

## Seltene Differentialdiagnose

# Rätselfhafte bipulmonale Konsolidationen und Noduli

Dr. med. Katharina Huss-Mischler<sup>a</sup>; Dr. med. Jean-Luc Kurzen<sup>b</sup>; Dr. med. Jan H. Rüschoff<sup>c</sup>; Dr. med. Rahel Schwotzer<sup>d</sup><sup>a</sup> Onkologie und Hämatologie Zentrum, Spital Männedorf, Männedorf; <sup>b</sup> Pneumologie, Klinik Medizin, Spital Männedorf, Männedorf; <sup>c</sup> Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; <sup>d</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

## Hintergrund

Im Folgenden schildern wir den seltenen Fall einer Differentialdiagnose von pulmonalen Konsolidationen und Noduli: eine pulmonale Amyloidose als Folge einer systemischen Leichtketten-(AL-)Amyloidose. Die Ursachen, Klinik und Therapiemöglichkeiten einer pulmonalen Amyloidose werden anhand des Fallbeispiels diskutiert.

## Fallbericht

### Anamnese

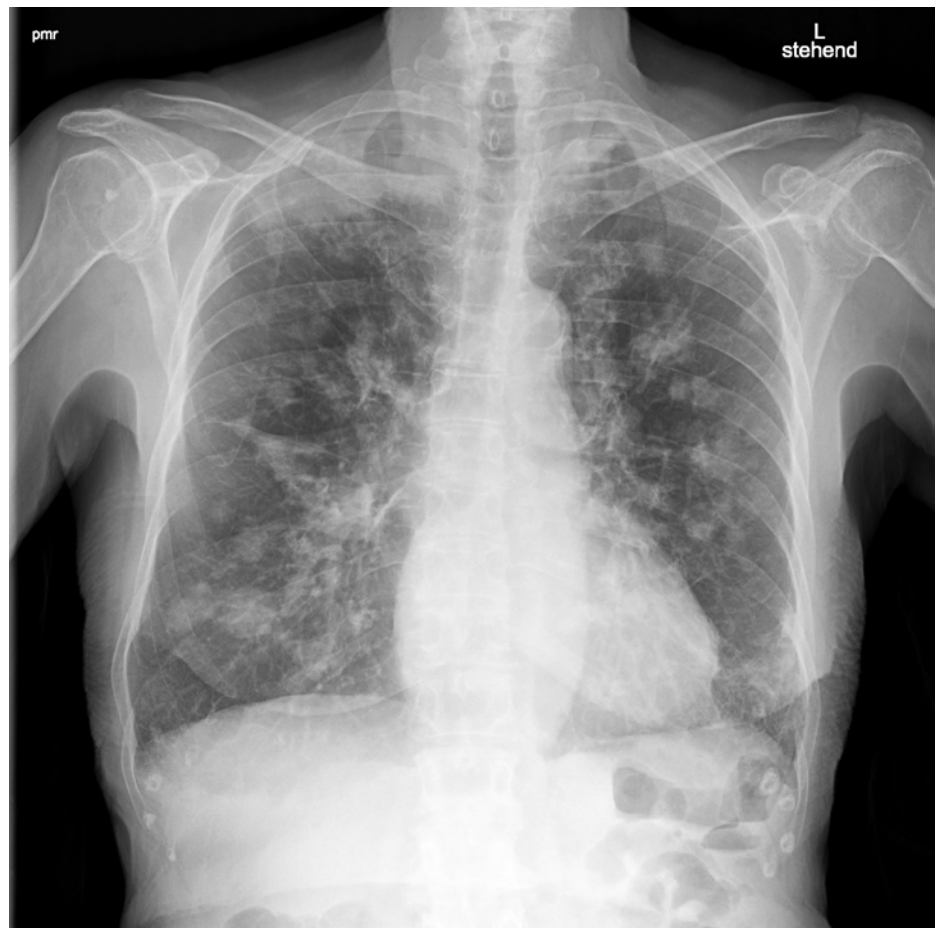
Eine rüstige, 84-jährige Patientin wird wegen Odynophagie, Inappetenz, ungewollten Gewichtsverlustes von 4 kg innert vier Monaten (Gewicht 50 kg, Grösse 1,64 m, Body Mass Index [BMI] 18,5 kg/m<sup>2</sup>) und Melaena zur weitergehenden Abklärung zugewiesen. Bei der Patientin sind ein permanentes Vorhofflimmern, eine hypertensive Herzkrankheit und eine beidseitige periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten bekannt.

