.a. PNH	1
PNH	1

Tabelle 4: Einweisungsdiagnosen 1

Abkürzungen :

MDS = myelodysplastisches Syndrom

V.a. = Verdacht auf

PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Patient Nr.	Patient	Einweisungsdiagnose
1	C.S.	autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp
2	W.B.	PNH
3	K.K.	Verdacht auf PNH
4	R.K.	aplastische Anämie
5	K.G.	hypoplastisches MDS
6	J.F.	unklare Anämie und Thrombozytopenie
7	E.S.	Verdacht auf hämolytische Anämie
8	I.H.	Verdacht auf hämolytische Anämie
9	R.Ko.	Kugelzellenanämie
10	G.H.	aplastische Anämie DD MDS
11	A.K.	aplastische Anämie
12	J.S.	aplastische Anämie DD MDS
13	I.P.	hypoplastisches MDS
14	S.H.	aplastische Anämie

Tabelle 5: Einweisungsdiagnosen 2

Abkürzungen:

MDS = myelodysplastisches Syndrom

DD = Differentialdiagnose

#### 4.2.2 Standarddiagnostik, Knochenmarkzytologie und Chromosomenanalyse

Mit Ausnahme einer Patientin wiesen alle Patienten eine Hämoglobinurie auf. Eine Hämosiderinurie konnte bei 71,4 % der Patienten diagnostiziert werden. Acht Patienten hatten einen positiven und zwei einen negativen Säure-Hämolyse-Test. Bei vier Patienten wurde dieser Test zugunsten der Durchflußzytometrie nicht durchgeführt. Abgesehen von einer Patientin war bei allen Patienten der Zucker-Wasser-Test positiv.

##### Knochenmarkzytologie

Bei sieben Patienten (50 %) zeigte die Knochenmarkzytologie eine Knochenmarkhypoplasie bzw. ein aplastisches Syndrom. Ein Befund wie bei einer hämolytischen Anämie fand sich bei sechs Patienten (42,9 %). Die Knochenmarkzytologie einer weiteren Patientin entsprach einem toxischen Knochenmarkschaden.

##### Chromosomenanalyse

Eine Chromosomenanalyse wurde bei sechs Patienten durchgeführt, wobei sich keine auffälligen Befunde ergaben.

Standarddiagnostik	Anzahl der Patienten		
	positiv	negativ	n.d.
Hämoglobinurie	13	1	0
Hämosiderinurie	10	3	1
Säure-Hämolyse-Test	8	2	4
Zucker-Wasser-Test	13	1	0
<b>Knochenmarkzytologie</b>			
hämolytische Anämie		6	
Knochenmarkhypoplasie bzw. aplastisches Syndrom		7	
toxischer Knochenmarkschaden		1	
<b>Chromosomenanalyse</b>			
	auffällig	unauffällig	n.d.
	0	6	8

Tabelle 6: Diagnostik

Abkürzung: n.d. = nicht durchgeführt

Patient Nr.	Patient	Säure-Hämolyse-Test	Zucker-Wasser-Test
1	C.S.	p.	p.
2	W.B.	n.d.	p.
3	K.K.	p.	p.
4	R.K.	p.	p.
5	K.G.	p.	p.
6	J.F.	p.	p.
7	E.S.	p.	p.
8	I.H.	p.	p.
9	R.Ko.	p.	p.
10	G.H.	n.d.	n.
11	A.K.	n.d.	p.
12	J.S.	n.d.	p.
13	I.P.	n.	p.
14	S.H.	n.	p.

Tabelle 7: PNH-spezifische Testverfahren

Abkürzungen:

p. = positiv

n. = negativ

n.d. = nicht durchgeführt

#### 4.2.3 Durchflußzytometrie

Eine durchflußzytometrische Bestimmung der PIG-defizienten Zellen wurde bei zehn (71,4 %) Patienten durchgeführt.

Eine Beteiligung der Neutrophilen konnte bei allen durchgeführten Untersuchungen nachgewiesen werden. Bei neun Patienten wurde dies bereits bei Erstellung der Erst-

diagnose festgestellt. Lediglich bei einer Patientin traten die defizienten Neutrophilen erst im weiteren Krankheitsverlauf auf. Die Lymphozyten waren bei insgesamt acht Patienten betroffen. Bei fünf Patienten bereits bei der Erstdiagnose. Abgesehen von einer Patientin zeigten alle Patienten auch PIG-defiziente Monozyten; bei sechs Patienten bereits schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Erythrozyten waren bei acht Patienten defizient; bei sechs von ihnen bei der ersten PIG-Untersuchung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei sechs der zehn untersuchten Patienten alle untersuchten Zellfraktionen (Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Erythrozyten) betroffen waren. Dabei fand sich diese Konstellation bei vier Patienten bereits bei Erstdiagnose, während bei einer Patientin zu diesem Zeitpunkt überhaupt keine Zellfraktionen betroffen waren. Sechs Monate später zeigten sich dann auch hier alle Zellfraktionen als PIG-defizient. Bei der fünften Patientin war bei Erstdiagnose nur eine Untersuchung der Neutrophilen und der Lymphozyten erfolgt, die auch beide PIG-defizient waren. Der zweite PIG-Test, der auch die fehlenden Zellfraktionen miteinschloß, zeigte dann ein durchgehend positives Ergebnis. Eine Patientin, die bei Erstdiagnose über ausschließlich PIG-defiziente Neutrophile verfügte, zeigte nach vier Monaten auch eine Affektion der Lympho- und Monozyten. Zusätzlich wurden bei einer weiteren Patientin auch die Thrombozyten miterfaßt, die sich neben den Neutrophilen, Mono- und Erythrozyten auch als defizient erwiesen. Nur eine Patientin hatte eine isolierte Affektion der Neutrophilen. Bei einer Patientin zeigte sich ein Wechsel der betroffenen Zellfraktionen, was wahrscheinlich technisch bedingt war (siehe auch Tabelle 8, 9 und Diagramm 2).

PIG-defiziente Zellfraktion	Anzahl der Patienten ( n = 10 )		
	ED	im Verlauf	gesamt
Neutrophile	9	1	10
Lymphozyten	5	3	8
Monozyten	6	3	9
Erythrozyten	6	2	8

Tabelle 8: PIG-defiziente Zellfraktionen

Abkürzungen:

PIG = Phosphatidylinositolglykan

n = Gesamtzahl der Patienten

ED = Erstdiagnose

Patient Nr.	PIG-defiziente Zellen bei Erstdiagnose	PIG-defiziente Zellen im Verlauf	
		1.Testung	2.Testung
1	Neutrophile Lymphozyten	Neutrophile Lymphozyten Monozyten Erythrozyten	
2	Neutrophile Lymphozyten Monozyten Erythrozyten	Neutrophile Lymphozyten Monozyten Erythrozyten	
5	Neutrophile Lymphozyten Monozyten Erythrozyten	Neutrophile Lymphozyten Monozyten Erythrozyten	
6	Neutrophile Lymphozyten Monozyten Erythrozyten		n.d.
9	Neutrophile Lymphozyten Monozyten Erythrozyten		n.d.
10	Neutrophile		n.d.
11	Neutrophile  Monozyten Erythrozyten	Neutrophile  Monozyten Erythrozyten	Neutrophile Lymphozyten Monozyten
12	keine defizienten Zellen	Neutrophile Lymphozyten Monozyten Erythrozyten	
13	Neutrophile Thrombozyten Monozyten Erythrozyten		n.d.
14	Neutrophile	Neutrophile Lymphozyten Monozyten	

Tabelle 9: PIG-defiziente Zellfraktionen der einzelnen Patienten

Abkürzungen : PIG = Phosphatidylinositolglykan ; n.d. = nicht durchgeführt

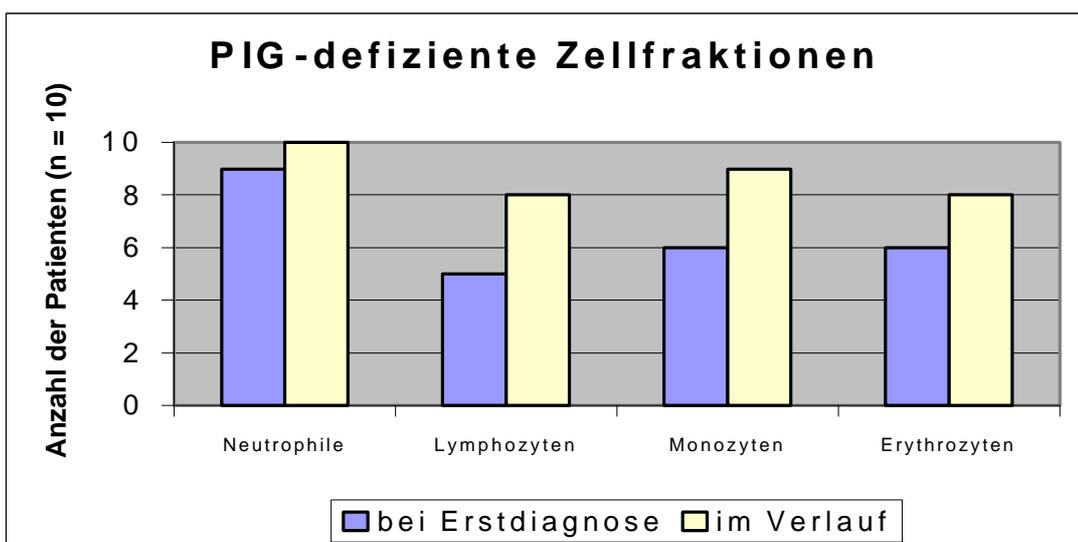


Diagramm 2 : PIG-defiziente Zellfraktionen

Abkürzungen : PIG = Phosphatidylinositolglykan; n = Gesamtzahl der Patienten

#### 4.3 Laboratoriumsbefunde

### 4.3.1 Labor bei Erstdiagnose

#### Hämatologische Parameter

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen acht Patienten (57,1 %) einen Hämoglobinwert zwischen 7 und 9,5 g/dl auf. Einen Hämoglobinabfall unter 7 g/dl fand sich bei einem Patienten.

Eine Leukozytopenie ( $< 4.000/\mu\text{l}$ ) konnte bei sieben Patienten (50 %) bei der Erstdiagnose festgestellt werden. Normale Leukozytenzahlen fanden sich bei sechs Patienten (42,9 %). Ein Patient wies bei Diagnosestellung eine Leukozytose auf.

Eine Verminderung der Thrombozytenzahlen unter  $50.000/\mu\text{l}$  lag bei sechs Patienten (42,9 %) vor. Fünf Patienten (35,7 %) zeigten Werte zwischen  $50-150.000/\mu\text{l}$ . Lediglich bei drei Patienten erreichten die Thrombozytenzahlen Werte über  $150.000/\mu\text{l}$ .

Eine Retikulozytose fand sich bei der Erstdiagnostik bei acht Patienten (57,1 %). Normale Retikulozytenzahlen (0,8-2 %) zeigte eine Patientin. Werte unterhalb von 0,8 % wies ein Patient auf.

<b>hämatologische Parameter bei Erstdiagnose</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
<b>Hämoglobin</b>	
> 12,0 g / dl	2
9,5 – 12,0 g / dl	3
7,5 – 9,5 g / dl	8
< 7,0 g / dl	1
<b>Leukozyten</b>	
> 11.000 / $\mu\text{l}$	1
4 – 11.000 / $\mu\text{l}$	6
< 4.000 / $\mu\text{l}$	7
<b>Thrombozyten</b>	
> 150.000 / $\mu\text{l}$	3
50 – 150.000 / $\mu\text{l}$	5
< 50.000 / $\mu\text{l}$	6
<b>Retikulozyten</b>	
> 2 %	8
0,8 – 2 %	1
< 0,8 %	1
n.d.	4

Tabelle 10: hämatologische Parameter

Abkürzung: n.d. = nicht durchgeführt

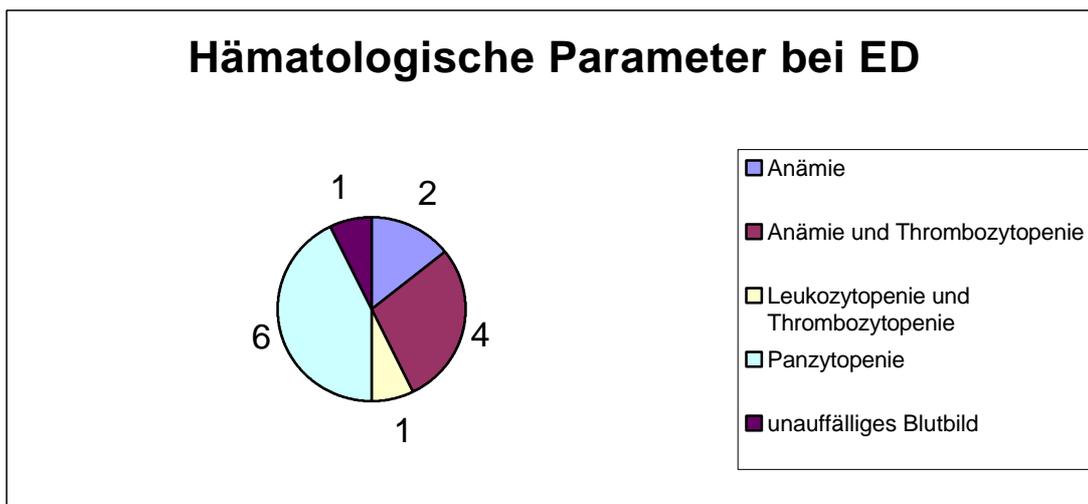


Diagramm 3: hämatologische Parameter bei Erstdiagnose; Anzahl der Patienten  
Abkürzung: ED = Erstdiagnose

Eine alleinige Anämie fand sich bei zwei Patienten (14,3 %). Zusätzlich zu einer Anämie konnte bei vier Patienten eine Thrombozytopenie nachgewiesen werden. Mit 42,9 % am häufigsten fand sich eine Panzytopenie. Eine Patientin litt an einer Leukozyto- und Thrombozytopenie, wies jedoch keine Anämie auf. Ein Patient hatte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein unauffälliges Blutbild.

