

Nur ein Täter?

Ungewöhnlicher Verlauf einer klassischen Krankheit

Stefanie Meusel, Verena Briner

Departement Medizin, Luzerner Kantonsspital

Summary

Only one culprit?

A 69-year-old female patient who had been in good health until three weeks previously was hospitalised for nighttime palpitations. She also reported sternal and lumbar pain, night sweats, loss of weight and increased fatigue. Before a definite diagnosis could be established, she developed acute renal failure requiring dialysis. Biopsy revealed cast nephropathy. Ultrasonography showed nodular lesions in the liver resembling cancer metastases, but histological tests on a lesion disclosed neoplastic plasma cells. Despite normal clotting (INR) and platelets, severe bleeding occurred at the biopsy site and surgery was required. The disease progressed very rapidly. Atrial fibrillation and flutter and circulatory instability set in despite intensive care, and treatment for myeloma could not be initiated. The patient died on day 18 of the hospital stay and thus 6 weeks after a mountain hiking tour.

Fallbeschreibung

Die notfallmässige Hospitalisation der bisher gesunden 69-jährigen Frau erfolgte aufgrund neu aufgetretener, nächtlicher Palpitationen und bewegungsabhängiger Schmerzen im Bereich des Sternums und der Lendenwirbelsäule. Zunehmende Müdigkeit, Adynamie, Nachtschweiss und ein Gewichtsverlust von etwa 4 kg hätten erst im Anschluss an Wanderungen vor drei Wochen begonnen. Die Medikation bei Eintritt bestand in einem Hormonersatz mit Livial® und bei Bedarf Ibuprofen von max. 800 mg/Tag. In der persönlichen Anamnese ist allein eine Tuberkulose in der Kindheit erwähnenswert.

Tabelle 1. Laborresultate bei Eintritt (Tag 1–3) und zum Zeitpunkt der Leberbiopsie (Tag 13) und 1 Tag postinterventionell.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 13	Tag 14	Normalwerte
Hämoglobin	109	102	91	75	95	115–148 g/L
Leukozyten	5,0	5,8	5,1	11,1	9,5	3,7–5,0 g/L
Thrombozyten	215	214	174	182	118	130–330 g/L
CRP	8		<5	25	36	<5 mg/L
Kalzium	2,6		3,0	2,07	1,87	2,1–2,7 mmol/L
Phosphat			2,26	0,78	1,25	0,9–1,5 mmol/L
Kreatinin	91	139	465	590	385	45–84 µmol/L
BNP	331					<76 ng/L
Albumin	44			36	27	35–52 g/L
INR	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0	1,0
Reptilasezeit				17	23	<20 sec
Anti-Faktor Xa				0,35	0,22	0,35–0,7 U/mL
PFA-ADP				108		69–116 sec
PFA-Epinephrin				217	144	98–167 sec