### Befunde

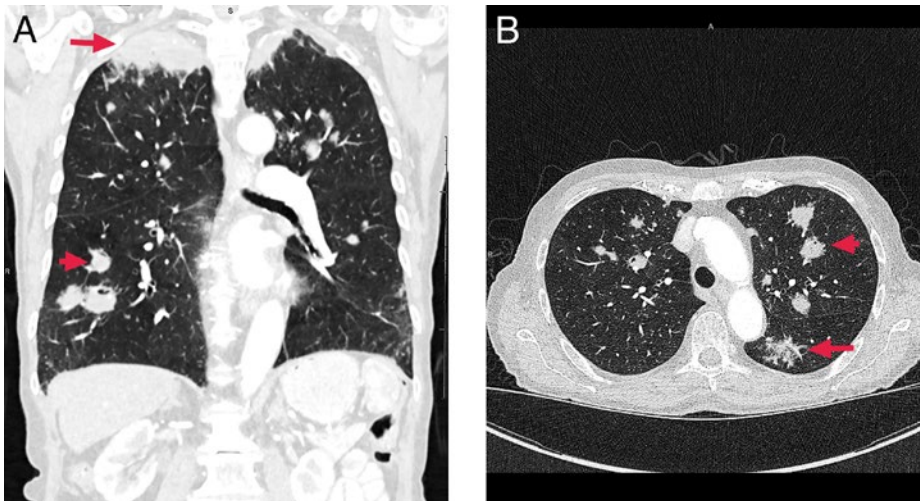
Die Patientin ist normo- bis hypoton (125/48 mm Hg) und weist einen bradykarden, unregelmässigen Rhythmus auf (Puls 48/min). Im Elektrokardiogramm (EKG) zeigt sich ein bradykardes Vorhofflimmern. Im Labor fällt eine normochrome, normozytäre, hyporegeneratorische Anämie mit einem Hämoglobinwert von 80 g/l auf. Die konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt multiple noduläre bis fleckige Veränderungen pulmonal beidseits (Abb. 1).

In der Folge wird ein Computertomogramm (CT) des Thorax und Abdomens angefertigt, das im Verlauf durch eine Positronenemissionstomographie-Computertomographie

mit radioaktiv markierter F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET-CT) ergänzt wird. Soweit in diesen Bildgebungen ersichtlich, imponieren bipulmonal ausgedehnte, weichteildichte, azi-



**Abbildung 1:** Röntgenaufnahme des Thorax, posterior-anteriorer Strahlengang: bipulmonale, fleckförmige Konsolidationen und Noduli.



**Abbildung 2:** Computertomogramm des Thorax, Koronar- (A) und Transversalebene (B): A) Apikal dichte Konsolidationen beidseits (langer Pfeil), Noduli beidseits (kurzer Pfeil); B) Konsolidation (langer Pfeil) und Nodulus (kurzer Pfeil).

näre Konsolidationen sowie Noduli mit teilweise marginalen Verkalkungen. Die grösste flächige Konsolidation im Lungenapex erstreckt sich über 3,5 cm × 8 cm (Abb. 2).