Patient Nr.	Patient	Hämoglobin (g/dl)	Leukozyten (µl)	Thrombozyten (µl)	Retikulozyten (%)
1	C.S.	10,4	4.700	130.000	n.d.
2	W.B.	11,3	6.400	288.000	4,2
3	K.K.	6,9	12.800	125.000	0
4	R.K.	9,2	2.200	21.300	3,2
5	K.G.	8,7	1.700	23.000	n.d.
6	J.F.	9,8	4.100	20.000	2,8
7	E.S.	9	4.500	323.000	5,5
8	I.H.	8,9	3.200	65.000	n.d.
9	R.Ko.	13,1	5.400	253.000	4,1
10	G.H.	8,9	3.000	17.000	2,5
11	A.K.	9	1.700	27.000	2,9
12	J.S.	13	2.300	68.000	1
13	I.P.	8,4	3.400	17.000	n.d.
14	S.H.	9,4	4.200	63.000	2,3

Tabelle 11: hämatologische Parameter bei Erstdiagnose der einzelnen Patienten  
Abkürzung: n.d. = nicht durchgeführt

Bei der Bestimmung des mittleren korpuskulären Erythrozytenvolumens (MCV) fanden sich bei neun der untersuchten Patienten erhöhte Werte. Vier Patienten wiesen

Normalwerte auf. Acht Patienten wiesen ein erhöhtes mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH) auf, während dieser Parameter bei fünf Patienten im Normbereich lag. Die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) war bei einem Patienten erniedrigt und bei zwei Patienten erhöht. Bei den übrigen zehn untersuchten Patienten fanden sich Normalwerte.

<b>Erythrozytenindizes</b>	<b>Patienten</b>
<b>MCV</b>	
< 84 fl	0
84-98 fl	4
> 98 fl	9
<b>MCH</b>	
< 28 pg	0
28-34 pg	5
> 34 pg	8
<b>MCHC</b>	
< 32 g/dl	1
32-36 g/dl	10
> 36 g/dl	2

Tabelle 12: Erythrozytenindizes

#### Laborwerte

Bei zwölf Patienten (85,7 %) fanden sich erhöhte LDH-Werte. Hierbei lagen die Werte bei sieben Patienten zwischen 240 und 500 (U/l). Als Maximalwert fand sich eine LDH-Erhöhung von über 3.000 (U/l). Grenzwertig normale Werte zeigten zwei Patientinnen.

Das Serumeisen war bei keinem Patienten vermindert.

Normale Ferritinspiegel zeigten vier Patienten. Drei Patientinnen wiesen erhöhte, vier Patientinnen erniedrigte Werte auf.

Ein Folsäuremangel wurde bei keinem der untersuchten Patienten festgestellt.

Bei der Bestimmung des Vitamin B12-Spiegels lagen bei sechs Patienten die Werte im Normalbereich. Fünf Patientinnen wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Mangel auf.

Bei der Bestimmung des Harnstoffspiegels fanden sich bei zehn Patienten (71,4 %) normale Werte. Vier Patienten (28,6 %) wiesen einen erhöhten Harnstoff-N-Wert auf. Ein leichter Anstieg der Harnsäure wurde bei zwei Patienten festgestellt. Die Harnsäurewerte der anderen elf untersuchten Patienten lagen alle innerhalb des Normalbereiches.

Das Haptoglobin war bei neun Patienten vermindert. Normalwerte fanden sich bei zwei Patientinnen.

Bei vier Patienten (28,6 %) fand sich ein erhöhtes Gesamtbilirubin. Zehn Patienten (71,4 %) zeigten Werte im Normalbereich.

Labor bei Erstdiagnose	Anzahl der Patienten			
	erhöht	normal	erniedrigt	n.d.
LDH	12	2	0	0
Eisen	3	11	0	0
Ferritin	3	4	4	3
Folsäure	0	11	0	3
Vitamin B12	0	6	5	3
Harnstoff-N	4	10	0	0
Harnsäure	2	11	0	1
Haptoglobin	0	2	9	3
Bilirubin gesamt	4	10	0	0

Tabelle 13: Laborwerte bei Erstdiagnose

Abkürzungen:

n.d. = nicht durchgeführt

LDH = Laktatdehydrogenase

Pat. Nr.	LDH (U/l)	Eisen (µg/dl)	Ferritin (ng/ml)	Folsäure-Plasma (ng/ml)	Vit.B 12 (pg/ml)	Harnstoff-N (mg/dl)	Harnsäure (mg/dl)	Haptoglobin (mg/dl)	Bilirubin gesamt (mg%)
1	2.000	300	430	n.d.	n.d.	34	7	n.d.	2,7
2	1.422	64	54	20	338	39	4,3	<11	0,7
3	450	109	n.d.	8,9	440	29	7	<30	4
4	360	103	14	4	500	11	n.d.	<10	0,8
5	354	54	12	n.d.	n.d.	9	3	n.d.	0,7
6	492	45	7	4,6	147	9	2,9	<10	0,4
7	1.797	115	15	8,7	482	17	4,6	<6	1,36
8	850	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	no.	no.	n.d.	no.
9	3.600	125	125	7,9	868	16	6,1	<8	3,8
10	211	113	86	7,5	223	17	3,6	110	0,5
11	296	no.	445	20	279	43	2,5	25,8	0,94
12	307	291	800	16,7	405	24	4,1	<6	0,63
13	235	235	n.d.	11	245	28	4,8	<6	0,91
14	251	164	175	6,2	235	8	3,4	<10	0,3

Tabelle 14: Laborwerte bei Erstdiagnose der einzelnen Patienten

Abkürzungen: LDH = Laktatdehydrogenase; n.d. = nicht durchgeführt; no.= Normbereich

#### 4.3.2 Labor im Verlauf

##### Hämatologische Parameter

Im weiteren Verlauf der Erkrankung lagen bei sechs Patienten (42,9 %) die Hämoglobinwerte minimal zwischen 7,0 und 9,5 g/dl. Zwei Patienten wiesen Minimalwerte von unter 4 g/dl auf.

Lediglich bei zwei Patienten lagen die Leukozytenzahlen im weiteren Krankheitsverlauf im Normalbereich. Bei den übrigen zwölf Patienten (85,7 %) fand sich eine Leukozytopenie. Vier Patientinnen (28,6 %) litten an einer stark ausgeprägten Leukozytopenie mit einer Abnahme der Leukozytenzahlen unter 1.000/ $\mu$ l.

Mit Ausnahme von zwei Patienten fand sich bei allen Patienten auch eine Abnahme der Thrombozytenzahlen. Zehn Patienten lagen hierbei mit ihren Minimalwerten unterhalb der 50.000/ $\mu$ l-Grenze. Sechs Patienten (42,9 %) wiesen sogar Thrombozytenzahlen unter 10.000/ $\mu$ l auf.

Eine Retikulozytose trat bei drei Patienten auf. Bei zehn Patienten lagen die Minimalwerte im Normbereich. Eine Patientin wies Retikulozytenzahlen unter 0,8 % auf.

<b>hämatologische Parameter</b>		
<b>im Verlauf</b>		<b>Anzahl der Patienten</b>
<b>(Minimalwerte)</b>		
<b>Hämoglobin</b>		
> 9,5 g / dl		1
7,0 - 9,5 g / dl		6
5,0 - 7,0 g / dl		5
< 5,0 g / dl		2
<b>Leukozyten</b>		
4.000 - 11.000 / $\mu$ l		2
2.000 - 4.000 / $\mu$ l		4
1.000 - 2.000 / $\mu$ l		4
< 1.000 / $\mu$ l		4
<b>Thrombozyten</b>		
> 150.000 / $\mu$ l		2
50 - 150.000 / $\mu$ l		2
10 - 50.000 / $\mu$ l		4
< 10.000 / $\mu$ l		6
<b>Retikulozyten</b>		
> 2 %		3
0,8 - 2 %		10
< 0,8 %		1

Tabelle 15: hämatologische Parameter im Verlauf (Minimalwerte)

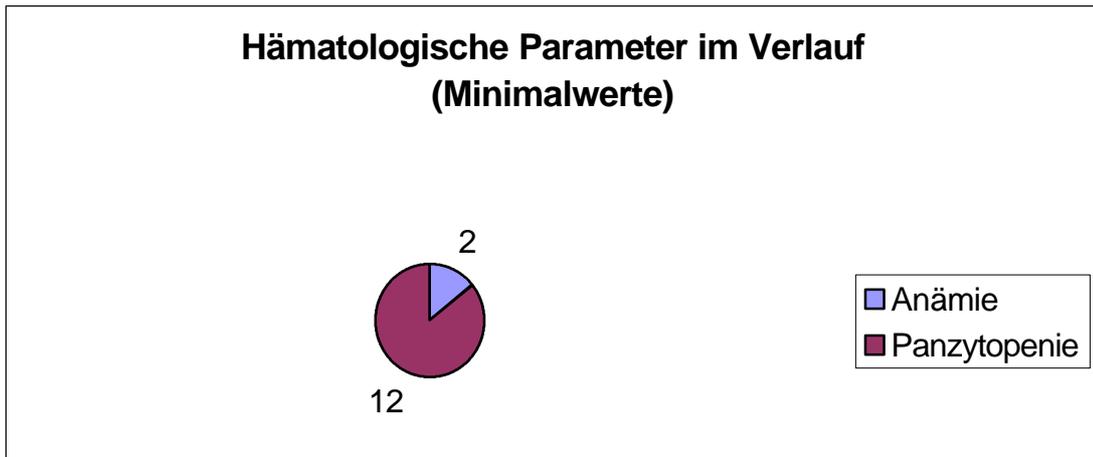


Diagramm 4: hämatologische Parameter im Verlauf (Minimalwerte), Anzahl der Patienten

Im weiteren Krankheitsverlauf fand sich bei 86 % der Patienten eine Panzytopenie und lediglich bei 14 % eine isolierte Anämie.

Patient Nr.	Patient	Hämoglobin (g/dl)	Leukozyten ( $\mu$ l)	Thrombozyten ( $\mu$ l)	Retikulozyten (%)
1	C.S.	5,3	2.100	20.000	1,8
2	W.B.	6,8	1.400	135.000	1,1
3	K.K.	3,9	2.500	50.000	1
4	R.K.	3,3	900	2.700	1,3
5	K.G.	7	1.600	21.000	1,4
6	J.F.	9,1	2.800	12.000	2,8
7	E.S.	9	4.500	300.000	3,3
8	I.H.	5,1	600	7.000	0,7
9	R.Ko.	9,9	4.200	176.000	2,9
10	G.H.	7,7	1.100	7.000	1,6
11	A.K.	7	500	8.000	1
12	J.S.	7,5	900	9.000	1,1
13	I.P.	5,8	1.400	<1.000	1,8
14	S.H.	5,5	2.100	18.000	1,8

Tabelle 16: hämatologische Parameter im Verlauf (Minimalwerte) der einzelnen Patienten

#### Laborwerte

Bei allen vierzehn Patienten fand sich im Verlauf eine LDH-Erhöhung. Bei drei Patienten, die alle an einem schubweisen Verlauf leiden, lagen die Werte um 6.000 U/l.

Acht Patienten (57,1 %) entwickelten im weiteren Krankheitsverlauf einen Eisenmangel. Normale Ferritinspiegel konnten bei vier Patientinnen festgestellt werden. Erhöhte Werte fanden sich bei zwei Patientinnen.

Bei allen Patienten wurde der Harnstoff-N-Maximalwert bestimmt. Pathologisch erhöhte Werte fanden sich bei fünf Patienten.

Einen Harnsäureanstieg entwickelten sechs Patientinnen.

Die Haptoglobinwerte waren bei zwölf Patienten erniedrigt. Lediglich eine Patientin zeigte normale Werte.

Eine Erhöhung des Gesamtbilirubins lag bei acht Patienten (57,1 %) vor.

