

Seltene Ursache einer erworbenen Blutungsneigung

Rare Cause of Acquired Increased Bleeding Propensity

Annette Luther¹, Lothar Schott², Oliver Pech¹, Christina Hart³

Hintergrund: Einer erworbenen Blutungsneigung können in der hausärztlichen Sprechstunde viele Ursachen zugrunde liegen. Die Erhebung einer strukturierten Blutungsanamnese unter Beachtung von Komorbidität und Komedikation sowie eine körperliche Untersuchung sind erste wichtige diagnostische Schritte.

Fallbericht: Eine 82-jährige Patientin stellt sich aufgrund von rezidivierendem Nasenbluten mehrfach HNO-ärztlich vor. Bei Auftreten von Teerstuhl erfolgt eine ausführliche gastroenterologische Abklärung. Eine Blutungsquelle wird zunächst nicht gefunden. Im Verlauf kommt es zu einer transfusionspflichtigen Blutungsanämie, deren Ursache erst spät erkannt wird.

Schlussfolgerungen: Bei neu aufgetretener Blutungsneigung sollte nach Ausschluss von häufigen Ursachen wie medikamentöse Genese sowie Lebererkrankungen und Störungen der Blutbildung an seltene hämorrhagische Diathesen gedacht werden. Das Heyde-Syndrom beschreibt das Vorliegen einer Stenose der Aortenklappe in Verbindung mit gastrointestinalen Angiodysplasien. Ursächlich für die Blutungsneigung bei diesen Patienten ist die durch die Aortenklappenstenose bedingte Strukturstörung des Von-Willebrand-Faktors, auch als erworbenes Von-Willebrand-Syndrom bezeichnet.

Schlüsselwörter: Erworbenes Von-Willebrand-Syndrom; hämorrhagische Diathesen; Heyde-Syndrom; gastrointestinale Angiodysplasie; Aortenstenose

Background: Acquired bleeding disorders may have different causes. The first important diagnostic approach is a precise review of the patient's history including bleeding diathesis, medication and comorbidities as well as a physical examination.

Case report: An 82-year old female patient with recurrent epistaxis was treated several times by an ear, nose and throat specialist. Due to intestinal bleeding signs, the patient was admitted to a gastroenterologic department. Endoscopy did not show any source of bleeding. During hospitalization severe anemia occurred and blood transfusions were needed. The reason for the bleeding was diagnosed rather late.

Conclusions: After common causes of acquired bleeding disorders have been ruled out also rare causes should be considered. Heyde's syndrome describes bleeding from angiodysplasia in patients with severe aortic stenosis and is based on mechanical disruption of von Willebrand multimers during turbulent passage through the narrowed valve.

Keywords: Acquired von Willebrand disease; bleeding disorders; Heyde's syndrome; gastrointestinal angiodysplasia; aortic stenosis

Hintergrund

Patienten mit Blutungsstigmata wie Hämatome, Petechien und Nasenbluten suchen häufig zuerst den Hausarzt auf, der die weitere Abklärung in die Wege leitet. Die Erhebung einer strukturierten Blutungsanamnese unter besonderer Berücksichtigung von Medikation, Komorbidität und der Familienanamnese ermöglicht in der Regel die Abgrenzung

einer angeborenen von einer erworbenen Ursache. Die weiteren diagnostischen Schritte, die in der Hausarztpraxis durchgeführt werden können, bestehen in körperlicher Untersuchung und Labordiagnostik. Bei der körperlichen Untersuchung sollte vor allem auf Blutungszeichen sowie Symptome einer hepatischen oder kardialen Erkrankung geachtet werden. Die Labordiagnostik umfasst u.a. ein Blutbild und basale Ge-

rinnungsparameter (Thromboplastinzeit (Quick), aPTT). Nach Ausschluss von häufigen erworbenen Ursachen für eine Blutungsneigung sollte insbesondere bei neu aufgetretener Blutungsneigung, nach unklarer gastrointestinaler Blutung sowie Hinweisen für das Vorliegen eines Aortenklappenvitiums gesucht werden. Das Heyde-Syndrom beschreibt eine erworbene Stenose der Aortenklappe in Verbindung mit Angio-

¹ Gastroenterologie und interventionelle Endoskopie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

² Kardiologie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

³ Gerinnungsambulanz, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Regensburg

Peer reviewed article eingereicht: 05.06.2017, akzeptiert: 26.07.2017

DOI 10.3238/zfa.2017.0522-0525

dysplasien des Magen-Darm-Traktes [1]. Meist stellen hierbei nur kleine gastrointestinale Angiodysplasien die Blutungsquelle dar. Als mitursächlich für die Angiodysplasien und die Schwere der Blutung wird eine erworbene Strukturveränderung des Von-Willebrand-Faktors (vWF) diskutiert. Diese Strukturveränderung ist durch hohe Scherkräfte im Bereich der Aortenklappenstenose bedingt [3].