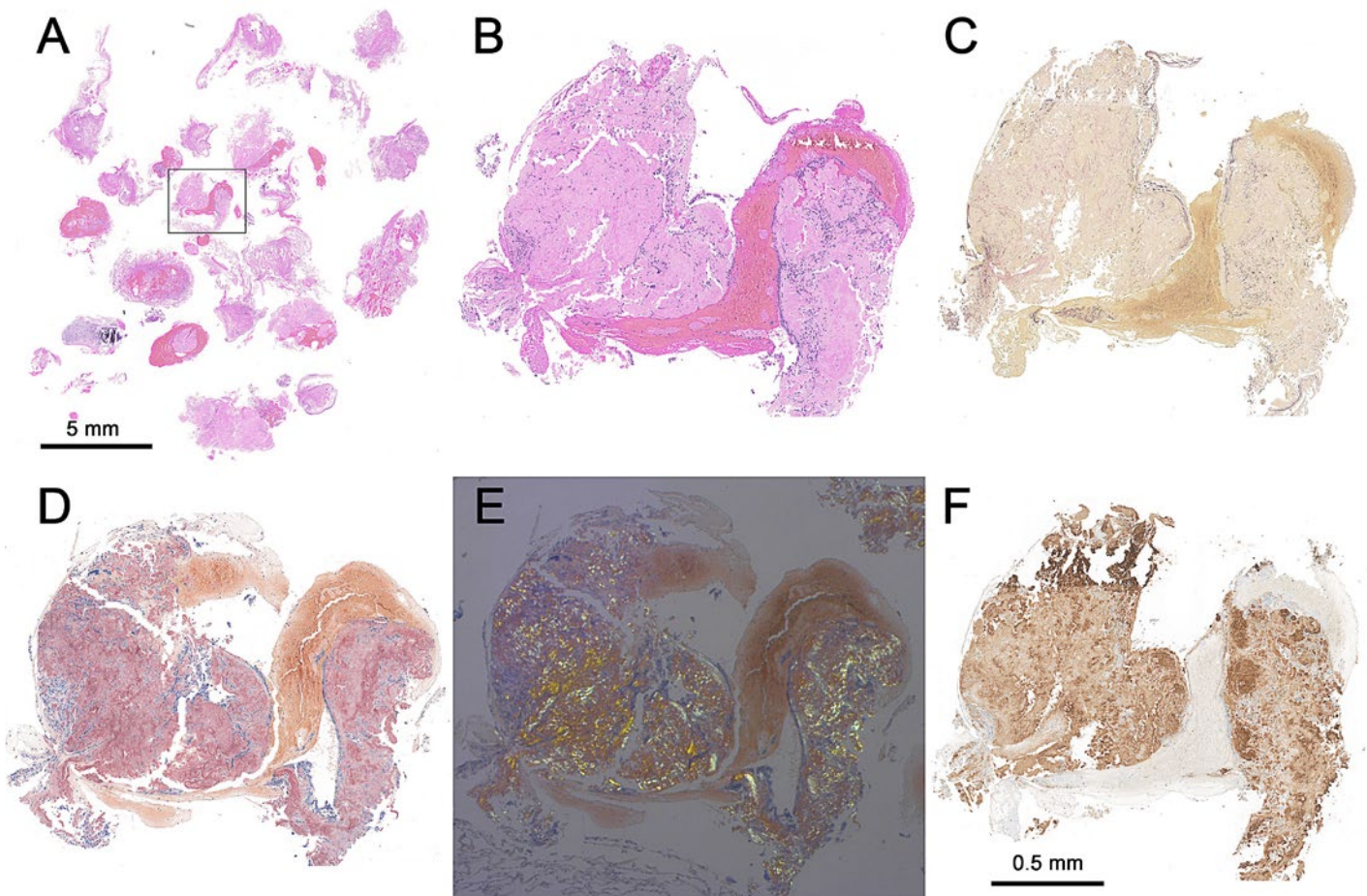
Insgesamt weisen die pulmonalen Befunde eine deutliche FDG-Aktivität auf. Andere Raumforderungen oder FDG-aktive Areale sind zerviko-thorako-abdomino-pelvin bis auf

ein FDG-aktives Areal im mittleren Ösophagus nicht darstellbar.

In den gastroscopisch entnommenen Biopsien kann die Diagnose einer durch Herpes-simplex-Viren (HSV) verursachten Ösophagitis gestellt werden. Koloskopisch findet sich zudem eine grosse Angiodysplasie im Colon ascendens, die mittels Argon-Plasma-Koagulation erfolgreich behandelt wird.

Die pulmonalen Konsolidationen werden mittels Bronchoskopie und Entnahme transbronchialer Biopsien weiter abgeklärt. Endobronchial finden sich keine auffälligen Befunde. Die transbronchialen Lungenbiopsien (TBB) zeigen keine Malignität, jedoch finden sich Ablagerungen von Amyloid, vereinbar mit einer Leichtketten-(AL-)Amyloidose vom Typ Lambda (Abb. 3).