Labor im Verlauf (Maximalwerte)	Anzahl der Patienten			
	erhöht	normal	erniedrigt	n.d.
LDH	14	0	0	0
Ferritin	2	4	8	0
Harnstoff-N	5	9	0	0
Harnsäure	6	8	0	0
Haptoglobin	0	1	12	1
Bilirubin gesamt	8	5	0	1

Tabelle 17 : Laborwerte im Verlauf (Maximalwerte)

Abkürzung : n.d. = nicht durchgeführt

Patient Nr.	LDH (U/l)	Ferritin (ng/ml)	Harnstoff-N (mg/dl)	Harnsäure (mg/dl)	Haptoglobin (mg/dl)	Bilirubin gesamt (mg %)
1	6.200	13	15	7,9	<5	5,8
2	5.700	23	40	7,2	<5	3
3	5.500	<10	30	7	n.d.	6,7
4	700	14	15	3,9	<10	2,9
5	930	12	9	3,1	<10	0,5
6	560	7	15	3	<10	0,4
7	2.400	15	17	4,6	<6	2,3
8	3.500	320	109	8,9	<10	n.d.
9	3.590	no.	16	6,1	<6	4
10	253	21	26	14	110	0,6
11	530	620	32	5,7	<5	2,2
12	450	100	31	6,9	<6	1,2
13	670	970	28	7,5	<6	2
14	1.200	107	21	8	<5	1,3

Tabelle 18 : Laborwerte im Verlauf (Maximalwerte) der einzelnen Patienten

Abkürzung : n.d. = nicht durchgeführt; no. = Normbereich

Die peripheren Blutzellwerte korrelieren nicht mit den Ergebnissen der Durchflußzytometrie. Auch bei Nachweis von 100 % PIG-defizienten Neutrophilen konnte eine normale Neutrozytenzahl im peripheren Blut gemessen werden. Umgekehrt konnte eine hochgradige Erniedrigung der Erythrozytenzahlen bei nur gering ausgeprägter PIG-Defizienz der Erythrozyten nachgewiesen werden.

#### 4.4 Klinik

##### 4.4.1 Klinik und Komplikationen bei Erstdiagnose

Die für die PNH als charakteristisch angesehene Verfärbung des Urins fand sich bei fünf Patienten (35,7 %) bei der ersten Vorstellung in der hiesigen Klinik. Anämiesymptome lagen bei 13 Patienten (92,9 %) vor. Hierbei stand eine Abnahme der Leistungsfähigkeit im Vordergrund, die bei elf Patienten bestand. Darüber hinaus klagten die Patienten über Belastungsdyspnoe, Schwindelanfälle, Kopfschmerzen, Schlafstörungen oder Herzklopfen. Eine anämiebedingte Blässe der Haut und Schleimhäute konnte bei sechs Patienten, ein ebenfalls anämiebedingtes Systolikum bei fünf Patienten festgestellt werden. Ein Ikterus wurde lediglich bei drei Patienten (21,4 %) beobachtet; ein Patient wies einen Sklerenikterus auf. Bei sechs Patientinnen (42,9 %) bestand eine Blutungsneigung bei Erstdiagnose. Hierbei standen Hämatome und Petechien im Vordergrund. Weiterhin traten Epistaxis und eine verstärkte Menstruationsblutung auf. Bei einer Patientin lag eine thrombotische Manifestation der PNH-Erkrankung im Bereich der Mesenterialvenen vor. Zusätzlich bestand bei dieser Patientin auch eine erhöhte Infektanfälligkeit. Drei Patienten (21,4 %) klagten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose über gastrointestinale Beschwerden. Bei allen Patienten bestand hierbei ein Druckschmerz im Ober- bzw. teilweise auch im Unterbauch. Zusätzlich litten zwei Patienten an rezidivierenden nicht blutigen Diarrhoen. Eine Hepatosplenomegalie wurde im Rahmen der Erstdiagnostik bei sieben Patienten (50 %) beobachtet.

##### 4.4.2 Klinik und Komplikationen im Verlauf

Im weiteren Krankheitsverlauf fiel bei sieben Patienten (50 %) ein charakteristischer, meist durch Infektionen ausgelöster Schubverlauf auf. Bei diesen Patienten bestand während dieser Schübe eine offensichtliche Hämoglobinurie mit zeitgleich bestehender Hämosiderinurie. Eine Urinverfärbung entwickelte sich bei vier zusätzlichen Patienten im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung. Bei diesen nunmehr insgesamt neun Patienten (64,3 %) besteht demnach ein schubweiser Verlauf. Mit fortschreitender Krankheitsdauer wies nun auch die vierzehnte Patientin eine Anämiesymptomatik auf. Im Vordergrund stand bei allen Patienten die Abnahme der Leistungsfähigkeit (85,7 % der Patienten). Der Anteil der Patienten, bei dem eine Belastungsdyspnoe vorlag, verdop-

pelte sich, verglichen mit der Erstdiagnose, auf 57,1 %. Eine anämiebedingte Blässe der Haut und Schleimhäute konnte nun bei neun Patienten (64,3 %) festgestellt werden. Ein anämiebedingtes Systolikum fand sich bei nunmehr insgesamt sechs Patienten. Einen klinisch relevanten Ikterus entwickelten fünf weitere Patienten, so daß insgesamt acht Patienten (57,1 %), die alle an einer schubweisen Verlaufsform leiden, ikterische Krankheitsverläufe aufwiesen. Zusätzlich drei Patientinnen zeigten mit fortschreitender Erkrankungsdauer eine erhöhte Blutungsneigung. Drei zusätzliche Patientinnen zeigten eine thrombotische Komplikation. Hierbei erlitten zwei Patientinnen eine Mesenterial-, die dritte Patientin eine tiefe Beinvenenthrombose. Neben den bereits beschriebenen Patienten zeigten noch zusätzlich drei weitere eine gastrointestinale Beschwerdesymptomatik. Bei einer weiteren Patientin wurde eine Hepatosplenomegalie festgestellt. Insgesamt sieben Patienten (50 %) litten an einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, wobei hier Infektionen der ableitenden Harnwege und der Atemwege im Vordergrund standen. Fieber trat bei acht Patienten (57,1 %) auf. Als weitere Komplikation der Erkrankung zeigten, wohl vor allem therapiebedingt, vier Patienten (28,6 %) eine Niereninsuffizienz. Eine Patientin entwickelte ein Hyperspleniesyndrom. Zwei Patienten erkrankten im Verlauf einer Transfusionsbehandlung an einer Hepatitis B.

<b>Klinik</b>	<b>Anzahl der Patienten ( n = 14 ) bei Erstdiagnose</b>	<b>Anzahl der Patienten ( n = 14 ) im Verlauf</b>
Schubverlauf		7
sichtbare Urinverfärbung	5	9
Anämiesymptome	13	14
Ikterus	3	8
Blutungsneigung	6	9
Thrombose	1	4
GIT-Beschwerden	3	6
Hepatosplenomegalie	7	8
Infektanfälligkeit	1	7
<u>andere Symptome:</u>		
Fieber		8
Niereninsuffizienz		4
Hyperspleniesyndrom		1
Hepatitis B		2

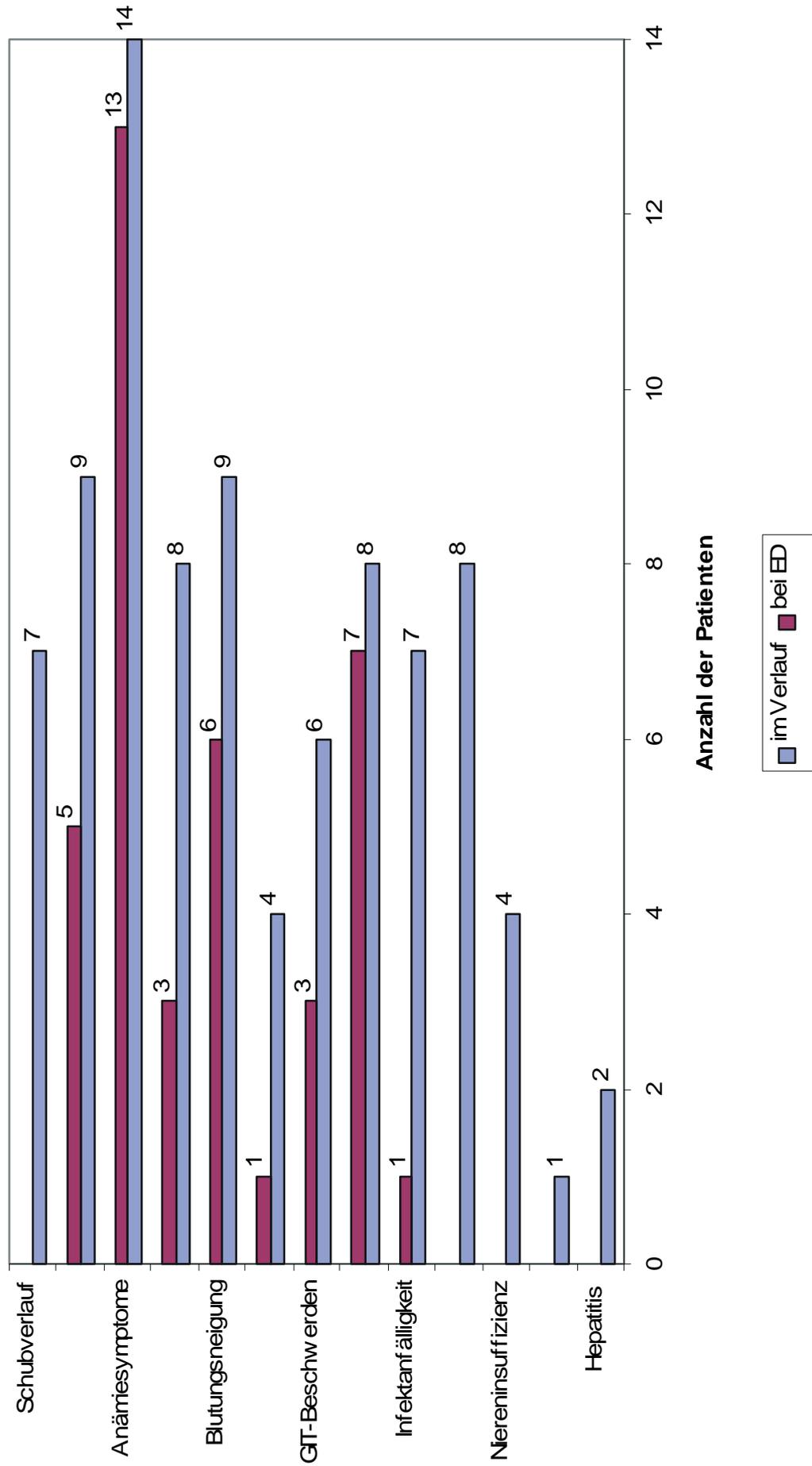
Tabelle 19 : Klinik

Abkürzungen :

n = Gesamtzahl der Patienten

GIT = Gastrointestinal

### Klinik



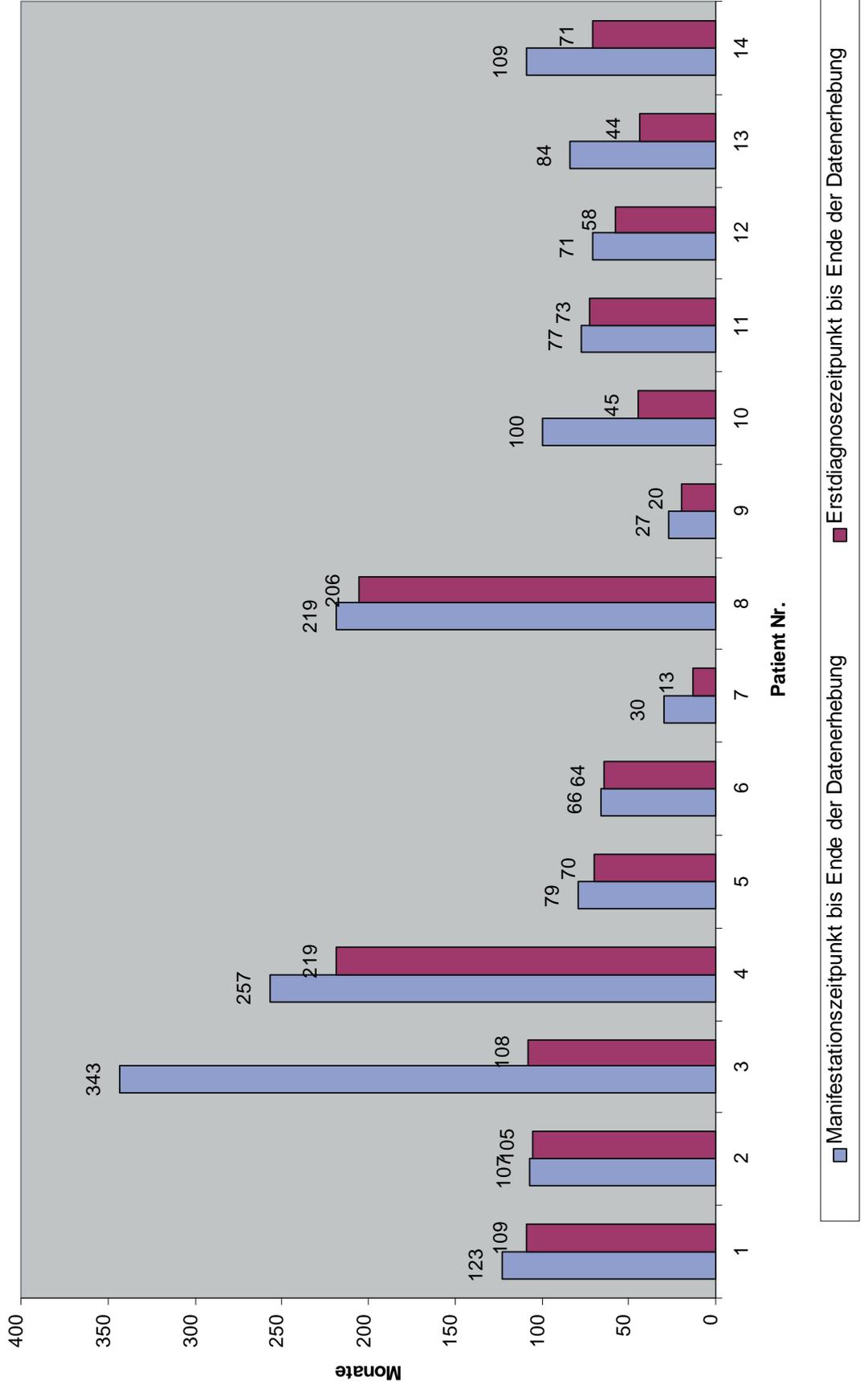
#### 4.5 Überlebenszeiten

Von den 14 in die Studie aufgenommenen Patienten verstarb in unserem Beobachtungszeitraum eine Patientin an einer Mesenterialvenenthrombose. Der Zeitraum zwischen der Manifestation der PNH-Erkrankung und dem Ende der Patientendokumentation lag zwischen 27 und 343 Monaten (Median 92 Monate). Zwischen Erstdiagnose und dem Ende des Beobachtungszeitraums vergingen zwischen 13 und 219 Monaten (Median 70,5 Monate).