Fallbericht

Eine 82-jährige Patientin mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate (chronischer Niereninsuffizienz Stadium 3), arterieller Hypertonie und Z.n. Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) bei hochgradiger Aortenklappenstenose vor vier Jahren klagt über Schwäche, Abgeschlagenheit und rezidivierendes Nasenbluten. Im Rahmen einer HNO-ärztlichen Vorstellung erfolgt eine beidseitige Verödung der blutenden Gefäße; die vorbestehende Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) wird pausiert. Bei persistierender Anämie wird die Patientin stationär eingewiesen. Die Frau ist bei Aufnahme blass, auskultatorisch findet sich ein 4/6-Systolikum über dem 2. ICR parasternal rechts. Die digital-rektale Untersuchung ist unauffällig. Der Hämoglobinwert (Hb) liegt bei Aufnahme bei 10,6 g/dl. Die im Rahmen der weiterführenden Diagnostik durchgeführte Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖDG) und Koloskopie sind unauffällig. Am Folgetag kommt es zum Auftreten von Teerstuhl und einem Hb-Abfall auf 6,0 g/dl. In der notfallmäßig durchgeführten ÖGD sowie der CT-Angiografie des Abdomens wird keine Blutungsquelle gefunden. Bei Persistenz der Anämie auf gleichem Niveau (Hb 6,2 g/dl) trotz Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sowie bei erneut aufgetretenem massiven Nasenbluten wird eine ausführliche, strukturierte Blutungsanamnese anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben [2].

Die Patientin gibt an, in diesem Jahr bereits mehrmals stationär oder ambulant beim HNO-Arzt zur Verödung bei Epistaxis vorstellig gewesen zu sein. Sie entwickle ausgedehnte Hämatome, auch wenn sie sich nur leicht stoße. Die Neigung zu Hämatomen habe in der letzten Zeit stark zugenommen. Bei früheren