Im Rahmen der weiteren hämatologischen Abklärung wird zur Suche einer systemischen AL-Amyloidose als Ursprung der pulmonalen Amyloidose eine Serumelektrophorese mit Immunfixation und Messung der freien Leichtketten durchgeführt. Dabei findet sich



**Abbildung 3:** Histologische Schnitte der transbronchialen Lungenbiopsien, Hämatoxylin-Eosin-(H&E-) (A, B), Elastika-van-Gieson- (C), Kongorot-Färbung (D, E) und Immunhistochemie (F); Skalenbalken: 5 mm (A) respektive 0,5 mm (B-F). Lungenparenchym mit nodulären Amyloidablagerungen. In der H&E-Färbung kann eosinophiles, amorphes Material in der Übersicht (A) und im Detail (B) nachgewiesen werden. In der Elastika-van-Gieson-Färbung imponieren die Ablagerungen gelb (C), in der Kongorot-Färbung rot (D). Unter polarisiertem Licht zeigt das Material in Kongorot-Färbung eine apfelgrüne Doppelbrechung (E). Die Immunhistochemie für freie Lambda-Leichtketten fällt positiv aus (Nachweis von AL-Lambda-Antikörpern, Klon ULI/LAT; 1:5-Verdünnung; amYmed – Reference Center for Amyloid Diseases, Prof. Dr. med. Reinhold P. Linke, München) (F).

eine biklonale Gammopathie vom Typ IgG Lambda sowie IgM Kappa. Sowohl die Messwerte der Leichtketten (Kappa 18,7 mg/l; Lambda 17,9 mg/l) als auch das Verhältnis der Leichtketten zueinander sind normal. Die M-Gradienten (pathologischer Peak vor oder innerhalb der Gamma- respektive Immunglobulinfraktion der Serumelektrophorese) sind mit 1,5 G/l sowie 0,3 G/l leichtgradig erhöht. In der Knochenmarkpunktion findet sich eine nur leichtgradige Vermehrung der Plasmazellen ohne klaren Nachweis einer klonalen Plasmazellpopulation bei gleichzeitig vorliegender kleiner monoklonaler B-Zellpopulation. Immunphänotypisch findet sich eine vermehrte Kappa-Leichtketten-Expression bei der B-Lymphozyten-Subpopulation, und die MYD88-Genotypisierung ergibt eine Punktmutation (p.L265P) im Exon 5 des MYD88-Gens. Dies ist eine typische Punktmutation im Gen MYD88, wie sie bei Lymphomen, typischerweise beim Morbus Waldenström, vorkommen kann.

Die bei den gastroenterologischen Untersuchungen entnommenen Biopsien werden aufgearbeitet, wobei keine Amyloidablagerungen gefunden werden. Auch zeigen sich in der kardiologischen Abklärung mittels Echokardiographie keine Hinweise auf eine kardiale Beteiligung an der Amyloidose. Letztendlich ergeben sich in der Lungenbiopsie keine Hinweise auf ein B-Non-Hodgkin-Lymphom, soweit sich dies in den transbronchial entnommenen Biopsien beurteilen lässt.

Insgesamt besteht bei serologisch vorliegender Gammopathie vom Typ IgG Lambda der hochgradige Verdacht auf eine systemische AL-Amyloidose vom Leichtketten-Typ Lambda mit isoliertem Befall der Lunge. Weiter liegt eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) vom Typ IgM Kappa mit Nachweis einer klonalen B-Zellpopulation vor, was aufgrund der MYD88-Punktmutation an einen Morbus Waldenström oder ein Marginalzonenlymphom denken lässt. Hinweise für ein hierfür symptomatisches Lymphom ergeben sich klinisch, laboranalytisch und bildgebend nicht.

## Diskussion

Die systemische Amyloidose ist eine seltene Erkrankung, an der circa 10 pro 1 Million Menschen erkranken [1]. Als Amyloidose werden extrazelluläre Ablagerungen von unlöslichen, abnormalen Fibrillen bezeichnet. Diese entstehen aus unterschiedlichen, kleinen und löslichen Vorläuferproteinen, die falsch gefaltet werden [2]. Insgesamt sind mehr als 30 verschiedene Proteine bekannt, die amyloidogen sind. Die häufigste ist dabei die

Leichtketten-(AL-)Amyloidose [3]. Amyloidproteine weisen die klassische  $\beta$ -Faltstruktur auf. Unter dem polarisierten Lichtmikroskop kann zudem in der Kongorot-Färbung eine apfelgrüne Doppelbrechung des Lichts nachgewiesen werden. Grundsätzlich wird die Diagnose einer Amyloidose an einer Gewebepunktion gestellt, eine Typisierung des Amyloids ist zwingend, da sich die Behandlung danach richtet.

