

83-jähriger Patient mit Hautausschlag im Gesicht

Eine verwirrende Hyperproteinämie

Tim Beltraminelli^{a,b}, Giulia Casutt^{a,b}, Lorenzo Alberio^c, Gérard Waeber^d, Claudio Sartori^d^a Ecole de médecine, Faculté de biologie et médecine, Université de Lausanne^b Les deux auteurs ont contribué de manière égale^c Service et Laboratoire central d'Hématologie, CHUV, Lausanne^d Service de Médecine Interne, CHUV, Lausanne

Ein 83-jähriger Patient mit bekannter koronarer und hypertensiver Herzkrankheit beobachtet seit einem Monat eine Asthenie, einen Gewichtsverlust, Nachtschweiss, Gleichgewichtsstörungen und Dyspnoe. Er konsultiert seinen Hausarzt wegen eines Hautausschlags im Gesicht und erhält eine empirische Therapie mit Fusidinsäure, Amoxicillin und Clavulansäure. Zwei Tage nach Therapiebeginn muss er wegen eines Verwirrheitszustands hospitalisiert werden.

Die Anamnese kann bei Eintritt infolge des Verwirrheitszustands nicht erhoben werden. Bei der klinischen Untersuchung wirkt der Patient dehydriert mit einem arteriellen Blutdruck von 140/80 mm Hg, einer Herzfrequenz von 112/min, einer Temperatur von 36,4°C und einer Sauerstoffsättigung von 94% in Umgebungsluft. Auf dem rechten Nasenflügel fällt ein vesikulo-papulöser Ausschlag mit Läsionen unterschiedlichen Alters auf. Der neurologische Status ist bis auf den agitierten Verwirrheitszustand unauffällig. Bei der Herzauskultation werden ein systolisches $\frac{3}{6}$ -Ausströmgeräusch und ein $\frac{2}{6}$ -Diastolikum gefunden. Beide Geräusche sind vorbestehend. In den Inguinae und am Hals werden beidseits kleine, nicht schmerzhafte Lymphknoten palpiert. Die übrige klinische Untersuchung steuert keine weiteren Erkenntnisse bei.

Bei den Laboruntersuchungen resultieren ein Hämoglobin von 124 g/l (MCV 86 fl, MCHC 330 g/l) und Leukozyten von 6,8 G/l (davon 3,9 G/l Lymphozyten bei einem Normbereich von 1,5–4,0). Im Serum werden ein Natrium von 136 mmol/l, Kalium von 3,8 mmol/l, Kreatinin von 120 µmol/l, korrigiertes Kalzium von 2,62 mmol/l, Albumin von 24 g/l und Proteine von 132 g/l gemessen.

Eine Proteinelektrophorese ist zwar hilfreich zur Erfassung eines Myeloms, erlaubt aber nicht die Quantifizierung und Identifikation der Paraproteine. Der Nachweis einer eventuellen monoklonalen Gammopathie erfordert eine zusätzliche Immunfixation (Methode der Wahl, weil am sensibelsten) oder eine Immunsubstraktion [1, 2]. Die Suche nach freien Leichtketten im Serum und die Bestimmung des Kappa/Lambda-Verhältnisses hätten bei dieser Ausgangslage ebenfalls in Betracht gezogen werden können [3]. Der Nachweis von freien Leichtketten ersetzt den weniger zuverlässigen Nachweis der Bence-Jones-Proteine im Urin. Ausserdem erlaubt die repetitive Messung der freien Leichtketten eine engmaschige Verlaufsbeurteilung nach Chemotherapie, weil die freien Leichtketten eine sehr kurze Halbwertszeit haben. Einschränkend muss beachtet werden, dass bei einer Niereninsuffizienz die freien Ketten kumulieren und das κ/λ -Verhältnis verfälscht wird [3]. Eine Knochenmarkbiopsie ist zwar notwendig, um eine Myelomdiagnose zu bestätigen, wäre in diesem Stadium der Abklärung aber verfrüht. Ein Hyperviskositätssyndrom ist eine mögliche Komplikation diverser Krankheiten, z.B. Polyglobulien, multiples Myelom, gewisse Leukämien oder Morbus Waldenström. Zur Bestimmung der Blutviskosität wird mit einem Viskosimeter die Auslaufzeit des Serums im Vergleich zu Wasser gemessen. Die Messung liefert keine Informationen zur Ursache der Hyperproteinämie. Bei unserem Patienten resultierte eine Blutviskosität von 2,25 mPas (milliPascal Sekunden) bei einem Normbereich von 1,08–1,51. Aufgrund der nachgewiesenen Hyperviskosität wurden eine Immunfixation und eine Serumprotein-Elektrophorese veranlasst.

