

# Ungewöhnliche Ursache einer hyperkalzämischen Krise

U. Lüthi<sup>a</sup>, F. Heitzmann<sup>b</sup>, A. R. Huber<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Zentrum für Labormedizin  
Kantonsspital Aarau

<sup>b</sup> Onkologie, Medizinische Klinik  
Stadtpital Waid, Zürich

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. A. R. Huber  
Zentrum für Labormedizin  
Kantonsspital Aarau  
CH-5001 Aarau

[andreas.huber@ksa.ch](mailto:andreas.huber@ksa.ch)

Ein 59jähriger Patient (Diabetes mellitus Typ II, Status nach aortokoronarer Bypass-Operation nach anterolateralem Myokardinfarkt) wird nach vorangegangener motorischer und sensorischer Aphasie, Arm- und Beinschwäche mit zunehmender Bewusstseinsstrübung unter dem Verdacht auf zerebrovaskulären Insult auf die Notfallstation gebracht. Fremdanamnestic verlor der Patient in den letzten 3 Wochen 6 kg an Körpergewicht, litt unter Schlafstörungen, nächtlichen Wadenkrämpfen, Nykturie und seit einigen Monaten unter Thoraxschmerzen. Letztere blieben bis dahin trotz diverser kardiologischer und neurologischer Abklärungen und Skelett-Szintigraphie ungeklärt.

Bei Eintritt ist der Patient afebril, in stark reduziertem Allgemeinzustand, somnolent; die

Schleimhäute sind trocken, die Halsvenen kollabiert, die Atmung suffizient, der Blutdruck 80/60 mm Hg, der Puls ist regelmässig, 74/min; es finden sich keine fokalen neurologischen Ausfälle.

Computertomographisch kann keine intrazerebrale Pathologie nachgewiesen werden. Auch finden sich keine ossären Läsionen. Dagegen ergibt das Eintrittslabor eine auffällige Hyperkalzämie von 4,3 mMol/L bei einem Serumphosphat von 1,85 mMol/L, einem Kreatinin von 824  $\mu$ Mol/L und einer LDH-Erhöhung auf 599 IU/L. Die übrigen blutchemischen Werte inkl. Serumeiweiss sind normal. Das Blutbild zeigt eine normochrome, normozytäre Anämie (117 g/L), eine Thrombopenie (91 G/L) und eine massive Leukozytose (57,1 G/L).

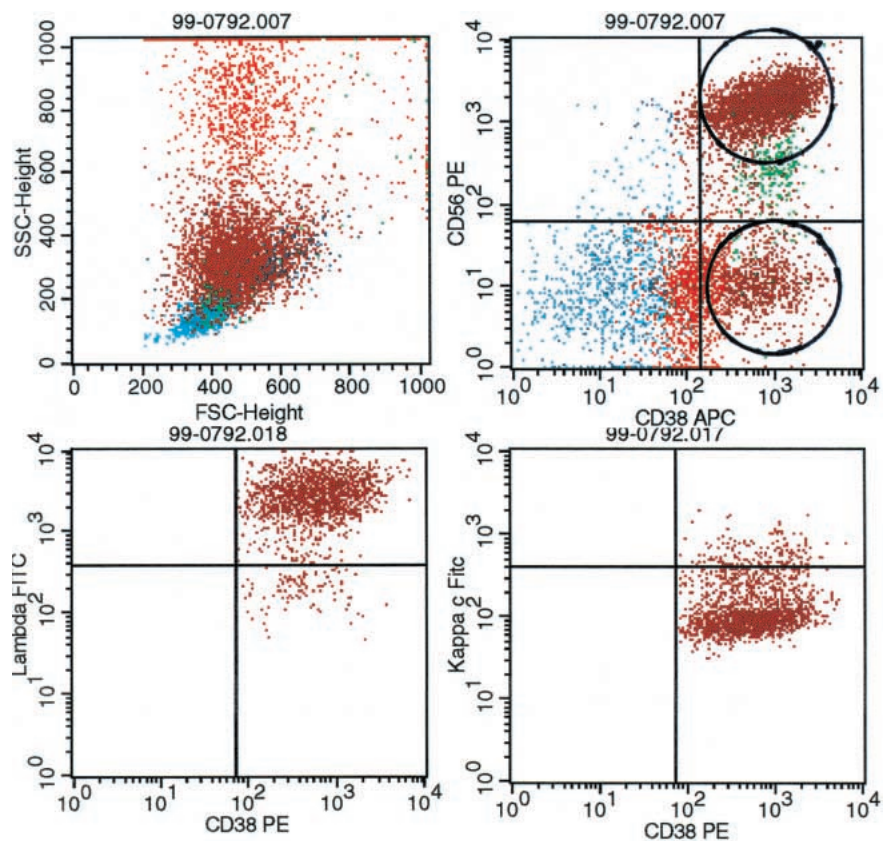
Die Situation wird in diesem Moment als hy-

## Abbildung 1.

Bei Leukämien u.a. Störungen der Hämatopoese wird heute zusätzlich zur morphologischen Untersuchung eine Immunphänotypisierung verlangt. Durch Ermittlung der Streulichteigenschaften der einzelnen im Durchfluss analysierten Zellen einerseits und Nachweis der mit spezifischen fluoreszierenden Antikörpern markierten Zelloberflächenepitope andererseits, können die Zellen charakterisiert werden. Oben links: Analyse von Streulicht (SSC) versus Grösse (FSC) der Blutelemente zeigt eine dominante Population abnormer Zellen (rot) mit restlicher Population normaler Zellen (blau = Lymphozyten, orange = Granulozyten, grün = Natural Killer Zellen).