Gegenüberstellend lag bei den Patienten mit einer schubweisen PNH-Verlaufsform der Zeitraum zwischen der Manifestation der PNH-Erkrankung und dem Ende der Datenerhebung zwischen 27 und 343 Monaten (Median 107 Monate) und bei den Patienten mit einer aplastischen PNH-Verlaufsform zwischen 71 und 109 Monaten (Median 84 Monate).

Zwischen 13 und 219 Monaten (Median 105 Monate) vergingen bei den Patienten mit einem schubweisen Verlauf zwischen der Erstdiagnose und dem Ende der Patientendokumentation. Bei den Patienten mit einer aplastischen PNH lag dieser Zeitraum zwischen 44 und 73 Monaten (Median 58 Monate).

# Überlebenszeiten



## 4.6 Therapieformen

### 4.6.1 supportive Therapie

#### Transfusionen

Von den 14 in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten zehn Erythrozytentransfusionen. Die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate lag zwischen acht und 162 (Median 33,5). Sieben Patientinnen erhielten Thrombozytenkonzentrate. Die Anzahl dieser verabreichten Thrombozytenkonzentrate lag zwischen einem und 114 (Median 35). Der zeitliche Rahmen, in dem diese Transfusionen appliziert wurden, erstreckte sich über mindestens einen und höchstens 194 Monate (Median 39 Monate). Bei allen Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhielten, nahm der Hämoglobinwert um durchschnittlich 2 bis 3 (maximal 4) g/dl zu. Eine nennenswerte Erhöhung der Thrombozytenzahl konnte bei sechs der sieben Patientinnen durch entsprechende Substitution festgestellt werden. Lediglich bei einer Patientin war die Thrombozytensubstitution ineffektiv. Darüber hinaus kam es bei dieser Patientin zu einer Transfusionsreaktion unbekannter Ursache, bestehend aus Atemnot und bierbraunem Urin. Eine weitere Patientin, bei der ein Hyperspleniesyndrom bekannt war, erlitt ebenfalls eine Transfusionsreaktion. Diese äußerte sich in Form von Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im linken Oberbauch und linkem Thoraxbereich. Ansonsten wurden keine Nebenwirkungen im Laufe der Transfusionstherapie beobachtet.

Von den sieben Patienten, bei denen ein schubweiser Krankheitsverlauf feststellbar war, erhielten fünf Patienten Transfusionen. Eine Patientin benötigte zwischen einer und 20 Erythrozytenkonzentrate im Laufe eines Krankheitsschubes (Median zwei). Bei einer weiteren Patientin wurden zwischen zwei und sechs (Median drei) Erythrozytenkonzentrate notwendig. Der dritte Patient erhielt zwischen zwei und sieben Erythrozytenkonzentrate (Median vier) im Verlauf eines Krankheitsschubes. Bei den zwei übrigen Patienten konnte die genaue Anzahl der applizierten Bluttransfusionen während eines Krankheitsschubes nicht mehr retrospektiv festgestellt werden.

#### Folsäure

Eine Folsäuresubstitution wurde bei vier Patienten (28,6 %) durchgeführt. Die Applikationsdauer lag zwischen fünf und 40 Monaten (Median 17,5 Monate). Eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs fand sich bei keinem der Patienten.

#### Eisen

Eine kurzzeitige Eisensubstitution wurde bei drei Patienten durchgeführt.

#### Vitamine

Vier Patienten erhielten für vier Wochen Vitamin B6 bzw. B12. Der Krankheitsverlauf blieb unbeeinflusst.

#### 4.6.2 Immunsuppressive Therapie

Insgesamt wurde bei sieben Patienten (50 %) eine immunsuppressive Therapie durchgeführt.

##### Glukokortikoide

Zwei Patientinnen wurden isoliert mit Glukokortikoiden behandelt. Eine Patientin erhielt über einen Zeitraum von neun Monaten jeden zweiten Tag zwischen 12 und 20 mg Kortison. Unter dieser Therapie kam es zu einer Besserung des Krankheitsbildes und schließlich sogar zum Ausbleiben der hämolytischen Schübe. Es bestand nach dieser Therapie für einen Zeitraum von 15 Monaten kein Behandlungsbedarf. Danach traten jedoch wieder hämolytische Schübe auf, die dann über einen Zeitraum von acht Monaten ebenfalls mit Kortison relativ erfolgreich behandelt wurden, bevor die Patientin schließlich drei Jahre später eine Knochenmarktransplantation erhielt. Unter der Kortisontherapie kam es als Nebenwirkung zu einer starken Gewichtszunahme und zur Ausbildung einer massiven Steroidakne. Die zweite Patientin wurde elf Monate lang mit einer Kortisondosis von 5 mg täglich therapiert. Im Gegensatz zu der ersten Patientin kam es zu keiner Besserung des Krankheitsbildes.

##### Immunsuppressive Therapie mit Antilymphozytenglobulin

Vier Patientinnen mit einer aplastischen PNH wurden mit einer Tripel-Therapie, bestehend aus CSA (Cyclosporin A), ALG (Antilymphozytenglobulin), bzw. bei einer Patientin ATG (Anti-T-Lymphozytenglobulin), und Glukokortikoiden behandelt. Bei drei der vier Patientinnen konnte ein wesentlicher Behandlungserfolg festgestellt werden. Die Transfusionsbedürftigkeit nahm ab bzw. bestand nach dieser Behandlung überhaupt nicht mehr. Es traten bei drei Patientinnen Nebenwirkungen, wie Darmmotilitätsstörungen, Fieber, vaskulitische Hautveränderungen oder Arthralgien, auf. Fortgesetzt wurde diese immunsuppressive Therapie bei zwei Patientinnen (PNH-AA) übergangslos mit einer isolierten CSA-Behandlung, die sich über einen Zeitraum von 20 bzw. 43 Monaten erstreckte und wodurch der stabile Gesundheitszustand erhalten werden konnte. Bei der dritten Patientin (AA-PNH) bestand nach Durchführung der Therapie eine Vollremission, die mehr als drei Jahre anhielt. Bei der danach im Rahmen einer Schwangerschaft aufgetretenden Verschlechterung der Blutwerte wurde die Entstehung einer PNH festgestellt und eine isolierte CSA-Therapie eingeleitet, wodurch eine stabile Remission erreicht werden konnte. Die vierte Patientin war bereits vor der Tripel-Therapie isoliert mit CSA behandelt worden.

##### Isolierte CSA-Therapie

Zusätzlich wurden zwei weitere Patientinnen isoliert mit CSA therapiert, wobei jedoch bei der einen Patientin kein Therapierfolg erzielt werden konnte. Die Patientin blieb transfusionspflichtig. Bei der anderen Patientin konnte ein Anstieg der Thrombozytenzahlen verzeichnet werden. Insgesamt lag der Applikationszeitraum der sechs Patientinnen, die isoliert mit CSA behandelt wurden, zwischen elf und 43 Monaten

(Median 18 Monate). Nebenwirkungen, überwiegend in Form einer Gingivahyperplasie, traten bei drei Patientinnen auf.

#### 4.6.3 Splenektomie

Bei einer Patientin wurde bei bekanntem Hyperspleniesyndrom eine Splenektomie durchgeführt. Eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs konnte nicht beobachtet werden.

#### 4.6.4 Knochenmarktransplantation

Bei zwei Patienten wurde eine Knochenmarktransplantation durchgeführt. Eine Patientin erhielt eine allogene Knochenmarktransplantation (mit Ganzkörperbestrahlung), die zu einer spontanen Genesung führte. Auch im Rahmen einer nach sechs Jahren durchgeführten Kontrolluntersuchung fand sich ein stabiles, normales Blutbild, so daß hier von einer kurativen Therapie gesprochen werden kann. Der zweite Patient erhielt eine syngene, unkonditionierte Knochenmarktransplantation. Hierbei kam es vorübergehend lediglich zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs. Hämolytische Schübe traten, zwar in abgeschwächter Form, weiterhin auf, so daß eine erneute, diesmal konditionierte, Knochenmarktransplantation in Erwägung gezogen wurde. Aufgrund des konservativ relativ gut zu therapierbaren Krankheitsverlaufs und des höheren Alters des Patienten, wurde diese jedoch nicht durchgeführt. Am Ende der Datenerhebung entsprach der Gesundheitszustand dieses Patienten dem vor der Knochenmarktransplantation.

Therapieform	Anzahl der Patienten (%)
Transfusionen	10 (71,4)
Folsäure	4 (28,6)
Eisen	3 (21,4)
Vitamin B 6/12	4 (28,6)
<u>immunsuppressive Therapie:</u>	
- Glukokortikoide	2 (14,3)
- Tripel –Therapie	4 (28,6)
- CSA –Therapie	6 (42,9)
Splenektomie	1 (7,1)
<u>Knochenmarktransplantation :</u>	
- allogene mit Konditionierung / Radiatio	1 (7,1)
- syngene ohne Konditionierung / Radiatio	1 (7,1)

Tabelle 20: angewandte Therapieformen in der Studie

Abkürzungen bzw. Anmerkung :

Triple-Therapie bestehend aus CSA, ALG / ATG und Glukokortikoiden

CSA = Cyclosporin A

ALG = Antilymphozytenglobulin

ATG = Anti-T-Lymphozytenglobulin

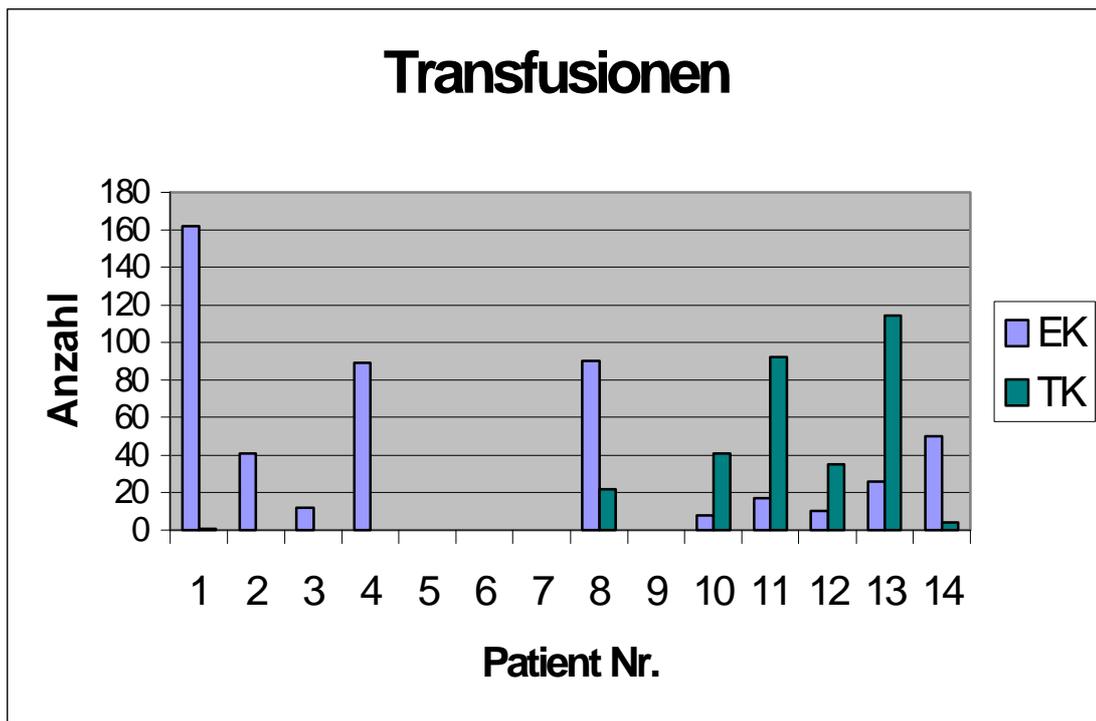


Diagramm 7: Transfusionen

Abkürzungen:

EK = Erythrozytenkonzentrate

TK = Thrombozytenkonzentrate

## 5. DISKUSSION

In den letzten 29 Jahren konnten in der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 14 PNH-Patienten diagnostiziert werden. Die Inzidenz dieser Erkrankung deckt sich mit den Angaben in der Literatur (7); es handelt sich bei der PNH um eine äußerst seltene Erkrankung. Beachtet werden muß hierbei jedoch, daß diese Erkrankung auch oft verkannt wird (6). Während in den meisten Studien Frauen und Männer ungefähr gleich häufig von dieser Erkrankung betroffen waren (14,52,53), zeigt sich in anderen Studien ein Überwiegen des Frauenanteils (13,15). Bei Späth-Schwalbe et al (6) ist der Prozentsatz der weiblichen Patientinnen sogar ungefähr doppelt so hoch. In der hier vorliegenden Studie waren auch weitaus mehr Frauen als Männer betroffen. Demgegenüber steht die Dominanz des männlichen Geschlechtes in asiatischen Studien (54,55,56), in denen Männer bis zu dreimal häufiger betroffen waren (55,56). Mit einem Median von 37 Jahren lag das hiesige Manifestationsalter in demselben Bereich, der sich auch in anderen Studien findet (6,13,12,52, 56). Socié et al (13) stellten bei ihrem Patientenkollektiv von insgesamt 220 Patienten fest, daß 21 % der Patienten zwischen sechs und 21 Jahren waren, und folgerten daraus, daß die PNH auch in Kindheit und Jugend nicht selten ist.