1) Welche Zusatzuntersuchung scheint Ihnen zu diesem Zeitpunkt am meisten indiziert?

- a) Proteinelektrophorese
- b) Protein-Immunsubstraktion
- c) Protein-Immunfixation
- d) Messung der Blutviskosität
- e) Knochenmarkpunktion

Das Vorliegen einer Hyperproteinämie, einer Hyperkalzämie und einer Anämie bei einem älteren Patienten lässt in erster Linie an ein multiples Myelom denken.

2) Welche Behandlung der Hyperviskosität ist bei diesem Patienten in Anbetracht des klinischen Bilds optimal?

- a) Plasmapherese
- b) Chemotherapie
- c) Rehydrierung
- d) Steroidstoss
- e) Aderlass

Eine Plasmapherese ist indiziert im Falle einer bedrohlichen Hyperviskosität mit Angina pectoris, Lungenödem, akuter Niereninsuffizienz, neurologischen Aus-

fällen oder Visusstörungen [4]. Die Chemotherapie ist bei der Behandlung des Hyperviskositätssyndroms per se ineffizient, kann aber unerlässlich sein, wenn eine konkomitierende hämatologische Neoplasie vorliegt. Aderlässe sind die Behandlung der Wahl von symptomatischen Polyglobulien, was aber bei diesem Patienten nicht der Fall ist. Steroide haben keinen Stellenwert bei der Behandlung des Hyperviskositätssyndroms, auch nicht im Falle einer poly- oder monoklonalen Gammopathie entzündlicher Ursache. Eine gute Hydratation ist die Therapie der Wahl, wenn der klinische Verlauf stabil ist. Unser 83-jähriger Patient hat auf die Hydratation gut angesprochen mit einer klinischen und neurologischen Erholung und einer Normalisierung der Nierenfunktion.

Unterdessen sind die Resultate der Elektrophorese und der Immunfixation eingetroffen: Gammaglobuline 67 g/l (Norm 7–14,5), IgM 5,14 g/l (Norm 0,34–2,41), IgA 1,12 g/l (Norm 0,71–5,07), IgG-κ 52,88 g/l (Norm 5,7–12,5), IgG-λ 21,51 g/l (Norm 3,06–7,0), κ/λ-Verhältnis 2,46 (Norm 0,7–3,0). Diese Befunde sind vereinbar mit einer polyklonalen Hypergammaglobulinämie.

3) Was ist allgemein die häufigste Ursache einer polyklonalen Gammopathie?

- a) Chronische Lebererkrankungen
- b) Maligne oder benigne Hämatopathien
- c) Maligne, nicht hämatologische Tumoren
- d) Kollagenosen
- e) Schwere Infektionen

Polyklonalen Gammopathien sind die Folge einer chronischen Stimulation des Immunsystems sehr unterschiedlicher Ursache. Dispenzieri et al. nennen als häufigste Ursache eine Lebererkrankung, gefolgt in absteigender Häufigkeit von Kollagenosen, malignen Hämatopathien, soliden Tumoren und schliesslich Infektionen [5]. Tabelle 1 fasst die Beobachtungen dieser Autoren zusammen. Obwohl Hepatopathien die häufigste Ursache von polyklonalen Gammopathien sind, ist der pathophysiologische Mechanismus der B-Zell-Stimulation aufgrund einer Leberpathologie unklar.