Bei Spitaleintritt präsentierte sich die Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit leichtgradiger Hepatomegalie. *Laborresultate* (siehe auch Tab. 1 ): Hb 109 g/L, MCV 94 fl, Hämatokrit 0,33, Leukozyten 5,0 g/L mit normaler Verteilung, Plättchen 215 g/L, BSR 21 mm/h, CRP 8 mg/L, INR 1,0, Kalzium 2,6 mmol/L, Kreatinin 91 µmol/L, Troponin <0,01 µg/L. *EKG bei Eintritt*: normokardes Vorhofflattern mit 2:1-Überleitung. *Transthorakale Echokardiographie*: normale Herzhöhlen, hämodynamisch nicht relevanter, zirkulärer Perikarderguss. *Thoraxröntgen*: leichte Kardiomegalie, geringe Pleuraergüsse. Hinweise für die Ätiologie der Kardiopathie fehlten anamnestisch. So wurden beispielsweise pectanginöse Beschwerden, arterielle Hypertonie und regelmässiger Alkoholkonsum verneint. *Abdomensonographie und MRI*: mehrere Herde in der Milz und multiple Rundherde in beiden Leberlappen (Abb. 1 ) , verdächtig auf Metastasen. Eine 2 cm grosse Nierenzyste unklarer Dignität fand sich am Unterpol links. CA-125-Konzentration 90 U/mL (Normalwert <35 U/mL). Beta-2-Mikroglobulin 13,4 mg/L (Normalwert <2,5 mg/L). Die gynäkologische Untersuchung war unauffällig. Röntgenologisch: diffuse osteolytische Skelettmastasen bei negativer *Knochenszintigraphie*. Am dritten Hospitalisationstag entwickelte sich ein akutes Nierenversagen, so dass die Patientin regelmässig dialysiert werden musste. Zu diesem Zeitpunkt bestand eine Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie (Tab. 1). Die Ätiologie der Niereninsuffizienz war nicht eindeutig, weshalb eine Niere biopsiert wurde. Histologisch zeigte sich eine Myelomniere (Cast-Nephropathie) mit teilweise kristallartigem Material in den Tubuli. *Eiweisselectrophoresen* (Abb. 2 ): In der Serumelectrophorese gab es wenig freie leichte Ketten (Typ Lambda). Die IgG-Konzentration betrug noch 3,4 g/L und dürfte eine ungenügende Antikörperantwort und damit eine erhöhte Infektanfälligkeit bedeuten. Im Urin fand sich ein Bence-Jones-Protein von 2,8 g/24 h mit ebenfalls freien leichten Ketten (Typ Lambda). *Knochenmarkbiopsie*: diffuse Infiltrate von monoklonalen plasmoiden Zellen, immunhistochemisch positiv für Lambda-Leichtketten, die 50% der kernhaltigen Population ausmachen. Die Diagnose eines multiplen Myeloms wurde gestellt. Aber der rasch progrediente Verlauf der Krankheit, die Leberlappenherde, und auch der Nierenbefund links unklarer Dignität, passten nicht ganz zur Diagnose eines Myeloms. Ein Zweitumor konnte nicht mit Sicherheit ausge-

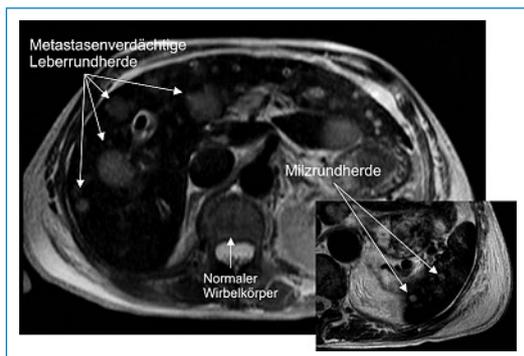


Abbildung 1
MRI des Abdomens: multiple Milz- und Lebermetastasen.

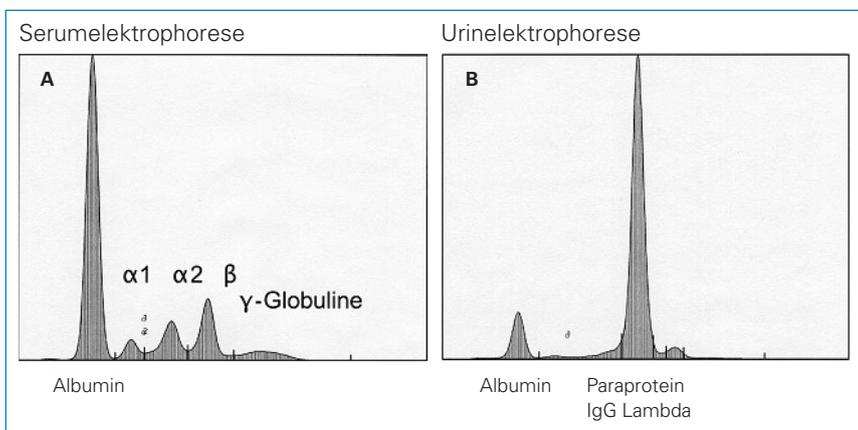


Abbildung 2
Serum- und Urinelektrophorese:
A: Die geringe Paraproteinämie (Gesamteiweiss 62 g/L, Albumin 40,2 g/L, Gammaglobuline 3,4 g/L) könnte leicht verpasst werden. Die Paraproteine sind in der Beta-Fraktion enthalten (total 7,7 g/L).
B: Im Gegensatz dazu deutlich erkennbare Paraproteine von 3,3 g/L im Urin.