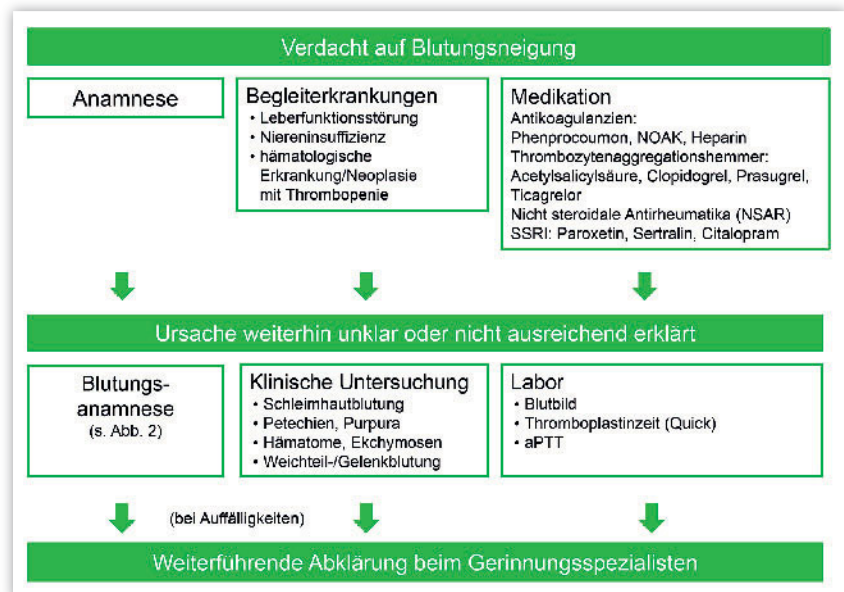


Abbildung 1 Algorithmus: Verdacht auf Blutungsneigung

operativen Eingriffen und den Geburten seien keine Blutungskomplikationen aufgetreten, eine Hypermenorrhoe habe nicht vorgelegen, die Familienanamnese in Hinblick auf Blutungsneigung ist blande. Laborchemisch sind die basalen Gerinnungsparameter (Thromboplastinzeit (Quick), aPTT) und die Thrombozytenzahl normwertig. Nach Rücksprache mit den Kollegen der Hämostaseologie des Universitätsklinikums Regensburg erfolgt eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik. Hierbei zeigt sich als einzig auffälliger Befund ein ungleiches Verhältnis der Von-Willebrand-Faktor (vWF)-Aktivität zu der Menge des vWF-Antigens, was auf eine Strukturstörung des vWF hinweist [3]. Bei hochgradigem Verdacht auf ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom (evWS) und aufgrund der kardialen Vorerkrankung erfolgt im Rahmen der Ursachensuche eine Echokardiografie. Hier zeigt sich eine verkalkte Aortenklappe sowie im Flussprofil eine hochgradige (Re-)Stenosierung nach TAVI bei deutlich erhöhten Druckgradienten über der Aortenklappe. Kapselendoskopisch können mehrere kleine Angiodysplasien, vorwiegend im Jejunum, als Blutungsquellen nachgewiesen werden. Die Patientin wird mit Verdacht auf Heyde-Syndrom zur Sanierung der dysfunktionalen Aortenklappe in die kardiologische Abteilung der Klinik verlegt. Dort verstirbt sie nach wenigen Tagen an den Folgen einer kardialen De-

kompensation aufgrund der hochgradigen Aortenklappenrestenose unter einem zusätzlichen Infekt.

Diskussion

Bei bislang unauffälliger Blutungsanamnese waren das neu aufgetretene, rezidivierende Nasenbluten sowie die im weiteren Krankheitsverlauf aufgetretene gastrointestinale Blutung unserer Patientin Zeichen einer erworbenen Blutungsneigung trotz Absetzens von ASS.

Die häufigste Ursache für eine angeborene hämorrhagische Diathese ist das vWS, bei dem der vWF entweder in zu geringer Menge vorhanden ist oder Strukturstörungen vorliegen, die einen Funktionsverlust bedingen. Der vWF ist das Bindeglied zwischen Subendothel und Thrombozyt und schützt den Gerinnungsfaktor VIII vor vorzeitigen Abbau. Dem vWF kommt somit eine zentrale Rolle in der Blutstillung zu [4]. Einer erworbenen hämorrhagischen Diathese liegt meistens die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, NSAR, Antikoagulanzen oder seltener eine Komedikation mit SSRI oder bestimmten Antibiotika zugrunde. Auch Lebererkrankungen und Erkrankungen des blutbildenden Systems, die mit einer Thrombozytopenie einhergehen, können ursächlich für eine erworbene Blutungsneigung sein

[5]. Zu den seltenen erworbenen hämorrhagischen Diathesen gehören die Hemmkörper-Hämophilie sowie das erworbene vWS. Der erworbenen Hemmkörper-Hämophilie liegt eine Antikörperbildung zugrunde, die in der Regel gegen den Gerinnungsfaktor VIII gerichtet ist. Bislang gerinnungsgesunde Patienten entwickeln spontan vor allem ausgedehnte Muskel- und Weichteilblutungen. In der basalen Gerinnungsdiagnostik fällt eine deutliche Verlängerung der aPTT als Hinweis auf einen Faktor VIII Mangel auf [6].

Das evWS tritt vor allem bei älteren, oftmals vorerkrankten Patienten auf. Zu den häufigsten Ursachen gehören lymphoproliferative Erkrankungen, Klappenvitien (insbesondere Aortenklappenstenose) und z. B. Implantation eines Left Ventricular Assist Device (LVAD) [7, 3]. Die Aortenklappenstenose stellt das häufigste Klappenitium dar und kommt insbesondere bei Patienten über 65 Jahren vor [8]. Ferner zeigt sich, dass Patienten mit einer kalzifizierten Aortenklappe 100-mal häufiger unter einer GI-Blutung leiden als die Normalbevölkerung [9]. Seltener kommt das evWS bei myeloproliferativen, autoimmunen sowie paraneoplastischen Erkrankungen vor oder ist medikamenteninduziert (z. B. Ciprofloxacin, HAES) [10–12].

