

Eine schwierige Differenzialdiagnose

Die Hepatitis beim Morbus Crohn

Zita Schöpf^a, Urs A. Marbet^a, Ewerton Marques Maggio^b, Ulf Petrausch^c, Panagiotis Samaras^c, Urs Schanz^d, Bernhard Gerber^d, Kornelius Arn^e, Harald Jung^f, Beat Müllhaupt^g

^a Medizinische Klinik, Kantonsspital Uri, Altdorf; ^b Institut für klinische Pathologie, UniversitätsSpital, Zürich; ^c Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital, Zürich;

^d Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital, Zürich; ^e Hämatologie, Kantonsspital, Luzern; ^f Sanacare Gruppenpraxis, Schwyz;

^g Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital, Zürich

Fallbericht

Anamnese

Beim heute 41-jährigen Patienten wurde 1993 ein M. Crohn mit Befall des terminalen Ileums sowie rezidivierenden Perianalabszessen mit Fistelung diagnostiziert. Ab 1999 wurden intermittierend leichte Schübe mit Prednisolon behandelt, zeitweise zusätzlich mit Ciprofloxacin und Ornidazol. 2001 kam es zu einem schweren Schub mit Ileitis terminalis, einer mehrkammerigen Abszedierung im rechten Unterbauch und 12 kg Gewichtsverlust. Zusätzlich zur Antibiose wurden eine immunmodulierende Therapie mit Azathioprin eingeleitet und eine Therapie mit dem anti-TNF- α -Antikörper Infliximab, mit insgesamt drei Dosen zu je 5 mg/kg Körpergewicht, durchgeführt. Danach lang anhaltende Remission. 2002 Umstellung der Therapie von Azathioprin auf Mercaptopurin wegen Transaminasen-Erhöhung. 2006 Stoppen von Mercaptopurin bei anhaltender Remission. 2009 erneute Gabe von Mercaptopurin wegen eines Rezidivs. 2011 definitives Absetzen bei endoskopischem Nachweis eines «Mucosal Healing» mit normalem Calprotectin im Stuhl. Aktuell Langzeitremission ohne Therapie.

Die jetzige Erkrankung begann im Juli 2014 mit einem respiratorischen Infekt, der mit Azithromycin behandelt wurde. Kurz danach Wechsel auf Amoxicillin/Clavulansäure wegen der Diagnose eines Erysipels am Unterschenkel. Bei Therapieende fiel erstmals eine Transaminasen-Erhöhung (ALAT 112 U/l, ASAT 67 U/l) sowie ein Abfall der Thrombozyten von 103 auf 63 G/l auf. Während der folgenden drei Wochen weiterer Anstieg der Leberwerte (maximal bis ALAT 1173 U/L, ASAT 401 U/l, GGT 201 U/l, alkalische Phosphatase 503 U/l, LDH 1738) bei erhaltener Syntheseleistung (Quick 99%, INR 0,99, Albumin 45 g/l) und Thrombozyten um 20 G/l. Der fieberfreie Patient verspürte eine gewisse Inappetenz und vermehrtes Schwitzen und nahm 7 kg ab bei ordentlichem Allgemeinzustand.

Diagnostik

Ausgedehnte *serologische Abklärungen* mit Nachweis einer chronischen Hepatitis B (positives HBsAg, HBV viral load 22 IU/ml, anti-HBc positiv, IgM negativ,

HBeAg negativ, anti-HBe positiv). Serologisch kein Hinweis für HIV, CMV, Hepatitis A, C, D und E. Status nach EBV-Infekt. Keine Autoantikörper.

Abdomensonographie mit Splenomegalie (15×5,3 cm). *Knochenmarkszytologie* hyperzellulär mit gesteigerter Megakaryopoese (Verdacht auf immunologisch bedingte Verbrauchs-Thrombozytopenie). *Knochenmarksbiopsie* ohne myelodysplastische Veränderungen, Blasteninfiltrate oder Produktionsstörung der Megakaryopoese. Keine Hinweise auf das Vorliegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms. Zu einer Immunphänotypisierung und genetischen Analytik reichte das Material nicht.

Transjugulär durchgeführte Leberbiopsie mit regelhaftem Leberparenchym ohne Fibrose mit atypischer monoklonaler intrasinusoidaler T-Lymphozytose mit partiellem CD5-Antigenverlust und einem gamma/delta-Phänotyp und monoklonaler T-Zell-Rezeptor- γ -Rearrangierung, entsprechend einem hepatosplenischen T-Zell-Lymphom (HSTCL) (Abb. 1).