Eine AL-Amyloidose kann systemisch oder lokalisiert auftreten. Das Beschwerdebild respektive die klinische Manifestation hängt davon ab, wie ausgeprägt und wo die Amyloidablagerungen im Körper auftreten. Wird eine systemische Amyloidose nicht behandelt, nimmt der funktionelle Schaden der betroffenen Organe zu und führt schliesslich zum Tod. Eine lokalisierte AL-Amyloidose hingegen hat eine sehr gute Prognose [4].

Eine Mitbeteiligung der Lunge durch eine AL-Amyloidose ist relativ häufig, aber selten symptomatisch. Es werden bei der pulmonalen Amyloidose drei Formen beschrieben: die noduläre pulmonale Amyloidose, die diffuse alveolar-septale Amyloidose und die tracheobronchiale Amyloidose [5]. Diese können klinisch und radiologisch gut unterschieden werden.

Die *noduläre pulmonale Amyloidose* ist meist lokalisiert und tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf (Verhältnis 3:2) [6]. Da die Erkrankung häufig keine Symptome verursacht, wird die noduläre pulmonale Amyloidose meist als Zufallsbefund im Röntgen-Thorax gefunden. Sie kann Kavernen aufweisen, als einzelner Nodus oder auch an zahlreichen Stellen bilateral auftreten [7]. Häufig liegen die langsam wachsenden Raumforderungen peripher subpleural und sind im Durchmesser nur wenige Zentimeter gross. Allerdings sind auch grössere Raumforderungen mit bis zu 15 cm beschrieben worden [8]. Histologisch handelt es sich meist um eine lokalisierte AL-Amyloidose (Immunglobulin-Leichtketten) oder eine AL/AH-Amyloidose (Gemisch aus Immunglobulin-Leichtketten und -Schwerketten) [5]. Mutmasslich liegt eine lymphoproliferative Erkrankung zugrunde (v.a. extranodale Marginalzonenlymphome aus der Gruppe der «mucosa-associated-lymphoid-tissue»-[MALT-] Lymphome), wobei die lymphoproliferative Erkrankung klinisch nicht manifest sein muss. Therapeutisch genügt oft eine Exzision. Die Langzeitprognose ist gut [9].

Bei der *diffusen alveolar-septalen Amyloidose* (Synonym: diffuse parenchymale Amyloidose) finden sich die Amyloidablagerungen in den Alveolarsepten und den Gefässwänden. Fast immer ist sie Ausdruck einer systemischen Amyloidose (meistens AL-Amyloidose) [5]. Bildgebend können Mikronoduli, alveolar-sep-

tale Ablagerungen, Zysten und Verkalkungen gefunden werden [10]. Patientinnen und Patienten mit einer diffusen alveolar-septalen Amyloidose haben oft einen schwerwiegenderen klinischen Verlauf. Da die Amyloidablagerungen interstitiell liegen, kann der Gasaustausch beeinträchtigt sein und die Betroffenen weisen mit Husten, Dyspnoe und Belastungsintoleranz Zeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung auf. Zudem können Ablagerungen im Bereich der Gefässe Ursache einer pulmonalen Hypertonie sein [11]. Seltener können diese Ablagerungen auch zu Gefässdissektionen mit Bronchialblutungen führen [12]. Behandelt wird die diffuse alveolar-septale Amyloidose entsprechend der zugrunde liegenden systemischen AL-Amyloidose. Ziel dabei ist es, die Konzentration der frei zirkulierenden freien Leichtketten schnell und tief zu senken. So können weitere Ablagerungen verhindert, die Organfunktion verbessert und das Leben verlängert werden [13]. Bestehende Amyloidablagerungen hingegen werden durch eine Systemtherapie nicht aufgelöst. Die Therapien sind denen des Multiplen Myeloms ähnlich. Allerdings sind Dosisanpassungen häufig und erlauben so eine bessere Verträglichkeit [14]. Bis vor Kurzem basierten die zur Verfügung stehenden klinischen Daten auf Ergebnissen aus Phase-II-Studien, retrospektiven Vergleichen sowie Fallserien. In Phase-II-Studien konnte dabei gezeigt werden, dass Daratumumab, ein gegen «cluster of differentiation 38» (CD38) gerichteter monoklonaler Antikörper, hocheffizient in der Therapie der AL-Amyloidose ist. Der Antikörper zeigte ein rasches und anhaltendes Ansprechen bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil [15, 16]. Mit der Publikation der Phase-III-Studie ANDROMEDA änderte sich die Therapie der systemischen Amyloidose grundlegend. In der Studie konnte gezeigt werden, dass Daratumumab kombiniert mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (CyBorD) verglichen mit CyBorD alleine eine deutliche Verbesserung des hämatologischen Gesamtansprechens und des sehr guten partiellen Ansprechens («very good partial response» [VGPR]) erreichte. Auch kam es zu einer rascheren Verbesserung der kardialen sowie nephrologischen Funktion nach sechs Monaten [17]. Somit kann die Kombination aus Daratumumab und CyBorD als neuer Erstlinien-Therapiestandard in der Behandlung der systemischen AL-Amyloidose angesehen werden.