Unser Patient hatte normale Transaminasen und LDH-Spiegel, und er wies auch keine artikulären, okulären oder kutanen Symptome auf, die auf eine Kollagenose hingewiesen hätten. Die antinukleären Antikörper waren negativ und der Blutabstrich normal. Das Thorax-Röntgenbild und das thorako-abdominale CT zeigten ein diffuses alveolo-interstitielles Infiltrat und vergrösserte Lymphknoten thorakal und abdominal beidseits, aber keine Orangomegalie und keine tumorverdächtige Läsion. Bei der Bronchoskopie inklusive broncho-alveolärer Lavage (BAL) und Biopsie

Tabelle 1: Hauptsächliche Ursachen der polyklonalen Gammopathien.

Hepatopathien

Hepatitis (autoimmun, viral, toxisch), Zirrhosen, sklerosierende Cholangitis, Hämochromatose

Kollagenosen

Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, CREST-Syndrom

Hämatologische Erkrankungen

Benignes lymphoproliferatives Syndrom, Lymphom, Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, idiopathische thrombozytopenische Purpura

Nicht hämatologische Neoplasien

Karzinome (hepatozellulär, Ovar, Lungenkarzinom, Pankreas)

Infektionen

Endokarditis, Abszess, Mukoviszidose, zahlreiche Viren inklusive HIV und Bakterien

der thorakalen Lymphknoten wurde eine ausgeprägte alveoläre Lymphozytose festgestellt, aber ohne Keimnachweis. Eine Echokardiographie zeigte einen normal dimensionierten linken Ventrikel mit einer geschätzten Auswurffraktion von 63%, eine Aorteninsuffizienz und eine Mitralinsuffizienz ohne Endokarditis-Zeichen. Ausserdem wurde eine schwere pulmonale Hypertonie mit einem geschätzten rechtsventrikulären Gradienten von 66 mm Hg beschrieben. Die Blutkulturen blieben steril. Nachdem eine Hepatopathie, eine Kollagenose und ein maligner Prozess ausgeschlossen waren, gingen wir zu diesem Zeitpunkt von einer infektiösen Ursache der polyklonalen Hypergammaglobulinämie aus.

4) Welche der folgenden Infektionen ist die wahrscheinlichste Ursache der Hypergammaglobulinämie bei diesem Patienten?

- a) CMV
- b) Tuberkulose
- c) HIV
- d) Zytoplasma
- e) Toxoplasmose

Alle diese Infektionskrankheiten können eine polyklonale Hypergammaglobulinämie mit systemischen Symptomen verursachen. Wir suchten Antikörper gegen Hepatitis B- und C-Virus, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-Virus, Röteln, Borrelien, Leishmanien, Toxoplasma und Histoplasma: Alle diese Serologien sind negativ ausgefallen, ebenso der ELISpot für Tuberkulose. Die broncho-alveoläre Lavage hat keine Hinweise für Pneumozystis-Zysten ergeben, und die Urin-PCR auf Chlamydien und Gonokokken waren negativ. Im Gegensatz dazu waren die IgG und IgM für Varicella-Zoster und der HIV-Test positiv. Die Viruslast betrug $8,7 \times 10^4$ Kopien/ml und die CD4-Zellzahl $444/\text{mm}^3$. Daraus ergab sich die Diagnose

einer HIV-Infektion im Stadium CDC B2. Die Kontamination konnte bei der Wiederaufnahme der Anamnese auf einen ungeschützten homosexuellen Geschlechtsverkehr zurückgeführt werden.

Die HIV-Infektion ist häufig assoziiert mit einer polyklonalen Gammopathie, deren Pathophysiologie komplex und teilweise auch noch unklar ist [6–8]. Der Spiegel der Gammaglobuline korreliert im Allgemeinen gut mit dem Verlauf der Adenopathien. Die Dysphonie und Dysphagie konnten retrospektiv mit einem oropharyngealen Soor (*Candida glabrata*), der Hautauschlag mit einem Herpes Zoster des 5. Hirnnervs erklärt werden.