Das evWS wird insbesondere bei Patienten mit einer dysfunktionalen Aortenklappe beschrieben. Scherkräfte über der stenosierten Herzklappe bedingen

eine Zerstörung der für die Blutstillung wichtigen hochmolekularen Bestandteile des vWF [3]. Laborchemisch liegt eine unauffällige basale Gerinnung (normwertige Thromboplastinzeit (Quick), aPTT und Thrombozyten) vor. Im Rahmen einer weiterführenden Gerinnungsdiagnostik fällt auf, dass die Ratio der vWF-Aktivität zum vW-Antigen bei $< 0,7$ liegt. Dies lässt auf eine Strukturstörung des vWF schließen. Die Multimeranalyse des vWF stellt hierbei den Goldstandard in der Diagnostik dar [3].

Die Kombination von Aortenklappenstenose mit gastrointestinalen Angiodysplasien und evWS wird als Heyde-Syndrom bezeichnet [1]. Gastrointestinale Angiodysplasien stellen die häufigste Ursache okkulten Blutungen dar [13]. Die Ätiologie der Angiodysplasien ist derzeit noch in Diskussion [13]. Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass der Schweregrad der Stenosierung mit dem Ausmaß der hämostaseologischen Veränderungen korreliert [1]. Insgesamt sind vor allem ältere, kardiovaskulär vorerkrankte Patienten betroffen, die zumeist in der Hausarztpraxis betreut werden. Die Therapie des evWS besteht in der Beseitigung der auslösenden Ursache, z. B. in der Sanierung der dysfunktionalen Herzklappe. Hierunter ist in den meisten Fällen eine Normalisierung der hämostaseologischen Veränderungen zu verzeichnen [10].

Bei neu aufgetretener Blutungsneigung unklarer Ätiologie sollte zuerst an

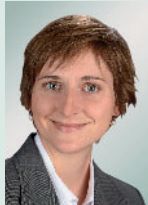
eine medikamentöse Genese oder Begleiterkrankungen, wie z. B. Leberfunktionsstörungen, Nierenerkrankungen, gastrointestinale Pathologien und Störungen der Blutbildung bzw. Neoplasien gedacht werden. Insbesondere bei vorerkrankten Patienten kommen auch seltene hämorrhagische Diathesen in Betracht. Da der Hausarzt als „Spezialist für den ganzen Menschen“ den besten Überblick über Krankengeschichte und Befunde der Patienten hat, kommt ihm eine besondere Funktion bei der Erkennung seltener Erkrankungen zu. Neben der standardisierten Blutungsanamnese gehört eine körperliche Untersuchung mit dem Fokus auf Blutungsstigmata (z. B. Hämatome, Petechien, Purpura, Schleimhautblutungen, Ekchymosen oder Hämarthros) zur Diagnostik. Ferner sollten Blutbild, Thromboplastinzeit (Quick) und aPTT bestimmt werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass unauffällige Befunde für Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit (Quick) und aPTT eine Blutungsneigung nicht ausschließen, da z. B. beim vWS und bei Thrombozytenfunktionsstörungen diese Laborwerte in der Regel nicht pathologisch sind. Abbildung 1 zeigt einen Algorithmus, der bei dem Verdacht auf eine Blutungsneigung in der Hausarztpraxis angewendet werden kann.

Bei Patienten mit auffälliger Blutungsneigung bietet ein entsprechend strukturierter Blutungsfragebogen eine Hilfestellung (Tab. 1). Gerinnungs-

1. Beobachten Sie Nasenbluten (ohne andere Ursachen wie Schnupfen, trockene Luft, Nasenputzen)?
2. Beobachten Sie blaue Flecken oder punktförmige Blutungen (auch am Körperstamm, auch ohne sich anzustoßen)?
3. Haben Sie Gelenksblutungen, Blutungen in Weichteile oder Muskeln?
4. Beobachten Sie bei Schnittwunden und/oder Schürfwunden ein längeres Nachbluten?
5. Gab es in Ihrer Vorgeschichte ein längeres/verstärktes Nachbluten beim Zahnziehen?
6. Gab es in Ihrer Vorgeschichte eine verstärkte Blutung während oder nach Operationen?
7. Gab/gibt es in der Blutsverwandtschaft Fälle von Blutungsneigung?
8. Nehmen oder nahmen Sie in letzter Zeit Medikamente zur Blutverdünnung ein?
9. Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel (auch frei verkäufliche) ein?
10. Nehmen Sie stimmungsaufhellende Medikamente ein?
Zusatzfrage an Patientinnen
11. Sind Ihre Monatsblutungen verlängert (> 7 Tage) und/oder verstärkt (häufiger Binden-/Tamponwechsel)?
Die Blutungsanamnese wird als positiv bewertet, wenn eine Frage mit „ja“ beantwortet wird und diese vom Arzt im Gespräch als relevant bewertet wird. Die alleinige Einnahme gerinnungshemmender Medikamente ohne eine weitere positive Anamnese erfordert nicht die Vorstellung beim Spezialisten.