Die *tracheobronchiale Amyloidose* ist ein organlimitierter Typ der Amyloidose. Dabei finden sich submuköse Plaques laryngeal und tracheal, wobei das Lungenparenchym ausgespart bleibt [18]. Üblicherweise ist sie nicht mit einer Plasmazelldyskrasie assoziiert [5].

Symptomatisch werden die Betroffenen meist wegen einer stenosierend wirkenden Plaque im Bereich der zentralen Atemwege [19]. Bronchoskopisch finden sich unregelmässige, weissliche Ablagerungen, die fragil sind und nach der Biopsie bluten können. Je nach Lage der Amyloid-Plaques ist die Klinik unterschiedlich. So kann es zu Husten, Hämoptyse und Dyspnoe kommen. Die Verengung der Atemwege kann sich in Giemen oder Stridor äussern und zu poststenotischen Atelektasen und rezidivierenden Pneumonien führen. Ein einzelner submuköser Rundherd kann gegebenenfalls fälschlicherweise auch für eine endobronchiale Neoplasie gehalten werden. Die Therapie richtet sich primär nach den Symptomen, die durch die tracheobronchiale Amyloidose verursacht werden.

In der Abklärung von Lungenrundherden respektive pulmonalen Konsolidationen kommen zahlreiche Differentialdiagnosen in Betracht, die teilweise typische CT-Befunde aufweisen (s. Tab. S1 im Online-Appendix des Artikels).

### Therapie und Verlauf

Unsere Patientin hat eine pulmonale Amyloidose mit klinisch hauptsächlich Elementen eines diffusen alveolaren Typs (Histologie mit stellenweiser Beteiligung der Alveolarsepten), bildgebend liegen jedoch sowohl Noduli als auch Konsolidationen vor. Aufgrund des serologisch messbaren M-Gradienten vom Typ IgG Lambda muss von einer systemischen AL-Amyloidose vom Typ Lambda ausgegangen werden, obwohl im Knochenmark kein klarer Nachweis einer klonalen Plasmazellpopulation als mutmasslicher Produktionsort der amyloidogenen Leichtkette gelingt. Entsprechend wird eine Erstlinien-Systemtherapie mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason in die Wege geleitet, um das Fortschreiten der pulmonalen Amyloidablagerungen zu bremsen. Nach zwei Monaten Therapie zeigt sich weder im Labor noch in der Verlaufsbildgebung ein Therapieansprechen: der M-Gradient vom Typ IgG Lambda persistiert (1,6 g/l), das Verhältnis der freien Leichtketten ist unverändert normal und die pulmonalen Infiltrate sind eher grössenprogredient. Die Patientin hat zunehmende Belastungsdyspnoe und neu auch unproduktiven Husten, was insgesamt für einen Progress der diffusen alveolaren Komponente der pulmonalen Amyloidose spricht. Es erfolgt eine Therapieumstellung auf Daratumumab, kombiniert mit Dexamethason. Nach zwei Monaten Therapie kommt es zu einer deutlichen Senkung des M-Gradienten, wobei dieser mit 0,2 g/l nur noch knapp messbar ist. Eine Verbesserung des Hustens und der Dyspnoe sind noch nicht zu verzeich-