In der hier vorliegenden Studie konnten drei Verlaufsformen, nämlich die schubweise, die aplastische (PNH-AA) und die PNH nach immunsuppressiver Therapie einer aplastischen Anämie (AA-PNH) herausgestellt werden. Ebenso wie bei Späth-Schwalbe et al (6), litt der Großteil der hiesigen Patienten an einer schubweise verlaufenden PNH, wobei hier dieser Anteil etwas höher lag. Während die PNH-AA-Patienten die zweitgrößte Gruppe ausmachten, wird diese Position in der Studie von Socié et al (6) von den AA-PNH-Patienten eingenommen. In der vorliegenden Studie litt nur eine Patientin an einer AA-PNH.

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten erster auf die PNH zurückzuführenden Symptome bis zur Erstellung der Erstdiagnose entspricht mit einem Median von 13,5 Monaten den Angaben anderer Autoren (8,15). Lediglich 35,7 % der hiesigen Patienten wurden im ersten Erkrankungsjahr diagnostiziert. Bezieht man die unterschiedlichen Verlaufsformen der PNH in diese Betrachtung mit ein, so zeigt sich, daß die schubweise PNH-Verlaufsform schneller diagnostiziert worden ist (Median 13 Monate) als die PNH-AA-Verlaufsform (Median 26,5 Monate) oder die AA-PNH-Variante. Diese Ergebnisse widersprechen denen von Späth-Schwalbe et al (6), bei denen die PNH-AA-Patienten fast ausnahmslos mit einer Verspätung von deutlich weniger als einem Jahr schneller diagnostiziert wurden als die Patienten mit einer alleinigen PNH (Median von 21 Monaten).

Eine familiäre Häufung war auch hier nicht zu finden (10). Auch in der vorliegenden Studie zeigt sich, daß diese Erkrankung häufig zunächst nicht erkannt wird. Nur ein Patient kam mit einer korrekten Diagnose in die Klinik, und bei einem weiteren Patienten wurde der Verdacht auf eine PNH geäußert. Diese Patienten litten beide an einer schubweise verlaufenden PNH, und darüber hinaus bestand bei ihnen von Anfang

an eine klinisch stark imponierende morgendliche Hämoglobinurie. Bei den übrigen Patienten (85,7 %) war die Klinik zumindest anfangs nicht PNH-spezifisch, und es wurde wohl deshalb nicht an eine PNH gedacht.

Bei der Betrachtung der Einweisungsdiagnosen zeigt sich die Verwandtschaft der PNH mit der aplastischen Anämie (AA), da mit 35,7 % diese Einweisungsdiagnose die häufigste war. Die AA wurde, abgesehen von einer Ausnahme, nur bei den PNH-AA-Patienten und der AA-PNH-Patientin vermutet. Da die klinische Symptomatik und auch einige Untersuchungsergebnisse bei beiden Erkrankungen sehr ähnlich sein können und die Inzidenz der AA weitaus höher liegt als die der PNH, ist es naheliegend, daß zunächst an eine AA gedacht wurde. Alle PNH-Patienten mit der Einweisungsdiagnose AA wiesen damals auch ein für die AA charakteristisches hypoplastisches Knochenmark auf. Ein entsprechender Knochenmarkbefund kann jedoch auch bei einer PNH erhoben werden. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten war durchweg unauffällig, was aber keine krankheitsspezifischen Aussagen zuläßt. Differentialdiagnostisch zeigte sich bei den Patienten eine Retikulozytose bzw. bei einem Patienten normale Retikulozytenzahlen, was gegen die AA sprach. Der Erythropoetinspiegel war differentialdiagnostisch nicht relevant, da dieser auch bei der PNH erhöht sein kann. Im Vordergrund standen bei der Differentialdiagnose die „PNH-Tests“ (Säure-Hämolyse-, Zucker-Wasser-, PIG-Test), die dann auch zur Diagnose führten. In zwei Fällen einer PNH-AA wurde ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen. Es fanden sich jedoch bei keinem Patienten dysplastische Zellen im peripheren Blut.

Auch bei Forman et al (14), wurde nur bei wenigen Patienten die korrekte Erst-diagnose gestellt. Bei Forman wurde die hämolytische Anämie (unbekannter Ursache) häufig vermutet, während in Düsseldorf diese Diagnose seltener vorkam. Eine Eisenmangelanämie als Einweisungsdiagnose wurde hier bei keinem Patienten beschrieben. Ebenso wie bei Forman et al (14) wurde hier in einem Fall eine autoimmun-hämolytische Anämie (AIHA) vom Kältetyp als Einweisungsdiagnose angegeben. Daß auch eine Kugelzellenanämie differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden muß (7), zeigte sich auch in der hiesigen Studie anhand eines Patienten. Die differentialdiagnostische Abgrenzung gelang unter anderem durch die Bestimmung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten (7). Nichthämatologische Einweisungsdiagnosen, beispielsweise rezidivierende Harnwegsinfektionen oder gastrointestinale Erkrankungen wie anderorts beschrieben (14), fanden sich hier nicht.

Mit über 90 % lag der Anteil der hiesigen Patienten, bei denen eine Hämoglobinurie vorlag, höher als in den meisten anderen Studien. Vergleichend hohe Zahlen fanden nur Hillmen und Mitarbeiter (12). Das Fehlen der Hämoglobinurie bei der vierzehnten Patientin bei dennoch nachgewiesener PNH (PNH-AA), unterstützt die Annahme, daß eine unauffällige Urinfarbe kein Ausschlußkriterium für diese Erkrankung ist (7). Eine Hämosiderinurie fand sich in den meisten Studien weitaus häufiger als eine Hämoglobinurie. Bei dem hiesigen Patientengut lag dieser Anteil mit 71,4 % in etwa demselben Bereich, der auch in den anderen Studien angegeben wird (14,52). Die These, daß auch bei fehlender Hämoglobinurie eine Hämosiderinurie nachweisbar ist (58),

kann nicht überprüft werden, da von der betreffenden Patientin kein Untersuchungsergebnis hinsichtlich einer Häm siderinurie vorlag.

Es konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, daß die „PNH-spezifischen“ Testverfahren bei den Patienten mit einer schubweisen PNH-Verlaufsform durchweg positive Ergebnisse erbringen. Der negative Zucker-Wasser-Test bei einer Patientin mit einer PNH-AA kann anhand der Beobachtung erklärt werden, daß beim zeitgleich durchgeführten PIG-Test nur die Neutrophilen, nicht jedoch die Erythrozyten, die im Zucker-Wasser-Test erfaßt werden, defizient waren. Zweimal fiel in dieser Studie der Säure-Hämolysetest negativ aus. In dem einen Fall ist dies dadurch zu erklären, daß die AA-PNH-Patientin zu dem Zeitpunkt der Durchführung dieses Testes an einer AA, also noch nicht an der PNH, erkrankt war. Darüber hinaus wurde auch im später durchgeführten PIG-Test keine Affektion der Erythrozyten festgestellt. Das negative Ergebnis bei der zweiten Patientin (PNH-AA) kann nicht erklärt werden, da der zeitgleich durchgeführte PIG-Test eine Affektion der Erythrozyten feststellte.

Vergleichend mit den peripheren Butzellwerten, konnte auch hier festgestellt werden, daß sich eine Panzytopenie in Form eines hypoplastischen Knochenmarks zeigen kann (10). Auch bei Tudela et al (52) fanden sich hypoplastische Knochenmarkbefunde und eine Erhöhung der Erythropoese. Morphologische Auffälligkeiten in der Erythropoese wurden auch hier nicht beobachtet (7). Zu einer leicht linksverschobenen Erythropoese bei bestehendem Eisenmangel (7) ist es hier bei keinem Patienten gekommen.

Ein typischer chromosomaler Befund ist bei der PNH nicht bekannt (10). Auch bei den sechs hier untersuchten Patienten fanden sich keine Auffälligkeiten.

Die Durchflußzytometrie ist ein wertvolles diagnostisches Verfahren zur Erkennung von Patienten mit fehlender Affektion der roten Blutzellen (31). Von zehn untersuchten Patienten waren die roten Blutzellen bei vier Patienten bei der PNH-Erstdiagnose nicht betroffen. Speziell stellte sich bei der AA-PNH-Patientin heraus, daß sie bei vorliegenden negativen Säure-Hämolyse-Test, in der Durchflußzytometrie eine Affektion der Neutrophilen aufwies, so wie es auch anderorts von AA-Patienten berichtet wird (72). Eine Korrelation zwischen den peripheren Blutzellwerten und den Ergebnissen der Durchflußzytometrie konnte nicht festgestellt werden.

Der Großteil der hiesigen Patienten (86 %) wies bei der Erstdiagnose eine Anämie auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung zeigten alle Patienten eine Anämie. Ähnlich verhält sich dies in anderen Studien (13,14). In den Fällen, in denen eine Resistenzbestimmung der Erythrozyten durchgeführt wurde, wurden keine Auffälligkeiten gefunden. Dies wird allgemein als für die PNH charakteristisch angesehen (7). Alle hiesigen Patienten wiesen auch einen negativen Coombs-Test auf, was ebenfalls typisch für die PNH ist und auch von anderen Autoren beschrieben wird (6,7).

Neben einem Hämoglobinabfall, findet sich bei der PNH eventuell auch eine Leukozytopenie (7). Hier konnte dies bei der Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachgewiesen werden. Hierzu gehörten alle Patientinnen mit einer PNH-AA und zusätzlich zwei Patientinnen mit einer schubweise verlaufenden PNH. Im Verlauf litt sogar der Großteil der Patienten an einer Leukozytopenie. In anderen Studien lag dieser Anteil geringfügig niedriger (13,14).

Die zusätzlich bestehende Thrombozytopenie konnte auch hier gefunden werden. Während andere Autoren (13,14) diese bei ungefähr der Hälfte ihrer Patienten feststellten, wiesen hier zwischen 79 % (bei Erstdiagnose) und 86 % (im Verlauf) der Patienten eine Thrombozytopenie auf. Die Patienten, die keine Thrombozytopenie aufwiesen, litten alle an einer schubweise verlaufenden PNH.

Auch die bei der PNH oftmals feststellbare Retikulozytose (7) konnte beim Großteil der Patienten bei der Erstdiagnose gefunden werden. Im Verlauf nahm der Anteil der Patienten mit einer Retikulozytose jedoch ab.

In der Studie von Socié et al (13) litten je ein Drittel der Patienten entweder an einer isolierten Anämie oder an einer Panzytopenie. Hier lag der Schwerpunkt im ganzen Beobachtungszeitraum auf der Panzytopenie.

Eine Polychromasie kann mitunter festgestellt werden (7). In dieser Studie wiesen sie bei Erstdiagnose 85,7 % und im weiteren Krankheitsverlauf 92,9 % der Patienten auf. Bei der Betrachtung der Erythrozytenindizes konnte hier gezeigt werden, daß der Großteil der Patienten (64,3 %) eine Erhöhung des mittleren Erythrozyteneinzelvolumens aufwies.

Hämolysezeichen gelten als charakteristisch für eine PNH (7). In der vorliegenden Studie fanden sich diese bei fast allen Patienten sowohl bei der Erstdiagnose, als auch im Verlauf der Erkrankung. Hierbei konnte eine starke Verminderung des Haptoglobins, wie es auch in anderen Studien berichtet (6) wird, festgestellt werden. Die niedrigsten LDH-Werte des Kollektivs fanden sich nahezu ausnahmslos bei den PNH-AA-Patientinnen. Die extrem erhöhten Werte (oberhalb von 3.000 bis maximal 6.200 U/l) wurden nur bei den Patienten mit einer schubweise verlaufenden PNH festgestellt. Es zeigte sich hier also die Dominanz der hämolytischen Komponente dieser Verlaufsform.