Weiterer Verlauf

Verlegung des Patienten an das UniversitätsSpital Zürich mit der Verdachtsdiagnose einer lymphoproliferativen Erkrankung. In der nochmaligen Knochenmarkspunktion, die speziell zur Gewinnung von Material zur Immunphänotypisierung und genetischen Analyse wiederholt wurde, konnte nun immunphänotypisch und immunhistochemisch eine 10–20%ige Infiltration durch ein T-Zell-Lymphom bewiesen werden. Mittels PCR gelang der Nachweis einer monoklonalen T-Zell-Rezeptor- γ -Rearrangierung, womit die Diagnose des HSTCL gefestigt wurde. Das PET-CT zeigte ein metabo-

Abkürzungen

CD	Cluster of differentiation
CMV	Cytomegalie-Virus
EBV	Epstein-Barr-Virus
FDG	¹⁸ F-Fluorodesoxyglukose, am häufigsten benutzte radioaktiv markierte Substanz im PET-CT
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSTCL	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET-CT	Kombination aus Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
ZNS	Zentralnervensystem

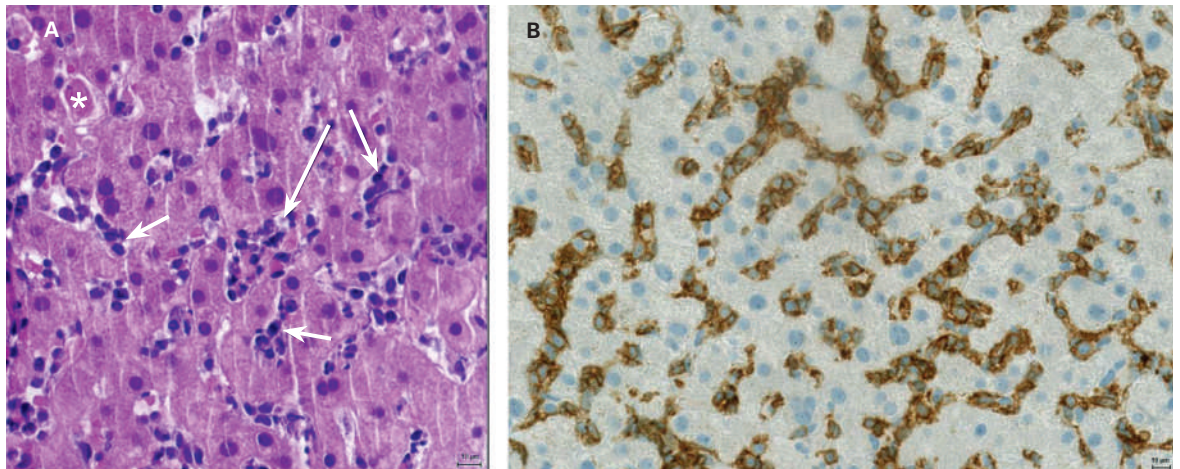


Abbildung 1: Hämatoxylin-Eosin: transjuguläre Leberbiopsie mit auffälliger sinusoidal atypischer Lymphozytose (A, Pfeile). Immunhistochemie für CD3 (DAB) weist die atypische T-Lymphozytose auf (B).

lich aktives Leber- und Milzparenchym, aber nur eine leicht vermehrte FDG-Aktivität im Knochenmark. Der Patient wurde im interdisziplinären hämato-onkologischen Tumorboard besprochen. Es wurde eine Induktion mittels Polychemotherapie und, nach Erreichen einer kompletten Remission, eine Konsolidation mittels allogener Blutstammzelltransplantation geplant. Danach Therapie gemäss dem CHOEP-Schema (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Etoposid/Prednison) mit prophylaktischer Gabe von Tenofovir wegen des Hepatitis-B-Infektes. Nach 7 Zyklen der Induktionstherapie komplettes Ansprechen. Zur Konsolidierung ist nun die allogene Blutstammzelltransplantation mit der HLA-identischen Schwester als Spenderin geplant.

Abschliessende Diagnose

- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom Stadium IV
- Wenig replizierende Hepatitis B
- Morbus Crohn, Erstdiagnose 1993 mit passagerer Therapie mit Infliximab 2001 und intermittierender Therapie mit Mercaptopurin 2002–2011

Diskussion

Die rasch steigenden Transaminasenwerte liessen beim Patienten mit Morbus Crohn differentialdiagnostisch in erster Linie an eine medikamentöse oder virale, eventuell autoimmune Ätiologie denken. Der Transaminasenanstieg erfolgte allzu rasch auf den Einsatz von Amoxicillin/Clavulansäure und Azithromycin, so dass diese als Auslöser unwahrscheinlich erschienen. Meist steigen die Leberwerte nicht vor drei Wochen an, eine Hepatitis nach wenigen Tagen wurde lediglich in Einzelfällen beschrieben [1]. Andere Medikamente oder Naturprodukte wurden vom Patienten verneint. Die

Virensuche zeigte eine Hepatitis-B-Infektion, allerdings mit sehr tiefer Viren-Replikation. Eine Hepatitis-D-Superinfektion, die eine B-Viren-Replikation hätte unterdrücken können, wurde ausgeschlossen. Störend war zudem die ausgeprägte Thrombozytopenie, deren Ausmass dasjenige einer Zirrhose mit Splenomegalie überstieg. Dies liess früh an eine hämato-onkologische Erkrankung denken. Das Resultat der initialen Knochenmarksaspiration und -biopsie hätte zu einer immunologisch bedingten Verbrauchsthrombozytopenie gepasst. Schlussendlich brachte die Leberbiopsie die Klärung. Aufgrund der anhaltenden Thrombozytopenie wurde diese transjugulär durchgeführt. Das weitgehend intakte Leberparenchym und die ausgeprägte intrasinusoidale Lymphozytose sprachen gegen eine virale Hepatitis und für eine lymphoproliferative Erkrankung, welche im Knochenmark zytogenetisch bestätigt und als hepatosplenisches T-Zell-Lymphom klassifiziert wurde.