Nach Ausschluss von rezidivierenden Lungenembolien durfte auch das letzte Element, die anlässlich der Echokardiographie gefundene schwere pulmonal-arterielle Hypertonie, dem HIV-Infekt zugeordnet werden [9]. Unmittelbar nach der Diagnosestellung wurde eine Tripletherapie mit Emtricitabin, Tenofovir und Raltegravir eingeleitet, worauf sich der Allgemeinzustand des Patienten rasch besserte. Dank der HAART (*highly active anti-retroviral therapy*) haben HIV-Patienten heutzutage eine nahezu normale Lebenserwartung. Als Folge der verbesserten Langzeitprognose sind wir aber vermehrt mit neuen HIV-assoziierten Langzeitkomplikationen (insbesondere Neoplasien) konfrontiert.

Bei diesem Patienten sind auch nach Vorliegen aller definitiver Untersuchungsbefunde noch einige Fragen offen geblieben: Effektiv zeigte die Biopsie der thorakalen Lymphknoten eine monoklonale Proliferation von B-Lymphozyten CD23+ (ohne offensichtliche Co-Expression von CD5), während die Zytologie der bronchoalveolären Lavage eine starke Kontamination mit monoklonalen B-Lymphozyten CD5+ ergab (neben der ausgeprägten alveolären Lymphozytose). Diese beiden Populationen sind verdächtig für eine mögliche unterschwellige lymphoide Neoplasie.

5) Welche der folgenden Neoplasien ist nicht mit dem HIV-Infekt assoziiert?

- a) Hodgkin-Lymphom
- b) Multiples Myelom
- c) Morbus Castleman
- d) Leiomyosarkom
- e) POEMS-Syndrom (Polyneuropathie-Organomegalie-Endokrinopathie-Monoklonale Gammopathie-Skin)

Alle erwähnten Krankheiten ausser das POEMS-Syndrom können Begleiterscheinungen oder auch die Ursache einer HIV-Infektion sein (Tab. 2). Besonders Non-Hodgkin-Lymphome (insbesondere des Zentralnervensystems) waren klassischerweise mit AIDS assoziiert [10–12]. Mit der Einführung der HAART und der Verbesserung der Lebenserwartung wurde eine kontinuierliche

Zunahme von Hodgkin-Lymphomen bei HIV-Patienten beobachtet. In der *Swiss-HIV-Cohort-Study* hat sich gezeigt, dass auch das multiple Myelom eine potentielle Konsequenz des HIV-Infekts sein kann [11]. Der Morbus Castleman (oder angio-follikuläre Hyperplasie) ist ein Lymphknotentumor, charakterisiert durch eine Proliferation von polyklonalen Lymphoplasmozyten sowie von vaskulären Strukturen in den ganglionären Follikeln. Dabei muss differenziert werden zwischen dem unizentrischen und dem multizentrischen Morbus Castleman. Die beiden Formen unterscheiden sich in ihrer klinischen Präsentation und in ihrer Prognose. Die multizentrische Form ist assoziiert mit Fieber, Lymphknotenschwellungen, einer Hepatosplenomegalie und einem Lungenbefall. Die an einer unizentrischen Castleman-Erkrankung erkrankten Patienten sind im Gegensatz dazu häufig asymptomatisch (mit Ausnahme der schwerwiegenden Varianten), und die Krankheit wird oft zufällig im Rahmen einer klinischen Untersuchung oder Bildgebung entdeckt. Die Pathogenese dieser Krankheit ist noch schlecht erforscht, aber eine Co-Infektion von HIV und HHV-8 scheint eine wichtige Rolle zu spielen [13]. Verschiedene solide Tumoren haben eine erhöhte Inzidenz bei HIV-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, darunter das Kaposi-Syndrom mit einer «Standardized Incidence Ratio im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung» (SIR) von 3640, Karzinome des Anus (SIR = 50), des Gebärmutterhalses (SIR = 22), der Leber (SIR = 22) und des Penis (SIR = 8). Das Leiomyosarkom nimmt stark zu, vor allem bei der pädiatrischen Population [14]. Das POEMS-Syndrom ist eine Systemerkrankung, charakterisiert durch das Vorliegen von Polyneuropathien (vor allem eine periphere Neuropathie), Organomegalien (Adenopathien und Hepatosplenomegalie), Endokrinopathien (wie Gynäkomastie, Impotenz, Hypothyreose, Glukoseintoleranz und Amenorrhoe), einer Monoklonalen Gammopathie und einer Hauterkrankung (Skin: Hyperpigmentation, Hirsutismus, Hyperhidrose), wurde aber bisher nie mit der HIV-Infektion in Zusammenhang gebracht.

