



Leichte Ketten mit schweren Folgen

Eveline Hofmann, Martin Brack, Michele Zoppi, Matthias Weiss

Medizinische Klinik Tiefenau Ziegler, Spital Netz Bern

Fall 1

Bei einem 60-jährigen bis anhin gesunden sportlichen Mann ohne kardiale Risikofaktoren wurde – aufgrund einer über wenige Monate progredienten Leistungstoleranz mit Atemnot – im Sommer 2010 ein 24-Stunden-EKG durchgeführt. Bei dessen Auswertung in unserem Spital fielen jeweils während Phasen starker körperlicher Belastung erhebliche ST-Strecken-Senkungen (Abb. 1 ) auf, worauf der Patient zur weiteren Abklärung aufgeboten wurde.

In der klinischen Untersuchung ergab sich ein unauffälliger kardiopulmonaler Befund. Echokardiographisch zeigte sich jedoch eine ausgeprägte linksventrikulär betonte Hypertrophie mit einem restriktiven Füllungsmuster, zudem erschien das Myokard auffallend dicht (Abb. 2 ). In der bereits vorausgehend durch den Hausarzt veranlassten Blutuntersuchung fiel zudem ein stark erhöhter proBNP-Wert von 1793 ng/l auf. Die restlichen Laborresultate waren bis auf eine leicht erhöhte ALAT und ein tiefnormales Ferritin im Normbereich. Zum Ausschluss einer koronaren Kardiopathie erfolgte eine Koronarangiographie. In dieser konnte lediglich eine leichte Koronaratheromatose ohne signifikante Stenosen dargestellt und daher eine koronare Kardiopathie als Beschwerdeursache mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Da der echokardiographische Befund, insbesondere nach Ausschluss einer langjährigen arteriellen Hypertonie und einer Aortenklappenstenose, am ehesten mit einer Herzamyloidose zu vereinbaren war, erfolgten zur weiteren Diagnostik Biopsien des Rektums, der Subkutis im Bereich der Bauchwand sowie eine Knochenmarkuntersuchung. Sowohl in der Rektum- wie auch der Subkutisbiopsie wurde reichlich Amyloid im bindegewebigen Interstitium nachgewiesen, dessen Immunphänotypisierung für eine AL-Amyloidose Typ Lambda sprach. Das Knochenmarkspirat zeigte eine 10–20%-Infiltration durch Plasmazellen. In der Knochenmarkbiopsie konnte ebenfalls eine leichte diffuse Vermehrung von Plasmazellen, jedoch ohne sichere Leichtketten-Restriktion, nachgewiesen werden. Die zytogenetische Untersuchung des Knochenmarkblutes zeigte eine Hyperdiploidie der Chromosomen 5, 7, 9, 15 sowie 19, und die FISH-Untersuchung (*fluorescence in situ hybridization*) ergab eine Trisomie 3, 7, 9 und 15, gut vereinbar mit einer Plasmazelldyskrasie. In der Serumproteinelektrophorese fand sich bloss eine leichte Irregularität im Gammabereich, hingegen wurden eine deutlich erhöhte Konzentration an Lambda-Leichtketten (312 mg/l; normal bis 26 mg/l)

und ein tiefer Kappa/Lambda-Quotient von 0,02 (normal 0,26–1,65) gemessen. Das Beta-2-Mikroglobulin lag im Normbereich.

Nach Erhalt der bioptisch gesicherten Diagnose einer AL-Amyloidose Typ Lambda erfolgte die Indikationsprüfung einer allogenen Knochenmarktransplantation. Aufgrund des im Vordergrund stehenden fortgeschrittenen Herzbefalls wurde davon abgesehen. Es wurde eine Chemotherapie mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason begonnen und gleichzeitig eine Herztransplantation evaluiert. Im Rahmen dieser Abklärung erfolgten Biopsien der Leber und der Nieren. Diese ergaben histologisch keine Hinweise auf einen Leberbefall, in der Nierenbiopsie hingegen wurde eine diffuse interstitielle Amyloidose mit sowohl fokalen wie auch segmentalen glomerulären Veränderungen nachgewiesen.