Bei Patienten, welche mit Thiopurinen und anti-TNF α -Antikörpern behandelt werden, ist eine diskrete Zunahme von Non-Hodgkin-Lymphomen meist vom B-Zell-Typ bekannt [2, 3]. Andererseits sind Lymphome bei Patienten mit einem Morbus Crohn als solchem ebenfalls gehäuft, so dass immer wieder kontrovers diskutiert wird, ob die entzündliche Grundkrankheit oder die Therapie für diese Häufung verantwortlich ist. Während lymphoproliferative Erkrankungen generell in den letzten Jahrzehnten zugenommen haben, scheint dies für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen trotz der Zunahme von immunmodulierenden Therapien nicht der Fall zu sein. Lymphome können jedoch durch eine immunsuppressive Therapie gefördert werden. Geschätzt wird eine Erhöhung des relativen Risikos um den Faktor 3 bis 5. Klassi-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Urs Marbet
Facharzt für Innere Medizin
Facharzt
für Gastroenterologie
Chefarzt medizinische Klinik
Kantonsspital Uri
Spitalstr. 1
CH-6460 Altdorf
urs.marbet[at]ksuri.ch

schersweise sind dies B-Zell-Lymphome, die meist extranodal im ZNS oder Magen-Darm-Trakt auftreten. Hierbei wird neben anderen Viren vor allem dem EBV eine pathogenetische Rolle zugeschrieben.

Das hepatosplenische T-Zell-Lymphom ist eine extrem seltene und oft fatal verlaufende Form des extranodalen Non-Hodgkin-Lymphoms [2–4]. Weltweit wurden bisher circa 200 Fälle beschrieben, weniger als 40 davon bei Patienten mit gleichzeitiger chronisch entzündlicher Darmerkrankung [3]. Alle diese Patienten hatten über Jahre hinweg eine Therapie mit Thiopurinen und 50% von ihnen zusätzlich einen TNF α -Blocker und nicht selten auch Steroide. Möglicherweise fördern die Thiopurine die klonale Expansion von Zellen mit ge-

schädigten Reparaturgenen («mismatch-repair-[MMR]-defective myeloid cells»). Die Rolle der anti-TNF α -Antikörper ist dabei unklar. Es wurde erst ein Patient mit einer rheumatoiden Arthritis beschrieben, der den anti-TNF α -Antikörper als Monotherapie erhalten hatte und an einem HSTCL erkrankte. Patienten mit HSTCL sind zu über 90% männlich im Alter unter 35 Jahren, mehrheitlich sogar Kinder. Diese gefährliche Komplikation ist allerdings extrem selten. In einer aktuellen Zusammenstellung [3] wurde die Inzidenz auf 0,06 Erkrankungen auf 1000 Thiopurin-exponierte Patientenjahre geschätzt. Die Seltenheit der Erkrankung verunmöglicht es, mit epidemiologischen Daten alleine einen kausalen Zusammenhang zur Therapie nachzuweisen. Unser Patient wurde nur kurzfristig mit einem anti-TNF α -Antikörper therapiert, erhielt aber über längere Zeit Thiopurin in wechselnder Dosis bei einem schwer verlaufenden Morbus Crohn.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 <http://livertox.nih.gov/>
- 2 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohns disease (seminar). *Lancet*. 2012;380:1590–1605.
- 3 Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop. *J Crohns Colitis*. 2014;8:31–44.
- 4 Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:36–41.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Bei plötzlich steigenden Leberwerten gilt es, nicht nur an medikamentöse, virale und autoimmune Auslöser, sondern auch an extrahepatische Ursachen zu denken. Eine frühzeitige Leberbiopsie, allenfalls transjugulär bei gestörter Blutgerinnung, kann helfen, rechtzeitig die diagnostischen Weichen zu stellen.

Das hier beschriebene hepatosplenische T-Zell-Lymphom ist eine extrem seltene, aber sehr aggressive Form der Non-Hodgkin-Lymphome. Der Zusammenhang mit der durchgeführten immunsuppressiven Therapie ist nicht gesichert. Dennoch gilt, wie immer in der Medizin, dass der Einsatz von Medikamenten, hier Thiopurine zusätzlich zu anti-TNF α -Antikörpern, mit Vorsicht und nur bei guter Indikation erfolgen sollte.