Eine Verminderung des Serumeisens (7) wurde hier nicht gefunden. Die bei einigen Patienten beobachtete Erhöhung des Ferritinspiegels dürfte auf die Gabe von Transfusionen zurückgeführt werden.

In der Literatur wird der typische PNH-Patient als ein junger Erwachsener mit einer seit einigen Monaten bestehenden Schwäche und Blässe, einhergehend mit gelegentlich, vor allem morgens, auftretenden dunklem Urin (60), beschrieben. Hier trafen diese Charakteristika im vollen Maße nur auf zwei Patienten zu. Den klassischen Morgenurin wiesen auch noch drei weitere Patienten bei der Erstdiagnose auf, doch handelte es sich hierbei um Patienten mittleren bis höheren Alters. Somit entsprachen sie nicht den „klassischen PNH-Patienten“. Insgesamt sind diese Patienten, bis auf eine Ausnahme, verglichen mit den anderen Patienten relativ schnell diagnostiziert worden. Dies zeigt, daß die diagnostische Wertigkeit der sichtbaren Urinverfärbung hoch ist (7). Auch in anderen Studien (14,52) lag der Anteil der Patienten mit einer bereits anfangs bestehenden Urinverfärbung unter 50 %. Betrachtet man die Seltenheit dieser Erkrankung, so erklärt es sich, daß bei fehlender Urinverfärbung zunächst nicht an eine PNH gedacht wird. Erschwerend kommt hinzu, daß bei manchen Patienten auch im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Urinverfärbung nicht beobachtet wird, so wie dies auch bei fünf Patienten unserer Studie der Fall ist.

Der auch als charakteristisch angesehene Schubverlauf wurde in den meisten Studien nicht beschrieben. Hier wiesen ihn die Hälfte der Patienten auf.

Anämiesymptome wurden in den meisten Studien beim Großteil der Patienten festgestellt (6,14,15,52). Wie hier gab es auch bei Tudela (52) keinen Patienten, der im Laufe seiner Erkrankung nicht unter Anämiesymptomen litt.

Es kann desweiteren, als Hinweis auf eine hämolytische Anämie, zu einem Ikterus kommen (10). Die Häufigkeit dieses Symptoms bei der Erstdiagnose wird in der Literatur mit 25-39 % angegeben (6,14,52). In der hiesigen Studie wurde dieses Symptom etwas seltener beobachtet. Alle diese Patienten litten auch an einer schubweisen Verlaufsform.

Im Gegensatz zu anderen Studien (15, 52) zeigten hier relativ viele Patienten eine Blutungsneigung, im weiteren Verlauf der Erkrankung sogar mehr als die Hälfte der Patienten. Dieses Symptom fand sich bei allen drei PNH-Verlaufsformen. Annähernd vergleichbare Ergebnisse liegen bei Späth-Schwalbe et al (6) vor.

Thrombosen des venösen Systems werden in der Literatur als sehr ernsthafte (10) und die häufigsten (14,52) Komplikationen beschrieben. Sie treten bei etwa 30 % der Patienten innerhalb der ersten acht Jahre nach Diagnosestellung auf (13) und stellen in der Hälfte der Fälle die Todesursache dar (11). In den meisten Studien bewegte sich der Anteil der Patienten, die im weiteren Krankheitsverlauf an einer Thrombose erkrankten, zwischen 27 und 39 % (6,13,14,15,52). Hier wurde bei vier Patientinnen eine Thrombose diagnostiziert (28,6 %). Zu Beginn der Erkrankung findet man meist nur bei 5-7,7 % der Patienten eine thrombotische Manifestation (6,13,14). Auch hier fand sich diese Manifestationsform nur bei einer Patientin. Interessanterweise wurden in asiatischen Studien thrombotische Komplikationen weitaus seltener beobachtet (55,56). Späth-Schwalbe et al (6) beobachteten, genauso wie auch andere Autoren (15,61), daß neben hämolytischen Krisen Thrombembolien häufige Komplikationen bei Patienten mit einer alleinigen PNH sind, während bei Patienten mit einer aplastischen Anämie und einer PNH (PNH-AA) die hämatopoetische Insuffizienz den klinischen Verlauf bestimmt. Von den hiesigen vier Patienten mit einer thrombotischen Komplikation litten zwei an einer alleinigen PNH, eine Patientin an einer PNH-AA und eine Patientin an einer PNH nach AA (AA-PNH). Es trat diese Komplikation also in allen drei Gruppen auf. Da der Anteil der Patienten mit alleiniger PNH hier größer war als der der Patienten mit einer PNH-AA bzw. einer AA-PNH und da nur ein sehr kleines Patientenkollektiv vorlag, ist es nicht möglich, Aussagen bezüglich der Häufigkeit dieses Ergebnisses zu machen. Thrombosen „ungewöhnlicher Lokalisation“ wurden bei Späth-Schwalbe et al nur bei Patienten mit alleiniger PNH beobachtet (6). In der vorliegenden Studie wurden zwar Mesenterialvenenthrombosen bei zwei Patientinnen mit einer alleinigen PNH festgestellt, doch wies auch eine AA-PNH-Patientin eine solche Komplikation auf. Somit entspricht diese Beobachtung nicht der von Späth-Schwalbe et al (6). Thrombosen im Bereich der Leber-, Mesenterial- und Zerebralvenen werden in der Literatur häufig beschrieben (6,9,12,13,52). Eine besondere Problematik liegt in der Nachweisbarkeit dieser ungewöhnlichen Thrombosen. Verschlüsse kleinerer Lebervenen werden auch als die Ursache häufiger, abdomineller Schmerzzustände (evtl. mit Fieber und Durchfall) bei PNH-Patienten gesehen (7). Auch die klassischen Symptome einer Mesenterialvenenthrombose lassen eher an rein gastrointestinale Erkrankungen denken, und so kann vermutet werden, daß oftmals solche thrombotische Komplikationen unerkannt bleiben. Ähnlich verhält es sich mit

dem Nachweis von Zerebralvenenthrombosen geringerer Ausprägung, die sich als rezidivierend auftretende starke Kopfschmerzen manifestieren. Bei Tudela (52) beispielsweise erhöht sich, wenn der Anteil der Patienten mit solchen Symptomen mit einbezogen wird, der Prozentsatz der Patienten mit thrombotischen Komplikationen von 33,3 auf 61 %. In anderen Studien lag der Anteil der Patienten mit rezidivierenden abdominellen Schmerzkrisen zwischen 10 und 28 % (6,13,14,15). In der vorliegenden Studie litten sogar sechs Patienten, hierzu gehörten nur Patienten mit einer schubweise verlaufenden PNH oder einer AA-PNH, an diesen Beschwerden. Ob ein Teil dieser Patienten in der Vergangenheit doch thrombotische Komplikationen erlitten hatte, ist unklar. Die in der Literatur gelegentlich beschriebenen selteneren Thrombosen der Haut (62,63), Epididymal- oder Nierenvenen (9) wurden hier nicht beobachtet. Thrombosen im Bereich der peripheren Extremitätenvenen (12,13,15) konnten hier bei einer Patientin festgestellt werden. Bei anderen Autoren war diese Form sogar die häufigste (52) oder zusammen mit den Zerebralvenenthrombosen die zweithäufigste (13) thrombotische Komplikation im Krankheitsverlauf. Es wurden auch in der vorliegenden Studie keine arteriellen Thrombosierungen beobachtet (9,13).

Sowohl eine Spleno-(7) als auch eine Hepatomegalie (10) wird in der Literatur beschrieben. Hier beobachtete man bei einem großen Teil der Patienten sogar eine Hepatosplenomegalie.

In einigen Studien wurde gezeigt, daß ungefähr 20-35 % der PNH-Patienten an einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen leiden (6,13,52). Hier waren es sogar die Hälfte der Patienten.

Eine akute Niereninsuffizienz im Rahmen einer Hämolyseperiode, wie sie anderorts beschrieben wird (9), konnte bei vier Patienten (28,6 %), die alle an einer schubweisen PNH bzw. an einer AA-PNH litten, beobachtet werden. Auch Forman (14) stellte dies bei nahezu 20 % seiner Patienten fest.

Genauso wie bei Tudela (52) entwickelte eine Patientin ein Hyperspleniesyndrom.

Während in anderen Studien wenig Patienten mit einer transfusionsbedingten Hepatitis B/C [z.B. Socie (13) 5 %] beschrieben werden, wurde eine solche Infektion hier bei zwei polytransfundierte Patienten diagnostiziert.

In den meisten Studien sind Thrombosen die häufigste Todesursache (12,13,14,53). Hierbei beträgt der Anteil dieser Todesursache zwischen 23 und 50 % (11,12,13, 53). Die häufigsten beschriebenen Lokalisationen sind hierbei die Leber-, Zerebral- (6,12,13) und Mesenterialvenen (12,52). Auch wurde bei der hier verstorbenen Patientin als Todesursache eine Mesenterialvenenthrombose angenommen. Infektionen und/oder Blutungen werden meist als zweithäufigste Todesursache beschrieben (6,12,13,14). Blutungen werden hierbei meist im gastrointestinalen (12) oder im zerebralen (13,53) Bereich beobachtet. Desweiteren finden sich als eher seltenere PNH-assoziierte Todesursachen akute Leukämien, das MDS oder die akute Niereninsuffizienz (13). Durch therapeutische Maßnahmen bedingte Todesfälle, wie Knochenmarktransplantationen (13), Chemotherapie (52) oder Hämochromatosen (13) wurden hier nicht beobachtet.

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung und der daraus resultierenden geringen Anzahl von Patientenstudien finden sich nur wenige und vor allem auch sehr unterschiedliche Angaben bezüglich der medianen Überlebenszeit. Meist bewegen sich die Angaben zwischen 10 und 15 Jahren (13,15). Da der Beobachtungszeitraum oft variiert, eignen sich die Angaben der Zehnjahresüberlebenszeit, die z.B. mit 66 % (13) bzw. 68 % (52) angegeben wird, besser zum Vergleich. Das hier vorliegende Patien-

tengut ist zu klein, um diesbezüglich verwertbare Aussagen zu machen. Es bleibt nur anzumerken, daß die einzige Patientin, die verstarb, zu diesem Zeitpunkt 18 Jahre an ihrer PNH litt.

Socié et al (13) haben ausgehend von den durch ihre groß angelegte Studie gewonnenen Erkenntnissen Kriterien für einen prognostisch ungünstigen Verlauf aufgestellt. Hierzu gehören ein Diagnosealter jenseits der 55 Jahre, eine Thrombozytopenie bei Erstdiagnose, eine Therapiebedürftigkeit, eine thrombotische Komplikation, die Entstehung von Panzytopenie und der Übergang in eine akute Leukämie (AL) oder ein myelodysplastisches Syndrom (MDS). Die hier verstorbene Patientin wies bei der Erstdiagnose eine Thrombozytopenie auf, war fortlaufend therapiebedürftig gewesen und hatte eine Thrombose erlitten. Demnach fanden sich bei ihr einige dieser prognostisch ungünstigen Kriterien. Desweiteren wird bei PNH-Erkrankungen, die aus einer aplastischen Anämie hervorgegangen sind, ein prognostisch günstiger Verlauf angenommen (13).

Spontanremissionen werden in verschiedenen Studien beschrieben (11,12,13,14, 15,54). Bei Socie et al (13) wurde dies bei 5 %, bei anderen Autoren bei 15 % der Patienten beobachtet (12,14). Bei Hillmen et al (12) fand sich bei allen untersuchten Patienten ein negativer Säure-Hämolyse-Test, und auch durchflußzytometrisch bestehen keine Auffälligkeiten mehr. Lediglich die Lymphozyten zeigten beim Großteil der Patienten noch eine leichte Affektion. Bei Forman et al (14) wies ein Teil der Patienten mit einer Spontanremission Laborveränderungen auf. Im hiesigen Patientengut sind, ebenso wie in anderen Studien (9,52), keine Spontanremissionen aufgetreten. Eine Korrelation zwischen der Schwere der Symptomatik bzw. der Proportion lysierter Erythrozyten im Säure-Hämolyse-Test und dem Auftreten einer Spontanremission wurde bei Hillmen et al (12) nicht festgestellt.