Nach insgesamt drei Therapiezyklen mit Bortezomib, Dexamethason und Thalidomid war bereits ein deutlicher Rückgang der freien Lambda-Leichtketten zu verzeichnen, wobei Thalidomid während des dritten Zyklus wegen einer therapierefraktären Obstipation sistiert werden musste. Aufgrund dieses guten Therapieansprechens wurde beschlossen, die Chemotherapie mit Bortezomib und Dexamethason fortzuführen. Eine Hochdosischemotherapie wurde erst für den Fall eines Rezidivs erwogen. Ebenfalls wurde angesichts der im Verlauf gut kompensierten Herzinsuffizienz und des multiplen Organbefalls auf die weitere Evaluation einer Herztransplantation verzichtet.

Sechs Monate nach Diagnosestellung ist der Patient nun kardial kompensiert und gut leistungsfähig, leidet aber noch erheblich an einer Bortezomib- und Thalidomid-bedingten Neuropathie.

Fall 2

Die 82-jährige Frau wurde im Februar 2011 wegen ausgeprägter Anstrengungsatemnot zugewiesen. Gut sechs Monate vorher war die seit Jahren an einer arteriellen Hypertonie leidende und zunehmend herzinsuffiziente Patientin in einem auswärtigen Kardiologiezentrum abgeklärt worden. Die dort durchgeführte Echokardiographie ergab einen hypertrophen linken Ventrikel mit erhaltener systolischer Funktion und Zeichen einer mittelschweren diastolischen Dysfunktion. In der Koronarographie wurde eine relevante Koronaratheromatose ausgeschlossen.

Bei Eintritt war die normotone und normokarde Patientin biventrikulär dekompensiert mit gestauten Hals-

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

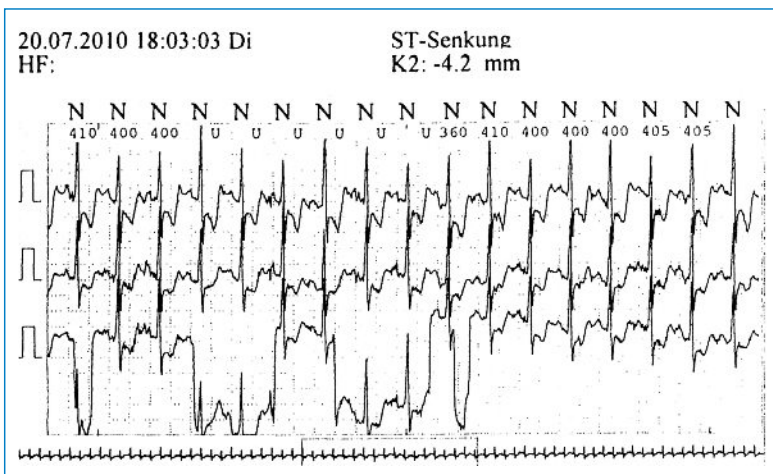


Abbildung 1
Ausgeprägte ST-Streckensenkungen im 24-Stunden-EKG während körperlicher Belastung.

