

Nach Ausschluss des Häufigen an Seltenes denken

Chronischer Durchfall als Leitsymptom der AL-Amyloidose

Besnik Mersini^{a,d}, Julia Wallner^{b,d}, Jeroen S. Goede^{c,e}

^adipl. Arzt; ^bDr. med.; ^cPD Dr. med.; ^dKlinik für Innere Medizin, Kantonsspital Winterthur; ^eMedizinische Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital Winterthur

Hintergrund

Diarrhoe ist ein häufiger Vorstellungsgrund in der hausärztlichen Praxis. Neben den gängigen Ursachen wie zum Beispiel einer infektiösen oder chronischen entzündlichen Darmerkrankung kann Diarrhoe jedoch auch Leitsymptom einer seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung sein – der AL-Amyloidose (Leichtketten-Amyloidose). Sie ist der häufigste Typ der systemischen Amyloidosen in den westlichen Ländern [1]. Diese Proteinfaltungskrankheit sollte insbesondere bei Patient:innen mit nephrotischem Syndrom, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, nicht-diabetischer peripherer Neuropathie, unklarer Hepatomegalie oder Diarrhoe berücksichtigt werden [2]. Innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung sterben ca. 20% der Patient:innen, meist im Rahmen einer schweren Herzinsuffizienz. Diese Prognose könnte durch eine frühere Diagnosestellung relevant verbessert werden. In einer epidemiologischen Studie in den USA betrug das Durchschnittsalter der Patient:innen bei Diagnosestellung der AL-Amyloidose 63 Jahre und die Inzidenz 10 bis 14 Patient:innen pro Million pro Jahr, mit einer höheren Prävalenz und Inzidenz bei Männern [3].

Fallbericht

Anamnese

Ein 76-jähriger Patient wurde bei chronischer Diarrhoe und progredienten therapierefraktären Beinödemen elektiv zur weiteren stationären Abklärung unserer Klinik zugewiesen. Bei Eintritt berichtete der Patient über wässrige Durchfälle seit sechs Monaten, die bis dreimal täglich vor allem nach dem Essen auftreten. Fieber, Bauchschmerzen, Blut im Stuhl, Übelkeit oder Erbrechen wurden verneint. Zudem beklagte er Müdigkeit, Inappetenz, Leistungsintoleranz und eine proximale Beinschwäche, sodass er neu nur noch mit Gehstock mobil sei. Die Beinödeme sprachen nicht auf eine diuretische Therapie mittels Furosemid 40 mg an.



Besnik Mersini

Zwei Jahre vor der Erstvorstellung bei uns wurde eine nephrotische Proteinurie (5,6 g/d) unklarer Genese bei normaler exkretorischer Nierenfunktion gemessen.

Darüber hinaus litt der Patient seit einigen Jahren unter einer undifferenzierten symmetrischen Polyarthrit.

Wegen der Diarrhoe war vom Hausarzt zwei Monate vor der aktuellen Hospitalisation eine Gastro- und Koloskopie veranlasst worden. Eine Enteropathie wurde weder makro- noch mikroskopisch nachgewiesen.

Status

Klinisch präsentierte sich ein afebriler, normotoner und normokarder Patient mit ausgeprägten Beinödemen bei allgemeiner Anasarka. Abdominal bestand klinisch der Verdacht auf Aszites. Typische Stigmata der Amyloidose wie Makroglossie oder Waschbärenaugen fanden sich nicht.

Diagnostik

Laboranalytisch sahen wir ein Albumin von 27 g/l, ein Hämoglobin von 130 g/l, ein Kreatinin von 77 µmol/l entsprechend einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 84 ml/min/1,7m² nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), sowie eine erhöhte Blutsenkungsreaktion von 32 mm/h. Kreatinkinase (CK) und Myoglobin waren normwertig. Die Urinanalyse ergab eine im Spoturin geschätzte Proteinurie von 7,4 g/d (Albumin 6,4 g/d) bei unauffälligem Urinsediment.

Die Abdomensonographie zeigte einen deutlichen Aszites, perihepatisch und perisplenisches. Hinweise für eine untere Abflussstörung oder ein Malignom fanden sich nicht.

