

Een cascade van tromboembolische processen bij een patiënte met paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie beëindigd door behandeling met eculizumab

A cascade of thromboembolic processes in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminated by treatment with eculizumab

R.E.G. Schutgens, K.A.B.M. Pruissen-Peeters en P. Muus

Samenvatting

De voornaamste oorzaak van sterfte bij patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is trombose. De pathogenese hiervan is multifactorieel, waarbij complementgemedieerde hemolyse, trombocytenactivatie en endotheeldisfunctie een rol spelen. Aan de hand van een patiënte wordt beschreven hoe de kliniek van PNH onvoorspelbaar kan verlopen en dat gevaarlijke trombose kan blijven ontstaan, ondanks adequate antistollingsbehandeling. Eculizumab, een antilichaam tegen complement C5, was in staat om een reeks van elkaar opvolgende trombotische processen bij deze patiënte te doen stoppen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:365-9)

Summary

The main cause of death in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is thrombosis. The pathogenesis of thrombosis in these patients is multifactorial, with an interplay between complement mediated hemolysis, platelet activation and endothelial dysfunction. We describe a patient with PNH and show the unpredictiveness of this disease where harmful thrombosis can persist despite therapeutic anticoagulation treatment. Eculizumab, an antibody against complement C5, was able to halt the cascade of thrombotic processes in this patient.

Inleiding

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een klonale verworven hematopoëtische stamcel-aandoening, veroorzaakt door een mutatie in het *PIG-A*-gen, met als gevolg dat geen ankereiwitten kunnen worden gevormd. Erytrocyten zijn daardoor

deficiënt aan complementregulatoire glycosylfosfatidylinositol (GPI-)eiwitten CD55 en CD59.¹ PNH kan ontstaan vanuit een aplastische anemie (AA) en 68% van de patiënten met AA heeft een detecteerbare PNH-kloon.² Complementgemedieerde intravasculaire hemolyse staat centraal bij de ziekte; de voornaamste

Auteurs: dhr. dr. R.E.G. Schutgens, internist-hematoloog, afdeling Hematologie/Van Creveldkliniek, mw. dr. K.A.B.M. Pruissen-Peeters, dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, mw. dr. P. Muus, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. R.E.G. Schutgens, afdeling Hematologie/Van Creveldkliniek, Kamer C01.425, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 755 55 55, e-mailadres: r.schutgens@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: mw. dr. P. Muus heeft financiële ondersteuning ontvangen van Alexion Pharmaceuticals.

Trefwoorden: eculizumab, paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie, parvovirus B19, trombose

Key words: eculizumab, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, parvovirus B19, thrombosis

doodsoorzaak is echter arteriële of veneuze trombose.³ De prevalentie van trombose bij patiënten die geen trombose hebben ten tijde van de diagnose PNH en die geen preventieve antistollingsbehandeling krijgen, is 22,5-36,5%.^{3,4} Het risico op recidiverende trombose bij patiënten met PNH is moeilijk vast te stellen; een studie uit 1996 liet zien dat 59 van de 220 patiënten trombose ontwikkelden met een geschatte cumulatieve incidentie van 14% na 2 jaar en 22% na 4 jaar.⁵ Van deze 59 patiënten kreeg 10% een recidief trombose. Eculizumab is een monoklonaal gehumaniseerde antistof die bindt aan complementfactor C5, waardoor het de activatie hiervan remt. Bij patiënten met PNH is eculizumab zeer effectief gebleken in het verminderen van intravasculaire hemolyse, het reduceren van het aantal bloedtransfusies en verbeteren van de kwaliteit van leven.^{6,7} Tevens reduceerde eculizumab het aantal trombotische gebeurtenissen van 7,37 naar 1,07 per 100 patiëntjaren.⁸ De effectiviteit van eculizumab in de acute setting van trombose is niet geëvalueerd.