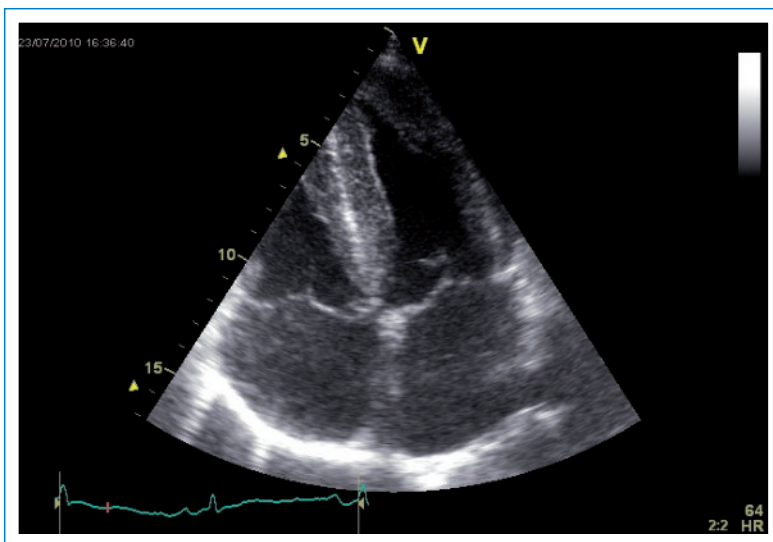




Abbildung 2
Echokardiographisch (4-Kammer-Ansicht) deutliche linksventrikuläre Wandverdickung mit vermehrter Echogenizität.

venen und beidseits grossen Pleuraergüssen. Das EKG ergab einen normokarden Sinusrhythmus mit ausgeprägtem AV-Block I, eine deutliche periphere Niederspannung und QS-Komplexe anteroseptal (Abb. 3 ). Zur *low voltage* kontrastierte die echokardiographisch wiederum eindruckliche, vor allem linksventrikuläre Hypertrophie mit normaler systolischer Pumpfunktion. Neu fanden sich eine mittelschwere pulmonalerterielle Hypertonie und ein diskreter zirkulärer Perikarderguss. Die Befunde liessen zusammen mit einer Niereninsuffizienz (Schätzcarence um 30 ml/min) und einer Proteinurie von 2,6 g/24 Stunden an eine infiltrative Kardiomyopathie im Sinne einer Amyloidose denken. Die Vermutungsdiagnose wurde in der Folge bestätigt: Die Serumproteinelektrophorese ergab eine deutlich erhöhte Konzentration an freien Lambda-Leichtketten (192 mg/l) und einen pathologischen Kappa/Lambda-Quotienten von 0,1. In der Knochenmarkbiopsie fand sich eine bis zu 25%-Infiltration von Plasmazellen mit einer Restriktion für Lambda-Leichtketten, und in der

Rektumschleimhaut zeigte sich eine gefässassoziierte Amyloidose (Abb. 4 ). Es lag also ein Plasmazellmyelom mit Lambda-Leichtkettenproduktion und einer AL-Amyloidose mit klinisch im Vordergrund stehender Herzbeteiligung vor.

Da sich die schwere Herzinsuffizienz trotz Vollantikoagulation und hochdosierter Diuretikabehandlung mit Doppel-nephronblockade und zusätzlicher Gabe von Spironolacton kaum bessern liess, wurde bei der betagten und zunehmend niereninsuffizienten Frau auf eine Chemotherapie verzichtet. Die Patientin kam zwei Wochen nach Eintritt *ad exitum*.

Kommentar

Als Amyloidose wird die Infiltration des extrazellulären Gewebes multipler Organe durch nicht lösliche fibrilläre Proteinbestandteile bezeichnet.

Bei der in unseren Fällen vorliegenden (primären) AL-Amyloidose handelt es sich um eine monoklonale Plasmazellerkrankung, bei welcher das Amyloid aus monoklonalen Leichtketten oder Leichtkettenfragmenten besteht. Typischerweise ist die Knochenmarkinfiltration mit neoplastischen Plasmazellen mit 5–10% eher gering. Bei 10–15% der Patienten liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gleichzeitig ein multiples Myelom und eine AL-Amyloidose vor. Im Verlauf kommt es bei weniger als 1% der Fälle der primär isolierten AL-Amyloidose zu einem Übergang in ein multiples Myelom. Die AL-Amyloidose tritt meist in der 6. Lebensdekade auf und ist mit einer Inzidenz von ungefähr 1/1000 000/Jahr eine seltene Multisystemerkrankung, wobei oft der Befall extrakardialer Organsysteme zur initialen Diagnose führt.