Oben rechts: Anfärbung der selben Population mit Antikörpern gegen CD38 (Plasmazellmarker) und CD56 zeigt, dass die Plasmazell-Leukämie (rot) aus 2 Subpopulationen besteht, nämlich dominante CD56+, CD38+ und kleinere CD56-, CD38+.

Unten links und rechts: Unterschiedliche Expression von intrazellulären Lambda- versus Kappa-Leichtketten (Lambda Restriktion der Plasmazell-Leukämie).



perkalzämische Krise interpretiert. Das differentialdiagnostische Spektrum (primärer Hyperparathyreoidismus, solides Malignom, malignes Lymphom, granulomatöse Erkrankungen, D-Hypervitaminose, Hyperthyreose usw.) wird durch über 60% atypische Plasmazellen im Blutaussstrich eingeengt.

Die Immunophänotypisierung (Flow-Zytometrie) des peripheren Blutes bestätigt die morphologische Diagnose, indem der Immunphänotyp der atypischen Zellpopulation Plasmazellen entspricht und auch die Monoklonalität der atypischen Plasmazellen nachgewiesen werden kann (Abb. 1). In der Eiweisselektrophorese ist kein M-Gradient zu erkennen. Die sensitivere Immunfixation zeigt aber im Serum und Urin Spuren von monoklonalen freien Lambda-Ketten. Zusammen mit dem Befund eines hyperzellulären Knochenmarkes mit vorherrschender atypischer Plasmazell-Population (60–80% der kernhaltigen Elemente) kann die Diagnose einer hyperkalzämischen Krise infolge einer akuten Plasmazell-Leukämie gestellt werden.

Das Serum-Kalzium kann in der Folge durch Rehydrierung, Furosemid, Steroide und Bisphosphonate normalisiert werden (2,34 mMol/L). Der Patient wird ansprechbar, bleibt jedoch verwirrt, desorientiert und agitiert. Das Kreatinin sinkt auf 607  $\mu$ Mol/L. Im weiteren Verlauf kommt es bei schwerer Thrombozyto-

penie unter dem Bild einer intravasalen Gerinnung zu einer diffusen intrapulmonalen Blutung, und der Patient verstirbt 3 Tage nach Spitaleintritt. Eine autopsische Untersuchung wird nicht durchgeführt.

Von einer Plasmazell-Leukämie wird gesprochen, wenn der Anteil der Plasmazellen an den zirkulierenden Zellen mehr als 20% oder die absolute Zahl der Plasmazellen im Blut mehr als 2 G/L beträgt. Die primäre Plasmazell-Leukämie ist definiert als de novo Präsentation der akuten Leukämie ohne vorangegangene Diagnose eines Multiplen Myeloms. Davon abzugrenzen ist die terminale Phase eines Multiplen Myeloms, in welcher abnorme Plasmazellen in 2% der Fälle im peripheren Blut zirkulieren können.

Wie beim Multiplen Myelom sezernieren auch die Plasmazellen der Plasmazell-Leukämie monoklonale Immunglobuline. Am häufigsten sind dies IgG, gefolgt von monoklonalen Leichtketten (Bence Jones). Immunglobuline vom Typ A sind im Gegensatz zum Plasmazytom selten. Nicht-sekretorische Plasmazell-Leukämien kommen nur in etwa 4% aller Fälle vor.

Der Zusammenhang mit der hyperkalzämischen Krise ergibt sich aus der Tatsache, dass Plasmazellen häufig Zytokine (IL-6, u.a.) freisetzen, welche eine Stimulierung der Osteoklasten bewirken und konsekutiv zu einer Hyperkalzämie führen.

## Literatur

- 1 Bain BJ, Leukaemia Diagnosis, A Guide to the FAB Classification, Hrsg. JB Lippincott Company, Philadelphia, Gower Medical Publishing 1990.
- 2 Pellat-Deceunynck C, Barillé S, Jego G, Puthier D, Robillard N, Pineau D, et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia* 1998;12:1977–82.
- 3 García-Sanz R, Orfão A, González M, Tabernero MD, Bladé J, Moro MJ, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999;93:1032–7.
- 4 Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C. Primary plasma cell leukemia and multiple myeloma: one or two diseases according to the methodology. *Blood* 1999;94:3607–9.
- 5 Kawada E, Shinonome S, Saitoh T, Tamura J, Karasawa M, Sawamura M, et al. Primary nonsecretory plasma cell leukemia: a rare variant of multiple myeloma. *Ann Hematol* 1999;78:25–7.