Seit mehreren Jahren ist die enge Assoziation zwischen der PNH und der AA bekannt. In einigen Studien lag der Anteil der PNH-Patienten, die vorher an einer AA erkrankt waren, zwischen 10 und 20 % (9,14). In der hiesigen Studie war mit 21,4 % der Anteil dieser Patienten vergleichbar. In anderen Studien fanden sich, mit 29 bis 30 % der Patienten, etwas größere Zahlen (12,13). Aus AA-Studien weiß man, daß bis zu einem Viertel der AA-Patienten eine serologisch nachweisbare PNH entwickeln (20,64). Rotoli und Luzatto erklären diese Entwicklung damit, daß bei der AA eine Reifungsstörung vorliegt, gegen die der PNH-Klon resistent ist. Während demnach die normale Hämatopoese gehemmt ist, proliferiert der PNH-Klon (58). Interessanterweise wurde festgestellt, daß nicht selten die PNH parallel mit einer klinischen und hämatologischen Remission der AA auftrat (12,20). Die ist auch bei Socié et al (13) beobachtet. Es ist desweiteren beobachtet worden, daß AA-Patienten nach einer immunsuppressiven Therapie an einer PNH erkrankten (12,20,22,58). Dies soll bei 10-31 % dieser Patienten feststellbar sein (20). Hier fand sich bei einer Patientin solch ein Verlauf. Tichelli et al (20) geben das Risiko für die Entstehung einer PNH bzw. eines MDS nach einer Antilymphozytenglobulin-Therapie mit 42 +/-13 % in 15 Jahren an. Die hiesige Patientin entwickelte bereits drei Jahre nach ihrer immunsuppressiven Therapie, die zu einer hämatologischen Vollremission geführt hatte, ihre PNH. Manche Autoren vertreten die These, daß diese Komplikation nicht auf die Therapie zurückzuführen ist, sondern daß auch hier der PNH-Klon einen Wachstums- bzw. Überlebensvorteil dem verbliebenden normalen Knochenmark gegenüber besitzt (22,58).

Im Gegensatz dazu entwickelte kein Patient, der knochenmarktransplantiert wurde, eine PNH oder ein MDS (65).

Ein Übergang einer hämolytischen in eine aplastische PNH ist ebenfalls jederzeit möglich (7). Dieser Verlauf wurde in einigen Studien bei 5-6 % (12,52) und bei Socié et al (13) sogar bei 15 % der Patienten beobachtet. In der hiesigen Studie trat dies bei keinem Patienten auf.

Das Auftreten von akuten myeloischen Leukämien (AML) nach fünf bis achtjährigen Krankheitsverlauf bei 1-3 % der Patienten ist ebenfalls in der Literatur beschrieben worden (9,13). Dabei konnte beobachtet werden, daß, sobald die Leukämie manifest ist, die PNH-Zellen verschwinden (9). Dies könnte durch die verminderte Erythropoese verursacht sein (9). Befindet sich dagegen die Leukämie in Remission, so tritt sofort wieder die PNH in Erscheinung (9,23). Aufgrund dieser Beobachtungen wird vermutet, daß die Leukämiezellen die PNH-Zellen gewissermaßen verdrängen und nicht der PNH-Klon selbst maligne transformiert (7). Andere Autoren dagegen vertreten die Meinung, daß die Leukämiezellen doch aus der anormalen Stammzellpopulation hervorgehen (24). Erstaunlicherweise liegt der Anteil dieser Patienten mit 7,7 % in Japan etwas höher (66), während in einigen europäischen Studien überhaupt keine Patienten an einer AML erkrankten (6,12,14). Erwähnenswert erscheint in diesem Zusammenhang noch, daß kein Patient mit aus einer PNH hervorgegangenen Leukämie durch Chemotherapie in komplette Remission gelangte (9).

Auch das Myelodysplastische Syndrom (MDS), das als weitere Komplikation einer PNH beobachtet wurde (13), trat bei den Patienten dieser eben genannten Studien nicht auf. Auch in der hier vorliegenden Studie erkrankten die Patienten weder an einer Leukämie noch an einem MDS.

Transfusionen werden meist von ungefähr 70-75 % der Patienten regelmäßig benötigt (13,52). Auch  $\frac{3}{4}$  der hiesigen Patienten benötigten Transfusionen. Die Frage, ob Erythrozytenkonzentrate gewaschen sein müssen (67) oder nicht (68), wird oft diskutiert. In dieser Studie erhielten die Patienten fast ausschließlich gewaschene Erythrozyten. In den wenigen Fällen, in denen ungewaschene appliziert wurden, konnte keine Zunahme der Hämolyse festgestellt werden. Transfundiert wurde ab dem empfohlenen (7) Hämoglobinabfall unter 8-7,5 g/dl.

Wird eine Eisensubstitution notwendig, so wird eine kontrollierte Gabe gefordert (7), um eine Zunahme der Hämolyse durch eine Stimulation der defekten Hämatopoese (69) zu vermeiden. Bei den hiesigen Patienten, die mit Eisen substituiert wurden, trat diese Komplikation, genausowenig wie im Patientengut von Tudela (52), auf.

Die Gabe von Vitamin E gilt als nicht effektiv (70). Auch hier wurde mit Vitaminen therapiert (Vitamin B6 und B12). Doch die Applikation von Vitamin-B-Präparaten zeigte keine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs.

Die prophylaktische Applikation von Antikoagulantien, wie sie mancherorts beschrieben wird (12), fand hier nicht statt.

Die empfohlene frühzeitige Gabe von Antibiotika (7), wurde stets durchgeführt.

In der Literatur wird oft die positive Wirkung der Therapie mit Glukokortikoiden geschildert (7,9,35,56,71). Empfohlen wird hierbei eine Dosis von 20-40 mg (9) beziehungsweise bis 50 mg (35) täglich oder, zwecks Verbesserung der Verträglichkeit, zwischen 15-40 mg jeden zweiten Tag (35). Diese Therapie führt bei 50-70 % zu ei-

ner Verbesserung des Krankheitsbildes (9,35,71). Eine Patientin der hiesigen Studie (schubweise PNH) wurde nach diesen Empfehlungen neun Monate lang behandelt, und es stellte sich bei ihr eine Besserung ein, und schließlich traten auch keine hämolytischen Schübe mehr auf. Für einen Zeitraum von 15 Monaten benötigte diese Patientin sogar überhaupt keine Therapie mehr. Die dann wieder aufgetretenen Schübe konnten dann mit derselben Therapie wieder erfolgreich behandelt werden. Doch muß auch erwähnt werden, daß Nebenwirkungen (starke Gewichtszunahme und Akne) auftraten. Bei einer zweiten Patientin hatte die Glukokortikoidtherapie keinen Erfolg. Diese Patientin wurde mit lediglich 5 mg täglich behandelt, und sie litt an einer PNH-AA. Inwieweit diese Unterschiede als Begründung für den unterschiedlichen Therapieerfolg anzusehen sind, kann nicht beurteilt werden. Die geforderte Mindesttherapiedauer von sechs Wochen (7) wurde jedoch auch bei weitem bei dieser Patientin eingehalten.

Eine isolierte Therapie mit Lymphozytenantikörpern, wie sie bei Huang et al erfolgreich durchgeführte wurde, fand hier nicht statt. Diese Antikörper sind in Kombination mit Cyclosporin A (CSA) und Glukokortikoiden erfolgreich bei zwei von drei Patienten mit einer aplastischen PNH (PNH-AA) bei Späth-Schwalbe et al (6) angewandt worden. Betrachtet man nur die drei der vier Patientinnen der hier vorliegenden Studie, bei denen die Therapie über einen ausreichend langen Zeitraum durchgeführt wurde, so konnte auch hier eine Verbesserung festgestellt werden. Zwei dieser Patientinnen litten ebenfalls an einer PNH-AA. Bei ihnen konnte der gute Gesundheitszustand mit Hilfe einer isolierten CSA-Behandlung aufrechterhalten werden. Die dritte Patientin litt an einer AA-PNH. Auch bei Späth-Schwalbe et al (6) wurden Patienten mit einer AA-PNH so therapiert. Dort wurde jedoch bei den (zwei) Patienten, die diese Therapie nach dem Auftreten der PNH erhielten, keine Verbesserung festgestellt, während bei den (sechs) Patienten, die vor der PNH therapiert wurden, jeweils ein Drittel der Patienten eine partielle bzw. eine komplette und das letzte Drittel keine Remission erlangten. Die hiesige Patientin wurde vor der PNH-Manifestation therapiert und gelangte in eine drei Jahre anhaltende Remission, bis dann die PNH diagnostiziert wurde. Auch hier muß erwähnt werden, daß sowohl unter dieser Triple-Therapie bei drei von den vier Patientinnen als auch unter der isolierten CSA-Therapie zum Teil starke Nebenwirkungen auftraten.

Der therapeutische Nutzen der Splenektomie wird von einigen Autoren bezweifelt (50). Bei der hier splenektomierten Patientin konnte ebenfalls keine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufes beobachtet werden.

Die einzig kurative Therapie, die Knochenmarktransplantation, wurde hier bei zwei Patienten, die beide an einer schubweise verlaufenden PNH litten, durchgeführt. Verglichen mit anderen Studien (6,13,52) liegt dieser Anteil relativ hoch. Die eine Patientin erhielt, wie es anderorts auch empfohlen wird (72), vor der Transplantation eine Konditionierung (Radiatio). Die dann durchgeführte allogene Knochenmarktransplantation (KMT) führte auch zur Heilung dieser Patientin. Der bei dem zweiten Patienten durchgeführten syngenigen KMT ging dagegen keine Konditionierung voraus. Ob dies der Grund für die fehlende kurative Wirkung ist, darüber kann nur spekuliert

werden. Beide Patienten erfüllten zumindest die in der Literatur beschriebenen Mindestanforderungen (58,52).

## 6. LITERATUR

1. Strübing, P.: Paroxysmale Hämoglobinurie. *Deutsch. med. Wschr.* 8 (1882), 1-14
2. Hijmans van den Berg, A.A.: Ictère hémolytic avec crises hémoglobinuriques et fragilité globulaire. *Rev. Med.* 31 (1911), 63
3. Nicholson-Weller, A., Spicer, D.B., Austen, K.F.: Deficiency of the complement regulatory protein, "decay-accelerating-factor", on membranes of granulocytes, monocytes and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New Engl. J. Med.* 312 (1985), 1091-1097
4. Schubert, J., Schmidt, R.E.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. Diagnostik mit fluoreszenz-aktivierter Zellanalyse. *Dtsch. med. Wschr.* 117 (1992), 985-989
5. Schubert, J., Schmidt, R.E.: Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie -ein erworbener genetischer Defekt der hämatopoetischen Stammzelle. *Dtsch.med. Wschr.* 120 (1995), 31-34
6. Späth-Schwalbe, E., Schrezenmeier, H., Heimpel, H.: PNH. Klinische Erfahrungen bei 40 Patienten in einem Zeitraum über 25 Jahre. *Dtsch.med. Wschr.* 120 (1995), 1027-1033
7. Kliche, K.O., Schneider, W.: Das Chamäleon der Hämatologie: Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. *Onkolog. Forum* 2 (1990), 1-12
8. Ware, R.E., Hall, S.E., Rosse, W.F.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N. Engl. J. Med.* 325 (1991), 91-96
9. Rosse, W.F.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in *Principles and practice of hematology*, Herausgeber Stossel, T.P., Lux, S.E. (1995), Lippincott, Philadelphia, 367-76
10. Lee, G.R.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Wintrobe's clinical hematology*, ninth edition (1993), 1232-44
11. Ostendorf, P.C., Schubert, J., Schmidt, R.E.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie in *Hämatologie-Onkologie*, Herausgeber Ostendorf und Seeber (1997), Urban und Schwarzenberg-Verlag München

12. Hillmen, P., Lewis, M.S., Bessler, M., Luzatto, L., Dacie, J.V.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 333 (1995), 1253-1258
13. Socié, G., et al : Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet* 348 (1996), 573-77
14. Forman, K., Sokol, R.J., Hewitt, S., Stamps, B.K.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A clinicopathological study of 26 cases. *Acta haemat.* 71 (1984), 217-226
15. Dacie, J.V., Lewis, S.M.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology and nature of disease. *Ser. Haematol.* 3 (1972), 3-23
16. Holden, D., Lichtman, H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with acute leukemia. *Blood* 33 (1969), 283
17. Jenkins, D.E. Jr, Hartmann, R.C.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute myeloblastic leukemia. *Blood* 33 (1969), 274
18. Kaufmann, R.W., Schechter, G.P., McFarland, W.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute granulocytic leukemia. *Blood* 22 (1969), 287
19. Krause, J.R.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and acute non-lymphocytic leukemia: a report of three cases exhibiting different cytologic types. *Cancer* 51 (1983), 2078
20. Tichelli, A., Gratwohl, A., Wursch, A., Nissen, C., Speck, B.: Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 69 (1988), 413-418
21. Jin, J.-Y., Tooze, J.A., Marsh, J., Matthey, F., Gordon-Smith, E.C.: Myelodysplasia following aplastic anaemia- paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome after treatment with immunosuppression and G-CSF: evidence for the emergence of a separate clone. *British J.of Haematology* 94 (1996), 510-512
22. Rotoli, B., Luzatto, L.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin. Hematol.* 26 (1989), 201-207
23. Hirsch, V.J., Neubach, P.A., Parker, D.M., et al.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: termination in acute myelomonocytic leukemia and reappearance after leukemic remission. *Arch. Intern. Med.* 141 (1981), 525
24. Devine, D.V., Gluck, W.L., Rosse, W.F., Weinberg, J.B.: Acute myeloblastic leukemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence of evolution for the abnormal PNH clone. *J. Clin. Invest.* 79 (1987), 314