Die Stuhl bakteriologie ergab keine Hinweise für eine infektiöse Ursache. Unser initialer Verdacht auf einen Morbus Whipple bei positiver PCR (*Polymerase Chain Reaction*) von *Tropheryma whipplei* im Stuhl konnte in den Biopsien des Magens, Dünndarms und Kolons nicht bestätigt werden. Auch im Kniepunktat liess sich dieses Bakterium nicht nachweisen.

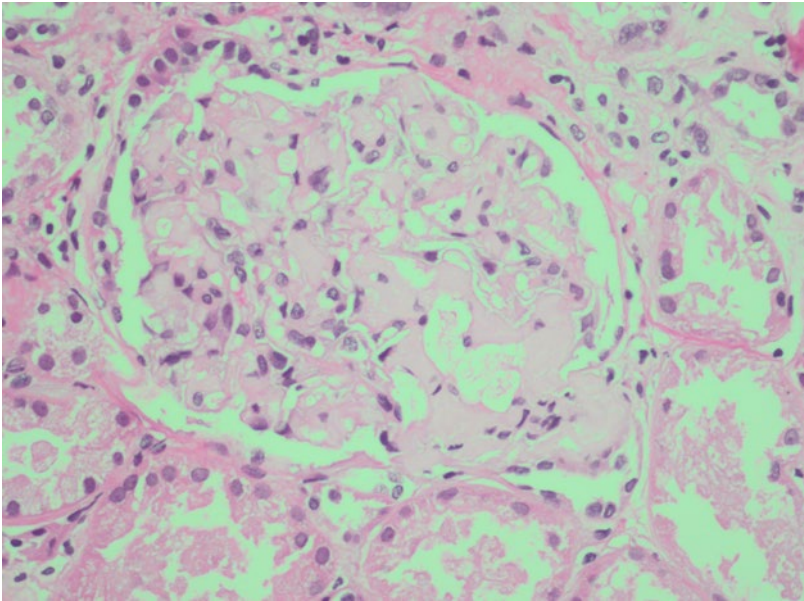


Abbildung 1: Glomerulum mit amorphen Ablagerungen im Mesangium und in der glomerulären Basalmembran. Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung. (Originalvergrößerung x400).

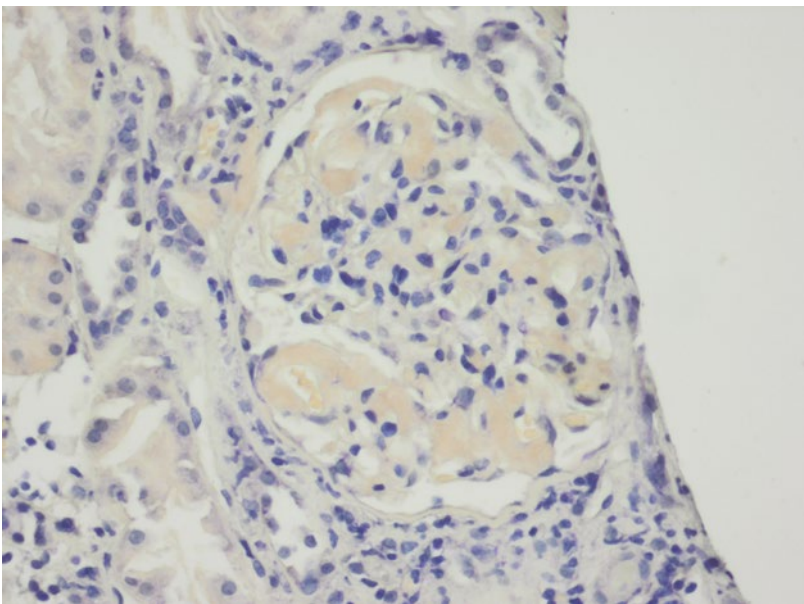


Abbildung 2: Die Kongorot-Färbung des Glomerulums bestätigt, dass die amorphen Ablagerungen Amyloid entsprechen. (Originalvergrößerung x400).