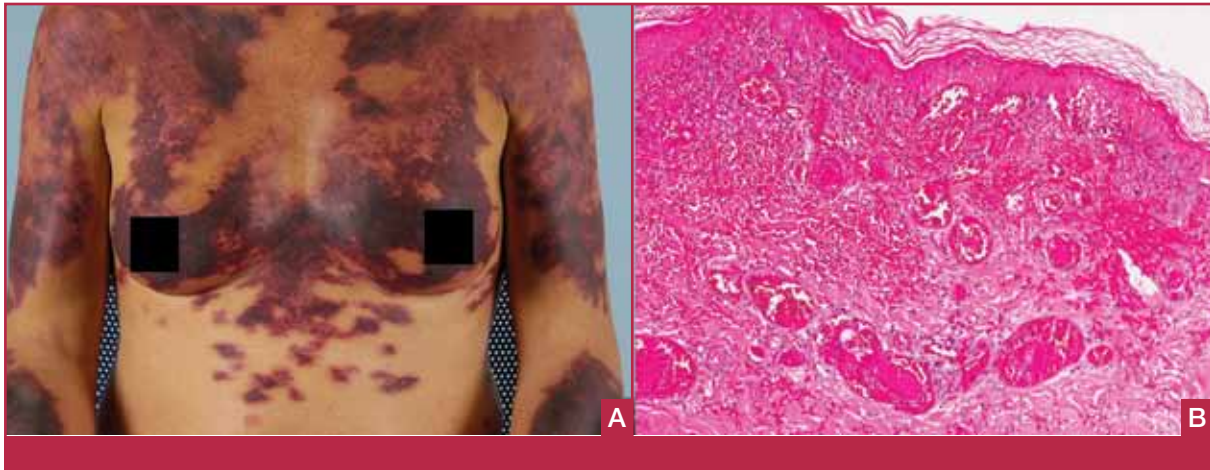
Hieronder wordt een patiënte beschreven die een PNH-gerelateerde cascade van meerdere trombotische gebeurtenissen doormaakte, waarvan de eerste optrad tijdens gebruik van fenprocoumon en de daaropvolgende tijdens nadroparine, acetylsalicylzuur en clopidogrel. Alleen prompte complementremming na de derde gebeurtenis kon het proces stoppen en bleek levensreddend.

Casus

Een 45-jarige vrouw kreeg een acute longembolie in juli 1991. Op dat moment werd een milde pancytopenie gevonden: hemoglobine 8,3 mmol/l (normaal 7,4-9,6), leukocyten $2,8 \times 10^9/l$ (normaal 4,0-10,0) met normale differentiatie en trombocyten $82 \times 10^9/l$ (normaal 150-450). Beenmergonderzoek liet een hypocellulair beenmerg zien zonder dysplasie. De 'acid Ham's' hemolysinetest was zwak positief en de diagnose 'AA met een PNH-kloon' werd gesteld. Ze werd behandeld met fenprocoumon. Twee jaar later ontstond er gecompenseerde hemolyse met een verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH) van 756 U/l (normaal 300-620), een ondetecteerbaar laag haptoglobinegehalte, zonder anemie. Inmiddels was een 'storage pool deficiency' geconstateerd met een verlengde bloedingstijd (>30 minuten) en trombocyten-adenosinedifosfaatconcentraties van 1,5

$\mu\text{mol}/\text{C11}$ (normaal 1,7-3,8). In 1998 werd de fenprocoumon gestopt, omdat patiënte bang was voor bloedingen. We zijn haar daarna enkele jaren uit het oog verloren.