Bei unserem Patienten wurde von einer Weiterabklärung in Anbetracht des Alters und des guten klini-

Tabelle 2: Hauptsächliche Ursachen von monoklonalen Gammopathien.

MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Ursache)
Maligne Hämatopathien – IgG: Myelom, Plasmozytom – IgM: Morbus Waldenström, myeloproliferatives Syndrom
POEMS-Syndrom
Amyloidose
Schwerkettenkrankheiten

Korrespondenz:
 Tim Beltraminelli, BSc
 Centre Hospitalier
 Universitaire Vaudois
 Rue du Bugnon 21
 CH-1011 Lausanne
 tim.beltraminelli[at]unil.ch

schen Verlaufs abgesehen mit Ausnahme einer hämatologischen Nachkontrolle zur Beobachtung der beiden potentiellen lymphoiden Klone. Der Patient konnte unter der beschriebenen antiviralen Dreifachtherapie nach Hause entlassen werden.

Dank

Wir bedanken uns bei Frau Dr. Gauthier, Y. Apostolova und N. Wenger für ihre Unterstützung bei der Betreuung des Patienten und bei der Überarbeitung dieses Artikels.

Disclosure statement

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

Literatur

- Cairoli A, Duchosal MA. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Med Suisse*. 2013;13[38]:746–51.
- Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med*. 1999 Feb;123[2]:126–32.
- Piehl AP, Gulbrandsen N, Kierulf P, Urdal P. Quantitation of serum free light chains in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population. *Clin Chem*. 2008 Nov;54[11]:1823–30.
- Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood*. 2012 Mar 8;119[10]:2205–8.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc*. 2001 Mai;76[5]:476–87.
- De Milito A, Nilsson A, Titanji K, Thorstensson R, Reizenstein E, Narita M, et al. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection. *Blood*. 2004 Mar 15;103[6]:2180–6.
- Coker WJ, Jeter A, Schade H, Kang Y. Plasma cell disorders in HIV-infected patients: epidemiology and molecular mechanisms. *Biomark Res*. 2013;1[1]:8.
- Mailankody S, Landgren O. HIV, EBV, and monoclonal gammopathy. *Blood*. 2013 Oct 24;122[17]:2924–5.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec;62(25, Supplement):D34–41.
- Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood*. 2006 Jan 1;107[1]:13–20.
- Kaplan LD. HIV-associated lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 Mar;25[1]:101–17.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Maso LD, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations With Immunodeficiency, Smoking, and Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97[6]:425–32.
- Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, Georgiou O, Papastamopoulos V, Skoutelis A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev*. 2008 Mar;10[1]:25–35.
- Purgina B, Rao UNM, Miettinen M, Pantanowitz L. AIDS-Related EBV-Associated Smooth Muscle Tumors: A Review of 64 Published Cases. *Pathol Res Int*. 2011 Mar 10;2011:e561548.

Antworten:

Frage 1: c. Frage 2: c. Frage 3: a. Frage 4: c. Frage 5: e.