Andere Amyloidosen mit kardialer Beteiligung [1] wie die hereditären Formen (beispielsweise bei Mutationen des Transthyretins oder des Apolipoproteins A1) oder die selten gewordene Amyloidose bei chronisch entzündlichen Erkrankungen oder Neoplasien (Serum-Amyloid-A-Amyloidosen) werden hier nicht besprochen. Bei der senilen systemischen Amyloidose, die vorwiegend ältere Männer betrifft und als typische extrakardiale Manifestation das Karpaltunnelsyndrom aufweist, besteht das Amyloid aus normalem (*wild type*) Transthyretin.

Die kardiale Beteiligung der AL-Amyloidose ist klinisch durch zunehmende Atemnot und oft Zeichen einer Rechtsherzbelastung mit peripheren Ödemen sowie einer Hepatomegalie charakterisiert, wobei die Ödeme auch durch ein nephrotisches Syndrom im Rahmen der renalen Beteiligung und die Lebervergrösserung durch eine hepatische Amyloidablagerung (mit-)bedingt sein können. Als Folge von Amyloidablagerungen in kleinen intramyokardialen Koronargefässen kann es – wie im ersten Fall – zu ischämischen Manifestationen kommen. Epikardiale Koronararterien sind selten betroffen. Auch ist das Auftreten orthostatischer und rhythmogener synkopaler Ereignisse gehäuft, wobei letztere meist Zeichen einer schweren restriktiven Kardiomyopathie und mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet sind.

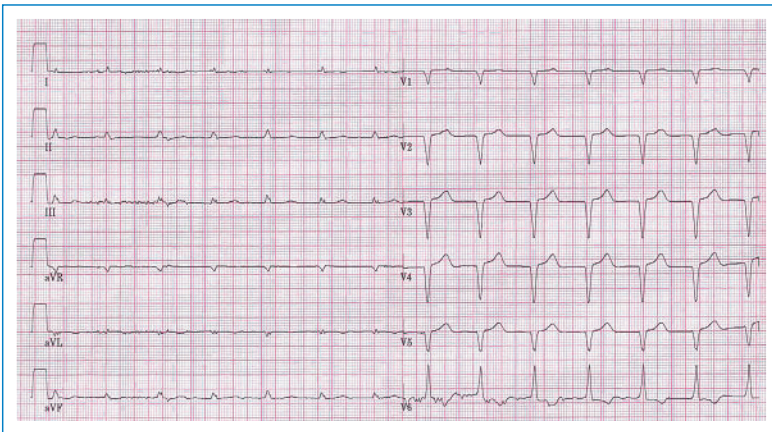


Abbildung 3

EKG von Fall 2 mit Sinusrhythmus und ausgeprägtem AV-Block ersten Grades (mit teilweise AV-Block zweiten Grades Typ Wenckebach, erkennbar in einem hier nicht dargestellten Rhythmusstreifen), peripherer *low voltage*, Steillage und Pseudoinfarktbild über der Vorderwand.

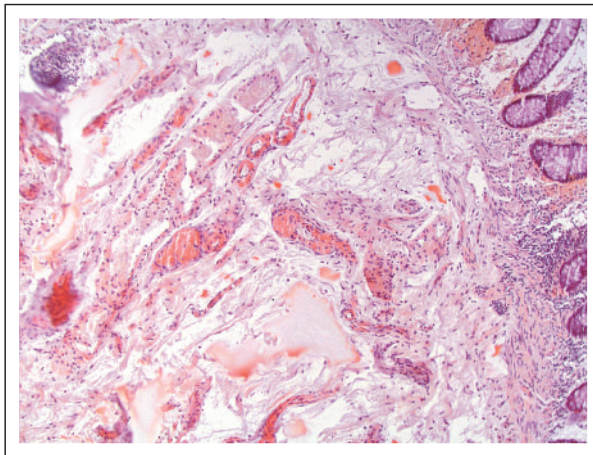


Abbildung 4

Gefäßassoziierte Amyloidose in der Rektumschleimhaut (orangefarbene Darstellung in der Kongorotfärbung, Vergrößerung 1:100). Das histologische Präparat wurde uns freundlicherweise von Dr. med. R. Biral, Pathologie Länggasse Bern, zur Verfügung gestellt.