Eine Zöliakie, mikroskopische Kolitis oder chronisch-entzündliche Darmerkrankung waren bereits in den hausärztlich veranlassten koloskopischen Biopsien ausgeschlossen worden. Das Calprotectin zeigte sich normwertig. Bei nicht erniedrigter Elastase war eine exokrine Pankreasinsuffizienz unwahrscheinlich.

Zur weiteren Abklärung des nephrotischen Syndroms erfolgte eine Serum-eiweißelektrophorese mit Immunfixation, die unauffällig ausfiel. Im Urin fanden sich Bence-Jones-Proteine Typ Lambda. Die freien Lambda-Leichtketten im Serum waren erhöht (101

mg/l, Referenzbereich 8,3-27 mg/l) mit entsprechend einem erniedrigtem Kappa/Lambda-Verhältnis von 0,23 (Referenzbereich 0,31-1,56).

Die Nierenbiopsie ergab eine glomeruläre und vaskuläre Leichtketten-Amyloidose vom Lambda-Typ mit gleichzeitiger Beteiligung des anhaftenden Nierenweichteilgewebes (Abb. 1, 2 und 3).

In der Knochenmarkpunktion konnte die zugrundeliegende Plasmazeldyskrasie mit einer klonalen Plasmazellinfiltration mit Leichtkettenrestriktion vom Typ Lambda unter 10% bestätigt werden.

Bei nun nachgewiesener AL-Amyloidose wurden die bereits entnommenen Biopsien während der Gastro- und Koloskopie histologisch mittels Kongorot-Färbung nachuntersucht. Dabei ergab sich der Befund einer gastrointestinalen Amyloidose mit Befall der kleinen Gefäße in der Submukosa und einzelner Kapillaren in der Lamina propria.

Echokardiographisch zeigte sich eine massiv septal betonte konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie mit diffuser Hypokontraktilität (Ejektionsfraktion 44%) mit schwerer diastolischer Dysfunktion und geringem Perikarderguss. Das BNP (B-natriuretische Peptid) betrug 1116 ng/l, Troponin-I hs 121 ng/l. Die Kardio-MRT bestätigte das typische Bild einer kardialen Amyloidose. Ein Holter-EKG ergab keine relevante Rhythmusstörung. Die Risikostratifizierung ergab somit ein kardiales Mayo-Stadium 2.

Therapie und Verlauf

Eine kardial angepasste Therapie mit Bortezomib sowie Melphalan und Prednisolon (VISTA-Schema) wurde nach Diagnosestellung begonnen. Die Zyklusdauer betrug sechs Wochen. Zudem erfolgte eine Therapie mit Doxycyclin. Es gibt Hinweise, dass Doxycyclin zu einer Verbesserung der kardialen Amyloidose durch Reduktion der Amyloidlast und Verminderung der toxischen Wirkung der zirkulierenden freien Leichtketten führt.

Unter dieser Therapie zeigte sich im Verlauf eine Normalisierung der freien Leichtketten vom Typ Lambda im Serum.

Die Behandlung wurde insgesamt gut toleriert und konnte ambulant über einen Zeitraum von knapp sechs Monaten fortgeführt werden. Dennoch verstarb der Patient aufgrund eines Multiorganversagens (Herz und Niere).

Diskussion

Erste Anzeichen einer Amyloidose sind häufig unspezifisch, deuten jedoch bereits auf ein fortgeschrittenes Stadium hin. Die systemische AL-Amyloidose kann

Korrespondenz
Besnik Mersini
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8400 Winterthur
b.mersini[at]hotmail.com

alle Organe mit Ausnahme des Gehirns betreffen. Marker für eine kardiale oder renale Beteiligung (je ca 70%) sind NT-proBNP oder BNP, Troponin I oder T respektive Proteinurie und eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) [1].