Tabelle 1 Fragebogen zur Evaluierung einer erhöhten Blutungsneigung [mod. nach 2, 16, 17]

Annette Luther ...



... ist Ärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin am Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg. Sie studierte an der Universität Greifswald sowie an der Universität Paris-Est Créteil und nahm mehrfach an der DEGAM-Summerschool teil. Zudem engagiert sie sich in der JADE und organisiert den JADE-Stammtisch in Regensburg.

Korrespondenzadresse

Annette Luther
Abteilung für Gastroenterologie und
interventionelle Endoskopie
Krankenhaus Barmherzige Brüder
Prüfeneringer Straße 86, 93049 Regensburg
Tel.: 0941 36994215
Annette.Luther@t-online.de

fragebögen werden häufig in Prämedikationsambulanzen genutzt, um hämorrhagische Diathesen vor Operationen zu erkennen und wurden in diesem Zusammenhang bereits validiert [14, 15]. Der Blutungsfragebogen wird bei einer positiven Antwort (außer bei

Medikamenten, die die Gerinnung hemmen) als auffällig gewertet [16, 17]. Der positive prädiktive Wert des Tools liegt bei vier positiv beantworteten Fragen bei 99 % [17]. Bei entsprechend auffälliger Blutungsanamnese und/oder klinischer Untersuchung

wird – auch bei normwertiger basaler Gerinnungsdiagnostik – eine weitere Abklärung in einem Zentrum mit Gerinnungsexpertise empfohlen.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Literatur

- Blackshear JL, Mc Ree CW, Safford RE, et al. vWF abnormalities and Heyde syndrome in dysfunctional heart valve prostheses. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 198–204
- www2.medizin.uni-greifswald.de/transfus/fileadmin/user_upload/doku_thrombo_gerinnung/fragebogen_erwachsener.pdf (letzter Zugriff am 06.04.2017)
- Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117: 6777–6785
- Bauer F, Baumann G, Gary T, et al. Gerinnung im klinischen Alltag. 6. Aufl. Graz: IGS, 2015: 345
- Bauer F, Baumann G, Gary T, et al. Gerinnung im klinischen Alltag. 6. Aufl. Graz: IGS, 2015: 72, 191
- Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol* 2015; 95: 36–44
- Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: a concise review. *Eur J Haematol* 2011; 87: 99–106
- Gola W, Lelonek M. Clinical implication of gastrointestinal bleeding in degenerative aortic stenosis: an update. *Cardiol J* 2010; 17: 330–334
- Godinho AR, Amorim S, Campelo M, et al. Estenose aórtica grave: associações esquecidas. *Rev Port Cardiol*. 2014; 33: 563.e1–563.e4
- Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thrombosis Res* 2012; 130: 2–6
- Castaman G, Lattuada A, Mannucci PM, Rodeghiero F. Characterization of two cases of acquired transitory von Willebrand syndrome with ciprofloxacin: evidence for heightened proteolysis of von Willebrand factor. *Am J Hematol* 1995; 49: 83–86
- Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Gruel Y. Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch. *N Engl J Med* 2001; 345: 622–623
- Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 13–20
- Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. Präoperative Identifikation von (primären) Hämostasestörungen. *Hämostaseologie* 2007; 27: 177–184
- Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, et al. Präoperative Blutungsanamnese. Empfehlungen der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung der österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2007; 56: 604–611
- Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. Basiswissen Gerinnungslabor. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A1489–1498
- Koscielny J. Blutungsanamnese. In: Fries D, Streif W (Hrsg.). *Gerinnungsmanagement in der Intensivmedizin*. 1. Aufl. Berlin/Heidelberg: Springer, 2014: 6–7