### Das Wichtigste für die Praxis

- Die pulmonale Amyloidose ist eine seltene Erkrankung, an die bei suggestiver Grunderkrankung gedacht werden sollte. Sie stellt eine Differentialdiagnose beim Vorliegen von meist multifokalen, möglicherweise kavernierenden und vor allem grössenprogredienten pulmonalen Rundherden oder Konsolidationen dar. Es ist nicht immer ein Malignom.
- Wichtig ist die Unterscheidung zwischen einer lokalisierten (noduläre und tracheobronchiale Amyloidose) und einer systemischen Form der AL-Amyloidose, da sich sowohl die Prognose als auch die Therapieansätze grundsätzlich unterscheiden.
- Häufig, aber nicht immer, sind die noduläre und die tracheobronchiale Manifestation Ausdruck einer lokalisierten Amyloidose und die diffuse alveolar-septale Manifestation Ausdruck einer systemischen AL-Amyloidose.
- Die Prognose der nodulären pulmonalen Form ist günstig, die der diffusen alveolar-septalen und der tracheobronchialen Form nicht.

nen, eine weitere Verschlechterung konnte aber verhindert werden.

### Korrespondenz

Dr. med. Katharina Huss-Mischler  
Onkologie und Hämatologie Zentrum  
Spital Männedorf  
Postfach  
CH-8708 Männedorf  
[k.huss\[at\]spitalmaennedorf.ch](mailto:k.huss[at]spitalmaennedorf.ch)

### Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

### Conflict of Interest Statement

RS gibt an, finanzielle Unterstützung des «Center of Excellence» für Amyloidose von Alnylam und von SOBI an die Einrichtung erhalten zu haben, ebenso Zahlungen an die Einrichtung für Lehrveranstaltungen und Vortragshonorare von Janssen, Alnylam, SOBI, Pfizer, Amgen und BMS sowie Reisekostenunterstützung für die ATTR Masterclass in Porto durch SOBI. Zudem ist sie im Alnylam-Beirat bei SOBI. KHM, JLK und JHR haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

### Literatur

- 1 Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018;2(10):1046-53.
- 2 Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med.* 2006;57:223-41.
- 3 Vaxman I, Dispenzieri A, Mughtar E, Gertz M. New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. *Blood Rev.* 2020;40:100636.
- 4 Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, Sachchithanantnam S, Gilbertson JA, Rowczenio D, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e241-50.

- 5 Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Palladini G, Merlini G. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170046.
- 6 Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med.* 1996;124(4):407-13.
- 7 Zhang LN, Xue XY, Wang N, Wang JX. Mimicking pulmonary multiple metastatic tumors: a case of primary nodular parenchymal pulmonary amyloidosis with review of the literature. *Oncol Lett.* 2012;4(6):1366-70.
- 8 Lantuejoul S, Moulai N, Quetant S, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E, Ferretti GR. Unusual cystic presentation of pulmonary nodular amyloidosis associated with MALT-type lymphoma. *Eur Respir J.* 2007;30(3):589-92.
- 9 Grogg KL, Aubry MC, Vrana JA, Theis JD, Dogan A. Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(3):406-12.
- 10 Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, Yoshizawa Y. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur Respir J.* 1996;9(7):1569-71.
- 11 Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest.* 1986;90(6):827-31.
- 12 Road JD, Jacques J, Sparling JR. Diffuse alveolar septal amyloidosis presenting with recurrent hemoptysis and medial dissection of pulmonary arteries. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(6):1368-70.
- 13 Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4541-9.
- 14 Schwotzer R, Flammer A, Gerull S, Pabst T, Arosio P, Averaimo M, et al. Expert recommendation from the Swiss Amyloidosis Network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20364.
- 15 Roussel M, Merlini G, Chevret S, Arnulf B, Stoppa AM, Perrot A, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood.* 2020;135(18):1531-40.
- 16 Sancharawala V, Sarosiek S, Schulman A, Mistark M, Migre ME, Cruz R, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood.* 2020;135(18):1541-47.
- 17 Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136(1):71-80.
- 18 Wang Q, Chen H, Wang S. Laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):7088-93.
- 19 O'Regan A, Fenlon HM, Beamis JF Jr, Steele MP, Skinner M, Berk JL. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(2):69-79.



Der Online-Appendix ist verfügbar unter:  
<https://smf.swisshealthweb.ch/de/article/doi/smf.2024.1174095777>.



**Dr. med. Katharina Huss-Mischler**  
Onkologie und Hämatologie Zentrum,  
Spital Männedorf, Männedorf