In der klinischen Untersuchung finden sich neben den Zeichen der meist globalen Herzinsuffizienz oft hypotone Blutdruckwerte als Folge eines verminderten Auswurfvolumens sowie eines Befalls des autonomen Nervensystems. Die häufigsten elektrokardiographischen Veränderungen sind die periphere *low voltage*, Reizleitungsstörungen und Pseudo-Infarkt-Bilder. Im zweiten Fall waren diese typischen Befunde ausnahmslos vorhanden. Echokardiographisch imponiert als erste strukturelle Veränderung die linksventrikuläre Pseudohypertrophie (es besteht keine echte Muskelzunahme) mit Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung. Die Kombination von ventrikulärer Wandverdickung mit einer peripheren Niederspannung im EKG ist sehr typisch für die Herzamyloidose [2]. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zunehmend zu einer restriktiven Funktionsstörung beider Ventrikel mit Dilatation der Vorhöfe. Die systolische Herzfunktion bleibt lange erhalten. Weiter werden nicht selten ein Perikarderguss, verdickte Herzklappen und eine Infil-

tration des Vorhofseptums beobachtet. Die früher oft erwähnte vermehrte Echogenizität des Myokards, im englischen Sprachraum auch als *sparkling* bezeichnet, fällt nur bei der Standardechokardiographie auf und ist weder sensitiv noch besonders spezifisch. Bekannt ist zudem das gehäufte Vorliegen intrakavitärer Thromben. Die definitive Diagnose einer kardialen Amyloidose wird histologisch gestellt. Dies kann entweder durch subendokardiale Biopsien oder, wie in unseren Fällen, durch eine Biopsie eines anderen Gewebes und gleichzeitigem Vorhandensein der vorgängig beschriebenen kardialen Befunde erfolgen. Bevorzugte Gewebestnahmestellen mit einer hohen Sensitivität sind die abdominale Fettschürze, das Rektum sowie die Nieren. Das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie im Serum und/oder Urin ist hochverdächtig, aber nicht beweisend für eine AL-Amyloidose. Von zentraler Bedeutung für die Diagnose sind die erhöhten Lambda- oder Kappa-Leichtketten im Serum [3] und die Knochenmarkuntersuchung, die leichten Ketten können zudem zur Verlaufsbeobachtung dienen. Die Magnetresonanztomographie zeigt typischerweise eine späte subendokardiale Gadoliniumanreicherung, verbunden mit einer abnormen Kinetik im Myokard und Blut. Allerdings ist zu bedenken, dass Gadolinium bei Patienten mit einer relevanten Niereninsuffizienz mit dem Risiko einer nephrogenen systemischen Sklerose vergesellschaftet ist. Die Koronarangiographie fällt bei der kardialen Amyloidose meist normal aus. Die kardialen Biomarker Troponin und vor allem die natriuretischen Peptide sind hingegen oft erhöht. Letztere eignen sich auch als Verlaufsparemeter. Die Troponinerhöhung entsteht durch den Myozytenuntergang aufgrund der Amyloidablagerungen sowie myokardialer Ischämien, und die BNP-beziehungsweise proBNP-Erhöpfung durch den erhöhten kardialen Füllungsdruck sowie vermutlich auch durch regionalen Wandstress im Rahmen der Myozytendeformation.