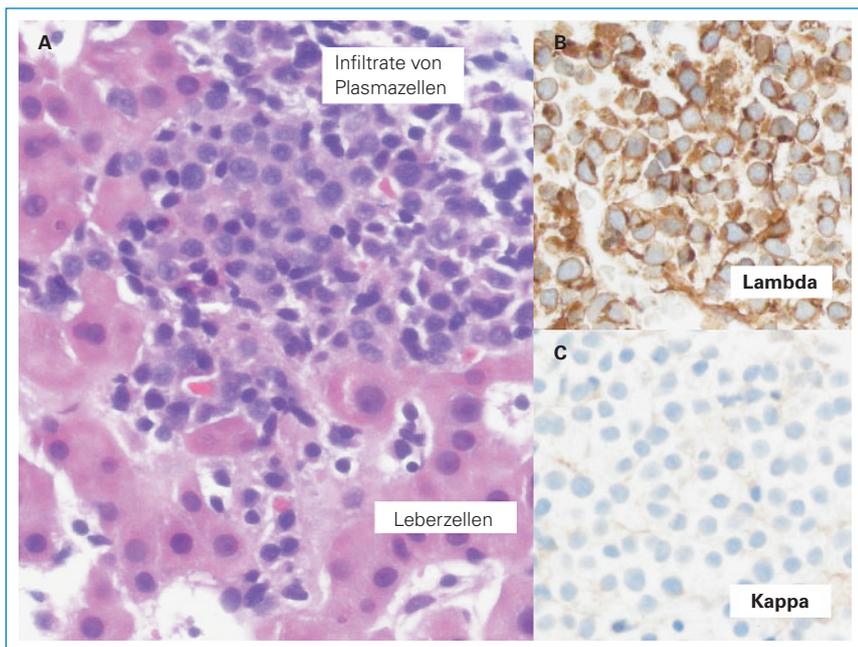


Abbildung 3
Leberhistologie:
A Noduläre Infiltrate von plasmoiden Zellen (HE, 40x).
B Immunhistochemie: Positivität für Leichtketten vom Typ Lambda;
C Kein Nachweis von Leichtketten vom Typ Kappa.

geschlossen werden, und deshalb wurde ein Leberherd punktiert. Mikroskopisch ergaben sich Infiltrate von atypischen Plasmazellen, positiv für die leichten Ketten Lambda, vereinbar mit dem Myelom (Abb. 3). Nach der Leberbiopsie entwickelte sich ein Hämoperitoneum, welches notfallmässig revidiert werden musste. Thrombozytenzahl, INR und von Willebrand-Faktor waren normal zum Zeitpunkt der Biopsie, so dass wir von einer normalen Gerinnung ausgegangen waren. Der weitere Verlauf war geprägt von Vorhofflimmern und -flattern. Angesichts der blanden kardialen Anamnese und des stets dokumentierten Sinusrhythmus sowie der echokardiographisch weitgehend unauffälligen Herzstruktur hatte man keinen indirekten Hinweis für das Vorliegen einer Herzkrankheit, insbesondere einer Amyloidose. Für die Dekompensation nahm man doch einen Zusammenhang mit dem jetzigen Leiden an. Trotz intensivmedizinischer Massnahmen wurde der Kreislauf instabil, und die Blutung rezidierte. Die Plättchenzahl und -funktion wurden untersucht (Tab. 1). Der Platelet-Function-Analyzer-Adenosin-Diphosphat-(PAF-ADP)-Wert war normal, aber der PFA-100-Wert fiel zu diesem Zeitpunkt leicht pathologisch aus. Zu erwähnen ist jedoch, dass der PFA-100-Wert bei erniedrigtem Hämatokrit weniger aussagekräftig ist [1]. Die Urämie bzw. die Hämodialyse mögen zur Blutungsneigung beigetragen haben (obgleich die Dialyse mit regionaler Heparinisierung vorgenommen wurde). Ansonsten fielen die Gerinnungstests normal aus. Der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte sich trotz intensivmedizinischer Massnahmen zusehends. Eine Chemotherapie stand nicht mehr zur Diskussion, und die Patientin verstarb am 18. Hospitalisationstag.