In 2003 kreeg zij een diepe veneuze trombose van het been. Tijdens deze trombose was de hemolyse sterk toegenomen met een LDH van 4.663 U/l, bilirubine van 26 $\mu\text{mol}/l$, hemoglobine van 3,9 mmol/l en reticulocyten van $247 \times 10^9/l$ (normaal 25-120). Flowcytometrie liet zien dat in 90% van haar granulocyten GPI-eiwitten ontbraken. Behandeling werd gestart met laagmoleculairgewichtheparine en fenprocoumon voor onbepaalde tijd. Sindsdien bleef haar hemoglobine rond 4,9 mmol/l en ontving zij gemiddeld driemaal per jaar een bloedtransfusie (vooral voor verre reizen). In juni 2009 kreeg zij koorts en artralgie. Er ontstond (dag 1) pancytopenie met hemoglobine van 4,3 mmol/l (normaal 7,4-9,6), leukocyten van $1,3 \times 10^9/l$ (normaal 4,0-10,0), trombocyten van $48 \times 10^9/l$ (normaal 150-450) en ook reticulocytopenie van $2,8 \times 10^9/l$ (normaal 25-120). Op dat moment waren het LDH 2.224 U/l, totaalbilirubine 9 $\mu\text{mol}/l$ en D-dimeren 5,6 mg/l, waar de D-dimeren 3 weken eerder <0,2 mg/l waren. De PNH-kloon (granulocyten) was onveranderd (93%). Op dag 2 ontstond een beeld van ernstige progressieve purpura van haar huid (zie *Figuur 1A*). Om het risico van additionele bloedingen ten gevolge van de trombopenie te verminderen, werd de fenprocoumon vervangen door therapeutische doseringen nadroparine (5.700 IE anti-Xa tweemaal daags). In een keelweek werd met behulp van polymerasekettingreactie (PCR) een actieve parvovirus-B19-infectie aangetoond; een PCR in het bloed 5 weken later was negatief. Op dag 6 liet een huidbiopt uitgebreide occlusieve vasculopathie zien met microtrombi en extravasatie van erythrocyten (zie *Figuur 1B*). De huidlaesies verergerden met necrose en diffuse blaarvorming over de romp en de extremiteiten. Flucloxacilline werd gestart in verband met koorts. Uiteindelijk normaliseerde de temperatuur en begon de huid te herstellen. Weken later ontstonden er grote crustae. Op enkele plaatsen persisteerde een verlittekende huid. Op dag 14 na het ontstaan van de ecchymosen en blaarvorming van de huid, tijdens therapeutische doseringen nadroparine, ontstond er een acuut coronair syndroom (ACS) ten gevolge van een distale occlusie van de rechter coronaire arterie (RCA). Percutane coronaire interventie werd verricht met stent-



Figuur 1. Uitgebreide ecchymose van de huid ten gevolge van occlusieve vasculopathie. **A.** Ernstige purpura van de huid. **B.** Extensieve occlusieve vasculopathie met duidelijke extravasatie van erythrocyten.

plaatsing. Er werden toen geen afwijkingen in de linker coronaire arterie gezien; acetylsalicylzuur 100 mg, clopidogrel 75 mg en een GPIIb/IIIa-receptor-antagonist (Aggrastat®, 0,4 μ /kg/min gedurende 30 minuten, gevolgd door 0,1 μ /kg/min gedurende 6 uur) werden gestart. Het trombocytenaantal was nog steeds $51 \times 10^9/l$ op dat moment. De trombocytopenie bestond al voor de start van nadroparine, maar omdat anti-heparine-PF4-antistoffen werden aangetoond, werd op dag 16 zekerheidshalve nadroparine vervangen door danaparoid. Plasma-anti-Xa-spiegels werden tussen 0,5 en 0,9 anti-Xa-E/ml gehouden. Het trombocytenaantal steeg niet snel na het stoppen van de nadroparine. Op dag 18 ontstond er opnieuw een ACS met een distale occlusie van nu de linker arteria coronaria anterior descendens en complete occlusie van de RCA op andere lokaties dan daar waar de stent zich bevond. Dit ten tijde van behandeling met aspirine, clopidogrel en danaparoid. Deze occlusies waren ontoegankelijk voor coronaire interventie en behandeling met een GPIIb/IIIa-receptorantagonist werd herstart.