Die symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen bei anderen Kardiopathien, allerdings müssen Nachlastsenker wie ACE-Hemmer, Sartane und Reninantagonisten wegen der oft koexistierenden autonomen Neuropathie mit relevanter Hypotonieneigung besonders vorsichtig eingesetzt werden. Digitalis ist wegen der im Vordergrund stehenden diastolischen Funktionsstörung nicht sinnvoll. Betablocker verbieten sich bei Überleitungsstörungen. Die kardiale Amyloidose geht mit einer erhöhten Inzidenz intrakavitärer Thromben einher. Risikofaktoren dafür stellen nicht nur das Vorhofflimmern, sondern auch die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion mit Vorhofdilatation dar. Die Indikation zur oralen Antikoagulation muss allerdings streng gestellt werden, da aufgrund des vaskulären und intestinalen Befalls mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen ist.

Prinzipiell entspricht die Behandlung der AL-Amyloidose derjenigen des multiplen Myeloms [4, 5]. Die bis vor kurzem übliche Behandlung der AL-Amyloidose von Patienten, bei welchen keine Stammzelltransplantation angestrebt wird, bestand aus der Kombination von Melphalan und Prednison. Dieses Therapieregime

führt jedoch oft zu keiner befriedigenden Krankheitsremission. Therapieschemata mit Bortezomib und Thalidomid scheinen zu einem rascheren Ansprechen zu führen, messbar am Abfall der freien Leichtketten im Serum. Die Therapie mit Thalidomid wird jedoch aufgrund vermehrter Nebenwirkungen (Obstipation, Neuropathie) häufig schlecht ertragen. Die Toleranz kann durch die gleichzeitige Gabe von Dexamethason aber deutlich verbessert werden.

Für Patienten, bei welchen keine Stammzelltransplantation durchführbar ist, ist die kumulative Myelotoxizität von Melphalan mit Ausdünnung des Stammzellpools problematisch. So werden meist nur partielle Remissionen erreicht. Erst die myeloablative Chemotherapie und die anschliessende autologe (oder in seltenen Fällen allogene) Stammzelltransplantation führen gelegentlich zu guten Resultaten mit längerdauernden Remissionen. So wird bei Patienten ohne kardiale Beteiligung wenn möglich eine hochdosierte myeloablative Chemotherapie mit anschliessender autologer Stammzelltransplantation angestrebt.

Da die meisten Patienten mit einer AL-Amyloidose auch eine erhebliche Beteiligung anderer Organsysteme als das Herz aufweisen, muss meist von einer Herztransplantation abgesehen werden. Eine isolierte kardiale Beteiligung bei der primären Amyloidose liegt nur gerade in etwa 4% der Fälle vor. Zudem gilt als Voraussetzung für eine Herztransplantation auch die Durch-

führbarkeit einer anschliessenden autologen Stammzelltransplantation.

Die Prognose der AL-Amyloidose ist insgesamt ungünstig. Als Marker für einen schlechten Verlauf gelten besonders eine dominierende kardiale Organmanifestation, ein Plasmazellanteil von $\geq 10\%$ im Knochenmark und hohe Beta-2-Mikroglobulinspiegel im Serum. Des Weiteren ist eine deutliche Erhöhung der kardialen Biomarker (natriuretische Peptide und Troponin) mit einer kurzen Überlebenszeit assoziiert.

Korrespondenz:

Dr. med. Matthias Weiss
 Innere Medizin, Spital Ziegler
 Spital Netz Bern
 Morillonstr. 75
 CH-3001 Bern
matthias.weiss@spitalnetzbern.ch

Literatur

- 1 Halwani O, Delgado DH. Cardiac amyloidosis: an approach to diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(7):1007–13.
- 2 Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease. *Progr Cardiovasc Dis.* 2010;52:347–61.
- 3 International Myeloma Working Group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia.* 2009;23(2):215–24.
- 4 Nooka A, Gleason C, Lonial S. Improving induction therapy in multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2010;5(3):119–28.
- 5 Comenzo RL. How I treat amyloidosis. *Blood.* 2009;114(15):3147–57.