Kommentar

Beim multiplen Myelom ist trotz moderner Diagnostik und Therapie der Verlauf bei 15% der Patienten foudroyant und bereits nach wenigen Monaten letal [2]. Prognostisch ungünstige Faktoren sind zahlreiche lytische Knochenläsionen, Hyperkalzämie und grosser Tumorload. Ebenso weisen Patienten mit Thrombozytopenie, Anämie, Niereninsuffizienz, Hypalbuminämie und einer Bence-Jones-Proteinurie eine kürzere Lebenserwartung auf. Die Stadieneinteilung trägt dieser Beobachtung Rechnung. Nach der Durand-Salmon-Skala erreichte unsere Patientin den höchsten Schweregrad IIIB. Die häufigste Todesursache bei autopsierten Patienten mit multiplen Myelom sind Blutungen (32,7%), Infekte (19,2%) und die Urämie (15,4%) [3]. Obwohl mehr als 60% der Patienten einen extramedullären Befall aufweisen, wird dieser meist unterschätzt. Er ist klinisch asymptomatisch, und auch die Leberdurchsetzung ist meistens diffus und nur selten nodu-

lär [4]. Metastasen eines Zweittumors müssen in der Regel bioptisch ausgeschlossen werden, weil die Prognose in den meisten Fällen vom Karzinom und nicht vom Myelom abhängt. Ob der Verlauf der Krankheit bei unserer Patientin ohne Leberbiopsie und Hämoperitoneum anders gewesen wäre, bleibt spekulativ. Es bestand eine Kardiopathie, deren Ursache trotz negativen Echokardiogramms letztlich eine beginnende Amyloidose mit subsequenter Rhythmusstörung nicht ausschliesst, und ein dialysepflichtiges Nierenversagen.

Die Leichtketten werden glomerulär filtriert und proximal rückresorbiert. Wird die Kapazität überschritten, werden sie im Urin ausgeschieden. Eine Niereninsuffizienz kann Resultat einer Infiltration des Parenchyms durch Myelomzellen, einer direkten paraproteininduzierten Tubulotoxizität, einer Nephrokalzinose oder intratubulärer Präzipitate von monoklonalen Leichtketten, zusammen mit den physiologischerweise vorhandenen Thamm-Horsfall-Mukoproteinen in Form von Zylindern (Cast), sein. Nephrotoxische Medika-

mente und eine Volumendepletion wirken sich oft zusätzlich ungünstig aus. Ablagerungen in der Niere können sich in Form von Amyloid, Kristallen oder leichten Ketten präsentieren [5]. Die Myelomniere ist häufig und kann insbesondere bei Dehydration und rascher Tumorprogression in eine Kristallnephropathie übergehen. Vereinzelt werden reine Kristallnephropathien gefunden. Diese Veränderungen sind mit einer äusserst ungünstigen Prognose verbunden.

Das multiple Myelom hat sich im vorliegenden Fall als rasch progredientes, komplikationenreiches Leiden präsentiert, das sich trotz intensivmedizinischer Massnahmen nicht stabilisieren liess.

Dank

Herrn Dr. W. Arnold danken wir für die sehr informativen Bilder der Biopsien und deren Beurteilung sowie Herrn Prof. W. Wuillemin für die Interpretation der Gerinnungsdaten.

Literatur

- 1 Wuillemin WA, Gasser KM, Zeerleder SS, Lämmle B. Evaluation of a platelet function analyser (PFA-100) in patients with a bleeding tendency. *Swiss Med Wkly.* 2002;132:443–8.
- 2 Kyle RA, Gertz M, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21–33.
- 3 Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412–20.

4 Kapadia SB. Multiple Myeloma: A clinical study of 62 consecutively autopsied case. *Medicine.* 1980;5:380–92.

5 Chemlal K, Couvelard A, Grange MJ, Marmuse JP, Charneau C, Launay O et al. Nodular lesions of the Liver Revealing Multiple Myeloma. *Leuk Lymphoma.* 1999;33(3–4):389–92.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Verena Briner
Chefärztin und Leiterin
Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
verena.briner@ksl.ch