Deze derde en levensbedreigende trombotische complicatie was indicatie voor start van behandeling met eculizumab op dag 19. Gestart werd met 600 mg eenmaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door 900 mg elke 2 weken nadien. Vaccinatie met het quadrivalent antimeningokokkenvaccin Mencevax ACW135Y vond dezelfde dag plaats in combinatie met profylaxe met tweemaal daags 750 mg ciprofloxacine gedurende 14 dagen. Patiënte herstelde opmerkelijk snel, zonder verdere cardiale gebeurtenissen en met

verbetering van haar aplasie. Momenteel wordt ze twee jaar behandeld met eculizumab. Ze heeft hemoglobinewaarden tussen 6,0 en 7,4 mmol/l zonder bloedtransfusies. De trombocyten zijn gestegen naar $100-120 \times 10^9/l$ en leukocyten naar $2,8-3,5 \times 10^9/l$. D-dimeren normaliseerden na de eerste dosis eculizumab en bleven normaal sindsdien, alsook het LDH. Er hebben zich geen trombotische gebeurtenissen meer voorgedaan en patiënte werkt 4 dagen per week. Hoewel het rapport van de eerste cardiale interventie een occlusie beschrijft door plaqueruptuur en atherotrombose, werden geen cardiovasculaire risicofactoren aangetoond. Haar cardioloog stopte na 4 maanden de statinebehandeling, omdat er geen aanwijzingen waren voor atherosclerose. Op dit moment wordt ze nog steeds behandeld met acenocoumarol, aspirine en clopidogrel.

Discussie

Deze casus illustreert hoe de kliniek van PNH sterk en snel kan veranderen en dat het gebruik van anti-stolling geen garantie geeft dat de PNH-patiënt beschermd is tegen trombose. Deze patiënte met AA-PNH ontwikkelde catastrofale trombotische complicaties gedurende een actieve parvovirus-B19-infectie. Eculizumab was in staat om de cascade te stoppen door de initiërende complementgemedieerde hemolyse te blokkeren.

Een voorbijgaande aplastische crise door parvovirus B19 is eerder gerapporteerd bij patiënten met PNH en meerdere casuïstieken zijn beschreven over het

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De kliniek van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) kan zeer snel en onvoorspelbaar verlopen.
2. Therapeutische antistolling bij patiënten met PNH geeft geen garantie op bescherming tegen trombose.
3. Bij onbehandelde patiënten met PNH moet in acute gevallen van levensbedreigende trombose prompte behandeling met eculizumab worden overwogen.
4. Bij PNH-patiënten met als ecchymose imponerende huidafwijkingen moet worden gebiopteerd om trombose uit te sluiten.

optreden van trombotische microangiopathie na parvovirus-B19-infectie.^{9,10} De combinatie van parvovirus-B19-infectie en trombotische complicaties bij een PNH-patiënt was nog niet eerder beschreven. Hoewel men kan speculeren dat het beëindigen van de trombotische gebeurtenissen veroorzaakt zou kunnen zijn door een spontaan herstel van de parvovirus-B19-infectie, is een progressief herstel niet in lijn met de kliniek van patiënte met het snelle en fulminante recidief van haar ACS in een 4 dagen eerder nog onaangedane coronaire arterie.

Verschillende mechanismen spelen een rol in de pathogenese van trombose bij PNH: hypercoagulabiliteit, verminderde fibrinolyse en hyperactiviteit van trombocyten zijn beschreven.¹¹ De procoagulante activiteit bij PNH is aangetoond en lijkt te correleren met de grootte van de kloon.¹² Verminderde expressie van GPI-gebonden urokinase plasminogeen activator-receptor (UPAR) op celoppervlaktes bij PNH, samen met verhoogde concentraties van 'soluble' UPAR, kunnen resulteren in een verminderde celoppervlaktegeassocieerde fibrinolytische activiteit.^{13,14} Daarnaast is hyperreactiviteit van trombocyten beschreven en is complement zelf in staat om CD59-deficiënte trombocyten rechtstreeks te activeren.¹⁵⁻¹⁷ Belangrijker nog is het feit dat complementgemedieerde hemolyse resulteert in hoge concentraties celvrij hemoglobine in het plasma met verhoogde NO-consumptie, wat leidt tot endotheliale disfunctie met procoagulante eigenschappen als gevolg.^{18,19} De opeenvolgende reeks van vasoconstrictie, endotheliale adherentie, trombocytenactivatie en -aggregatie, coagulatie en vaatwandproliferatie kan de oorzaak zijn van continue trombosevorming, ondanks adequate anticoagulatie.^{18,20} Een centrale rol in deze processen wordt ge-

speeld door complement en kan verklaren waarom eculizumab succesvol was bij deze patiënte.