25. Hartmann, R.C. et al.: Diagnostic specificity of sucrose hemolysis test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 35 (1970), 462
26. Jenkins, D.E. Jr: Diagnostic tests for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ser. Haematol.* 5 (1972), 24
27. Hartmann, R.C., Auditore, J.V.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. I. Clinical studies. *Am. J. Med.* 27 (1959), 389
28. Pavlic, G.J., Bouroncle, B.A.: Megaloblastic crises in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 273 (1965), 789
29. Cohen, A.M. et al: Two abnormal clones in the bone marrow cells of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin. Genet.* 16 (1979), 178
30. Whang-Peng, J. et al: Acquired XO/XY clones in bone marrow of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 47 (1976), 611
31. Tooze, J. A., Saso, R., Marsh, J.C.W., Papadopoulos, A., Pulford, K., Gordon-Smith, E. C.: The novel monoclonal antibody By 114 helps detect the early emergence of a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in aplastic anemia. *Experimental Hematology* 23 (1995), 1484-1491
32. Schrezenmeier, H., Herstenstein, B., Wagner, B., Raghavachar, A., Heimpel, H.: Apathogenetic link between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suggested by a high frequency of aplastic anemia patients with a deficiency of phosphatidylinositol anchored proteins. *Exp. Hematol.* (im Druck)
33. Schubert, J., Vogt, H.G., Zielinska-Skowronek, M., Freund, M., Kaltwasser, J.P., Hoelzer, D., Schmidt, R.E.: Development of the glycosylphosphatidylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. *Blood* 83 (1994), 2323-2328.
34. Dacie, J.V.: *The Haemolytic Anaemias, Congenital and Acquired. Part IV*, New York: Grune and Stratton, 1967
35. Rosse, W.F.: Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 60 (1982), 20
36. Leibowitz, A.I., Hartmann, R.C.: The Budd-Chiari syndrome and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Brit. J. Hematol.* 48 (1981), 1-6

37. Logue, G. L.: Effect of heparin on complement activation and lysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red cells. *Blood* 50 (1977), 239
38. Hartman, R.C. et al: Fulminant hepatic venous thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Definition of a medical emergency. *Johns. Hopkins. Med. J.* 146 (1980), 247
39. Gardner, F.H., Blum, S.F.: Aplastic anemia in PNH: Mechanisms and therapy. *Semin. Hematol.* 4 (1967), 250
40. Stratton, F. et al: Clinical dextran for acute episodes in PNH. *Lancet* 1 (1958), 831
41. Hänsch, G. M., Voigtländer, V., Rother, U.: Effect of aspirin on the complement system in vitro. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.* 61 (1980), 150-158
42. Arroyave, C. M., Briat, K.N., Crown, R.: Activation of the alternative pathway of the complement system by radiographic contrast media. *J. Immunology* 117 (1976), 1866-1869
43. Alexanian, R.: Erythropoietin and erythropoiesis in anemic man following androgens. *Blood* 33 (1969), 564
44. Nissen, C., De Planque, M.M., Wursch, A., Moser, Y., Dalle Carbonare, V., Speck, B.: Testosterone reduces complement sensitivity of precursor cells in aplastic anemia patients treated with antilymphocyte globulin. *Brit. J. Haematol.* 69 (1988), 405-411
45. Hartmann, R.C., Jenkins, D.E. Jr., McKee, L.C., Heyssel, R.M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgens and iron. *Medicine* 45 (1966), 331
46. Hartmann, R.C., Kolhouse, J.F.: Viewpoints on the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ser. Haematol.* 5 (1972), 42
47. Rosse, W.F.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-present status and future prospects. *West. J. Med.* 132 (1980), 219
48. Gockerman, J.P.: The lipids of the erythrocyte in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* 5 (1978), 323
49. Frey, B., Flury, R., Senn, H.J.: Splenektomie bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie mit Panzytopenie. *Schweiz. Med. Wschr.* 116 (1986), 1450-1452

50. Scott, R.B. et al: The Marchiafava-Micheli syndrome of nocturnal haemoglobinuria with haemolytic anaemia. *Q. J. Med.* 7 (1938), 95
51. Germing, U., Arning, M., Schneider, W.: Verbesserte Infektionsprophylaxe bei Asplenie. *Münch. med. Wschr.* 138 (1996), Nr.1/2
52. Tudela, M., Jarque, I., Pérez-Sirvent, M.L., Palau, J., Sanz, M.A.: Perfil clinica y evolutivo de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Sangre* 38 (1993), 301-307
53. U. Weber: Paroxsymale nächtliche Hämoglobinurie. *Med. Klin.* 84 (1989), 40-42
54. Xiao-feng, L., Tian-ying, Y., Xue-yong, Y., Xiu-mei, W.: Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in china. *Chin. Med. J.* 103 (1990), 885-889
55. Kruatrachue, M., Wasi, P., Nakorn, N.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Thailand with special reference to an association with aplastic anemia. *Br. J. Haematol.* 39 (1978), 267-276
56. Dunn, Po., Shih, L.-Y., Liaw, S.-J.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: analysis of 40 cases. *J. Formosan. Med. Assoc.* 90 (1991), 831-5
57. Hill, R.S., Catovsky, D., Lewis, S.M.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-like red cell abnormality in patient with lymphoproliferative disease. *Br. med. J.* *iv* (1972), 649-650
58. Rotoli, B., Luzatto, L.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Bailliere's Clinical Haematology* 2 (1989), 113-138
59. Gardner, F.H., Murphy, S.: Granulocyte and platelet functions in PNH. *Ser. Haematol.* 5 (1972), 78
60. Bessler, M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the price for a chance. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 126 (1996), 1912-1921
61. Polli, E., Sirchia, G., Ferrone, S., Mercuriali, F., Zanella, A.: Emoglobinuria paroxística notturna. *Revisione critica (Edizioni Cilag-Chemie)*
62. Rietschel, R.L., Lewis, C.W., Simmons, R.A., Phylly, R.L.: Skin lesion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Arch. Dermatol.* 114 (1978), 560
63. Hansen, N.E., Killmann, S.A.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinical study. *Acta. Med. Scand.* 184 (1968), 525

64. Najean, Y., Haguenaer, O.: long-term (5-20 years) evolution of nongrafted aplastic anemias. *Blood* 76 (1990), 2222-2228
65. Tichelli, A., Gratwohl, A., Nissen, C., Speck, B.: Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk.& Lymph.*12 (1994), 167-175
66. Fujioka, S., Takayoshi, T.: Prognostic features of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Acta. Haematol. JPN* 52 (1989), 1386-94
67. Dacie, J.V.: Transfusions of saline-washed red cells in nocturnal haemoglobinuria (Marchiafava-Micheli disease). *Clin. Sci* 7 (1943), 65
68. Rosse, W.F.: Transfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: to wash or not to wash? (Editorial) *Transfusion* 29 (1989), 663
69. Rosse, W.F., Gutterman, L.A.: The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 36 (1970), 559
70. Gomberts, E.D. et al: The effect of vitamin E on haemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: In vitro and in vivo studies. *Scand. J. Haematol.*14 (1975), 6
71. Issaragrisil, S., Piankijagum, A., Tang-Naitrisorana, Y.: Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* 25 (1987), 77-83
72. Antin, J.H. et al: Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : Eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. *Blood* 66 (1985), 1247

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine erworbene Stammzell-erkrankung, die zum Auftreten von hämatopoetischen Zellen im peripheren Blut führt, die für Glykophosphatidylinositol-verankerte Oberflächenproteine defizient sind.

Ziel dieser Arbeit war es, Diagnostik, Klinik, hämatologische Parameter und verschiedene Therapieformen der an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in den letzten 29 Jahren diagnostizierten Patienten zu charakterisieren.

Es zeigten sich eine geringe Inzidenz, ein medianes Manifestationsalter von 37 Jahren und eine heterogene klinische Präsentation mit drei verschiedenen Verlaufsformen (schubweise, aplastisch und hervorgegangen aus einer immunsuppressiv therapierten aplastischen Anämie).

Die PNH wurde meist zunächst verkannt, wobei bei aplastisch verlaufenden Patienten vor allem eine aplastische Anämie und bei Patienten mit schubweisem Verlauf eine hämolytische Anämie angenommen wurde.

Häufig lag eine Hämoglobin- und Hämosiderinurie vor. Die PNH-spezifischen Testverfahren (Zucker-Wasser-Test, Säure-Hämolyse-Test) fielen bei allen Patienten mit schubweisem Verlauf positiv aus. Es zeigte sich die Bedeutsamkeit der Durchflußzytometrie in der Frühdiagnostik bei Patienten mit fehlender Erythrozytenaffektion. Eine Anämie, bei normaler Erythrozytenresistenz und negativem Coombs-Test, eine Leuko- und Thrombozytopenie, eine Retikulozytose und Hämolysezeichen waren charakteristische Laborbefunde.

Obwohl nur wenige Patienten eine „klassische PNH“ (schubweiser Verlauf, dunkler Morgenurin, junges Alter) aufwiesen, dienten zur Diagnosestellung scheinbar vor allem diese Merkmale, ersichtlich an der vergleichsweise späteren Diagnose der „nicht-klassischen“ PNH-Patienten.

Anämiesymptome, Blutungsneigung und ikterische Verläufe waren auch hier charakteristisch. Ikterische Verläufe konnten **nur** bei schubweisem Verlauf beobachtet werden. Thrombosen traten meist im späteren Krankheitsverlauf auf. Es wurden Hepatosplenomegalie, erhöhte Infektanfälligkeit, akute Niereninsuffizienz, Hyperspleniesyndrom und transfusionsbedingte Hepatitiden beobachtet. Spontanremissionen fanden sich nicht.

Übergänge einer schubweisen PNH in eine aplastische Verlaufsform, in eine akute myeloische Leukämie oder ein myelodysplastisches Syndrom traten nicht auf.

Meist bestand Transfusionsbedürftigkeit. Glukokortikoide erwiesen sich nur bei einer Patientin mit schubweisem Verlauf als erfolgreich. Eine immunsuppressive Therapie mit Antilymphozytenglobulin, Cyclosporin A und Glukokortikoiden erwies sich bei zwei aplastisch verlaufenden Patientinnen als effektiv. Anhand einer Patientin zeigte sich der kurative Effekt der Knochenmarktransplantation.

## **DANKSAGUNG**

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. W. Schneider für die Überlassung des Themas, Herrn PD Dr. G. Meckenstock für die Übernahme meiner Arbeit und Herrn Professor Dr. R. Haas für die Erlaubnis, die Arbeit an seiner Klinik fortzuführen. Das dieser Studie zugrundeliegende Patientengut konnte nur aufgrund des umfangreichen Knochenmarksregisters seiner Klinik zusammengestellt werden. Für die Durchführung des PIG-Testes bedanke ich mich bei Herrn Dr. Schubert von der Medizinischen Hochschule Hannover. Bei Herrn Dr. Germing möchte ich mich für die hervorragende Betreuung bedanken, insbesondere für seine großzügige Hilfsbereitschaft und Motivation. Den Mitarbeitern der Klinik A, den Archivistinnen und Archivisten gilt mein Dank für ihre Unterstützung bei meinen Recherchen.

## ANHANG: ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA	: aplastische Anämie
AA-PNH	: PNH aufgetreten nach immunsuppressiver Therapie einer aplastischen Anämie
AIHA	: autoimmunhämolytische Anämie
ALG	: Antilymphozytenglobulin
AML	: akute myeloische Leukämie
ATG	: Anti-T-Lymphozytenglobulin
CSA	: Cyclosporin A
DD	: Differentialdiagnose
ED	: Erstdiagnose
EDTA	: Ethylendiamintetraessigsäure
EK	: Erythrozytenkonzentrate
GIP	: Glykophosphatidylinositol
GIT	: Gastrointestinal
HAM-Test	: Säure-Hämolyse-Test
HEMPAS	: hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum test
k.A.	: keine Angaben
KMT	: Knochenmarktransplantation
LDH	: Laktatdehydrogenase
m	: männlich
MCH	: mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	: mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
n	: Gesamtzahl der Patienten
n.	: negativ
n.d.	: nicht durchgeführt
no.	: Normbereich
p.	: positiv
PIG-A-Gen	: Phosphatidylinositolglykan class A Gen
PIG-Test	: phänotypische Analyse von GIP-verankerten Oberflächenmolekülen mit Hilfe der Durchflußzytometrie
PNH	: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PNH-AA	: aplastische PNH-Verlaufsform
TK	: Thrombozytenkonzentrate
V.a.	: Verdacht auf
w	: weiblich

## LEBENS LAUF

Name	Simons
Vorname	Bettina Renate
Geburtstag	21.07.72
Geburtsort	Kempfen
Familienstand	ledig
Konfession	römisch katholisch
Eltern	Dr. Lothar Simons (Jurist) Renate Simons (Verwaltungsangestellte)
Ausbildung	1979 – 1981 Städtische katholische Grundschule Kempfen 1981 – 1983 Städtische Gemeinschaftsgrundschule Krefeld 1983 – 1992 Fichte - Gymnasium Krefeld (Abitur) 1992 – 1993 praktische Tätigkeit im Klinikum Krefeld 1993 – 2000 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf August 1995 ärztliche Vorprüfung März 1997 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung März 1999 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung Mai 2000 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung Dezember 2000 Beginn als Ärztin im Praktikum