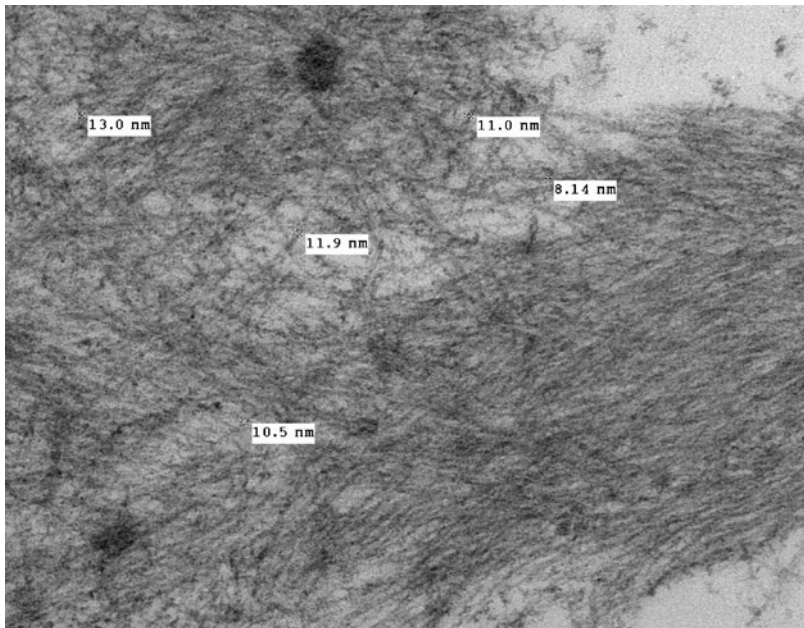


Abbildung 3: Elektronenmikroskopie von Amyloid aus der Nierenbiopsie: Ungeordnete Amyloidfibrillen mit einer Dicke von 8-13 nm. (Originalvergrößerung x15000).

Prognostisch entscheidend ist die kardiale Beteiligung. Die wichtigsten zwei Typen der kardialen Amyloidose sind AL-Amyloidose und Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose).

Das Staging der AL-Amyloidose beruht auf NT-proBNP (≥ 1800 pg/ml), Troponin (T $\geq 0,025$ ng/ml) und die Differenz zwischen der beteiligten (bei uns Lambda) und der nicht beteiligten (bei uns Kappa) Leichtketten (≥ 18 mg/dl) [4].

Im Gastrointestinaltrakt befällt das Amyloid am häufigsten den Dünndarm, und Diarrhoe kann eines der daraus resultierenden Symptome sein [5].

Eine frühe Diagnosestellung erlaubt einen frühzeitigen Eingriff in den Krankheitsverlauf, was das Auftreten von Organkomplikationen erheblich verzögern und das Überleben signifikant verlängern kann. Bei unserem Patienten bestand bereits bei Diagnosestellung eine schwere restriktive Kardiopathie, was seine Prognose deutlich verschlechterte. Er verstarb innerhalb von sechs Monaten.

Aktuell werden neue therapeutische Möglichkeiten einschliesslich monoklonaler Antikörper, die auf das zirkulierende lösliche Amyloid und bereits abgelagerte Aggregate von Amyloid abzielen, untersucht.

Verdankung

Ein herzlicher Dank geht an Frau Dr. med. Ariana Gaspert, Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich für die Befundung der Nierenbiopsie.

Disclosure Statement

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

Literatur

- 1 Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis. Novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(5):770-80.
- 2 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm. *Blood Cancer Journal*. 2018;8:44.
- 3 Quock TP, Yan JT, Chang E, Guthrie SD & Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis in a US commercially insured population. *Blood*. 2017;130(Suppl. 1): 5335-5335.
- 4 Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-995.
- 5 Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):776-87.

Das Wichtigste für die Praxis

- Nach Ausschluss einer entzündlichen oder infektiösen Genese eines chronischen Durchfalls sollte eine AL-Amyloidose als Ursache mitberücksichtigt werden.
- Eine Proteinurie sollte immer mittels Eiweisselektrophorese und Immunfixation im Serum und Urin sowie Bestimmung der freien Leichtketten im Serum weiter abgeklärt werden.
- Mittel der Wahl bei der Diagnostik der kardialen Beteiligung sind die Echokardiographie und die MRT-Untersuchung des Herzens.