PNH-gerelateerde trombose is vaak gerelateerd aan sterfte of kan leiden tot blijvende invaliditeit.^{3,21} Tegenwoordig is een eerste trombose in de afweging om te gaan behandelen met eculizumab een belangrijke factor.²²

Er zijn op dit moment te weinig gegevens om een oordeel te geven over de noodzaak van het continueren van antistollingstherapie tijdens eculizumab.²³ Gezien het dramatische verloop van de tromboses bij deze patiënte is besloten de vitamine-K-antagonisten niet te staken.

Conclusie

Bij deze patiënte met AA-PNH ontstonden gedurende een actieve parvovirus-B19-infectie catastrofale trombotische complicaties met 3 trombotische gebeurtenissen in 25 dagen, ondanks optimaal anticoagulantiagebruik. Eculizumab was in staat om deze cascade te stoppen door de complementgemedieerde hemolyse te blokkeren. Dit biedt mogelijkheden voor behandeling van PNH-patiënten waar de trombotische cascade ongecontroleerd verloopt.

Dit artikel is gebaseerd op het artikel 'A cascade of thrombotic processes in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminated by treatment with eculizumab', gepubliceerd in Thromb Haemost 2011;106:383-5.

Referenties

1. Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, et al. N Engl J Med 1994;330:249-55.

2. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, Yamazaki H, Takami A, Teramura M, et al. *Blood* 2006;107:1308-14.
3. De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. *Blood* 2008;112:3099-3106.
4. Hall C, Richards S, Hillmen P. *Blood* 2003; 102:3587-91.
5. Socie G, Mary JY, De Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. *Lancet* 1996;348:573-7.
6. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43.
7. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. *Blood* 2008;111:1840-7.
8. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. *Blood* 2007;110:4123-8.
9. Abe R, Shichishima T, Ogawa K, Saitoh Y, Maruyama Y. *Acta Haematol* 2006;116:245-8.
10. Kok RH, Wolfhagen MJ, Klosters G. *Clin Infect Dis* 2001;32:311-2.
11. Young NS, Abkowitz JL, Luzzatto L. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2000;18:38.
12. Grunewald M, Siegemund A, Grunewald A, Schmid A, Kokschi M, Schopflin C, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:685-95.
13. Ninomiya H, Hasegawa Y, Nagasawa T, Abe T. *Int J Hematol* 1997;65: 285-91.
14. Sloan EM, Pfannes L, Scheinberg P, More K, Wu CO, Home M, et al. *Exp Hematol* 2008;36:1616-24.
15. Gralnick HR, Vail M, McKeown LP, Merryman P, Wilson O, Chu I, et al. *Br J Haematol* 1995;91:697-702.
16. Wiedmer T, Hall SE, Ortel TL, Kane WH, Rosse WF, Sims PJ. *Blood* 1993;82:1192-6.
17. Qin X, Hu W, Song W, Blair P, Wu G, Hu X, et al. *Am J Hematol* 2009;84:221-7.
18. Kato GJ, Taylor JG. *Br J Haematol* 2010;148:690-701.
19. Helley D, De Latour RP, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Fauroux I, Matheron J, et al. *Haematologica* 2010;95:574-81.
20. Ziakas PD, Poulou LS, Pomoni A. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6:347-53.
21. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. *N Engl J Med* 1995;333:1253-8.
22. Brodsky RA. *Blood* 2009;113:6522-7.
23. Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. *Br J Haematol* 2011;153:709-20.

Ontvangen 11 augustus 2011, geaccepteerd 2 november 2011.