

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

**Ein neues und (noch) sehr selten diagnostiziertes
Krankheitsbild**

Kafka A, Vycudilik W, Kain R, Öhler L

Tumorboard 2014; 3 (2), 5-7

Homepage:

www.kup.at/tumorboard

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

TUMORBOARD e-Abo **kostenlos**

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Tumorboard und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Tumorboard. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Tumorboard

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Ein neues und (noch) sehr selten diagnostiziertes Krankheitsbild

A. Kafka, W. Vycudilik, R. Kain, L. Öhler

Kasuistik

Ein damals 68jähriger Mann wurde im Juni 2012 wegen des hochgradigen Verdachtes auf ein multiples Myelom aus einem Wiener Gemeindespital an die Interne Abteilung unseres Krankenhauses überwiesen. Anamnestisch gab der Patient eine seit wenigen Wochen bestehende ausgeprägte Schwäche, Müdigkeit und einen Gewichtsverlust von 10 Kilogramm an. Zudem berichtete er über eine Belastungsdyspnoe. Ein auswärts erhobenes Labor zeigte eine deutliche Erhöhung des Nierenretentionsparameters Kreatinin auf 2,7 mg/dl, die eGFR war mit 26 ml/min/1 massiv eingeschränkt.

Zur weiteren Abklärung dieser Befunde wurde der Patient in einem Wiener Gemeindespital stationär aufgenommen. Dort erfolgte eine umfassende laborchemische Abklärung, in der neben den bereits bekannten erhöhten Nierenretentionsparametern eine normozytäre Anämie, eine Erhöhung des Serumproteins bedingt durch eine deutliche IgG-Vermehrung auf 4750 mg/dl und ein Beta-2-Mikroglobulin von 9,72 mg/dl imponierten. Aufgrund des laborchemischen Erstverdachtes auf ein multiples Myelom wurde eine Beckenkambio-
psie durchgeführt und der Patient unter der Verdachtsdiagnose „Multiples Myelom“ auf eigenen Wunsch zur weiteren Behandlung an unsere Abteilung für Hämatologie und medizinische Onkologie transferiert.

Diagnostisches Work-up

Hierorts zeigte sich eine hyporegenerative, normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämoglobin von 10,8 g/dl, die Thrombozyten- und Leukozytenzahl und sowie das Differentialblutbild waren unauffällig. Zusätzlich fand sich eine mäßige Auslenkung des C-reaktiven Proteins auf 24,4 mg/dl, die Blutsenkungsgeschwindigkeit war jedoch mit 91 mm in der ersten Stunde stark erhöht. Die weitere Analyse der Serumproteine zeigte normale IgM- und IgA-Spiegel, die Kappa-Leichtketten lagen bei 1160 mg/dl, die Lambda-Leichtketten bei 665 mg/dl mit einer normalen Kappa/Lambda-Ratio.

Die Elektrophorese bestätigte die deutliche Gammaglobulinvermehrung, zeigte aber keinen Hinweis für eine monoklonale Gammopathie (Abbildung 1). Diese konnte letztlich mittels Immunfixation im Serum und Harn ausgeschlossen werden. Die Nachbefundung der Beckenkambio-
psie zeigte ein mäßig zellreiches Knochenmark ohne eindeutigen Hinweis auf Plasmazellvermehrung im Sinne eines Multiplen Myeloms. Die Ausstriche zeigten eine ausreifende Hämatopoese, locker eingestreut kleine lymphatische Zellen und zytologisch reife Plasmazellen. Auch die Immunfixation aus dem Knochenmark war negativ.

Zur weiteren Abklärung des zunächst unklaren Krankheitsbildes wurden die Subklassen des Immunglobulins G bestimmt. Dabei zeigte sich eine ganz massive Auslenkung von IgG4 auf etwa das 1000-fache der Norm, der Absolutwert lag bei 4620 mg/dl. Die übrigen IgG-Subklassen lagen im Bereich der

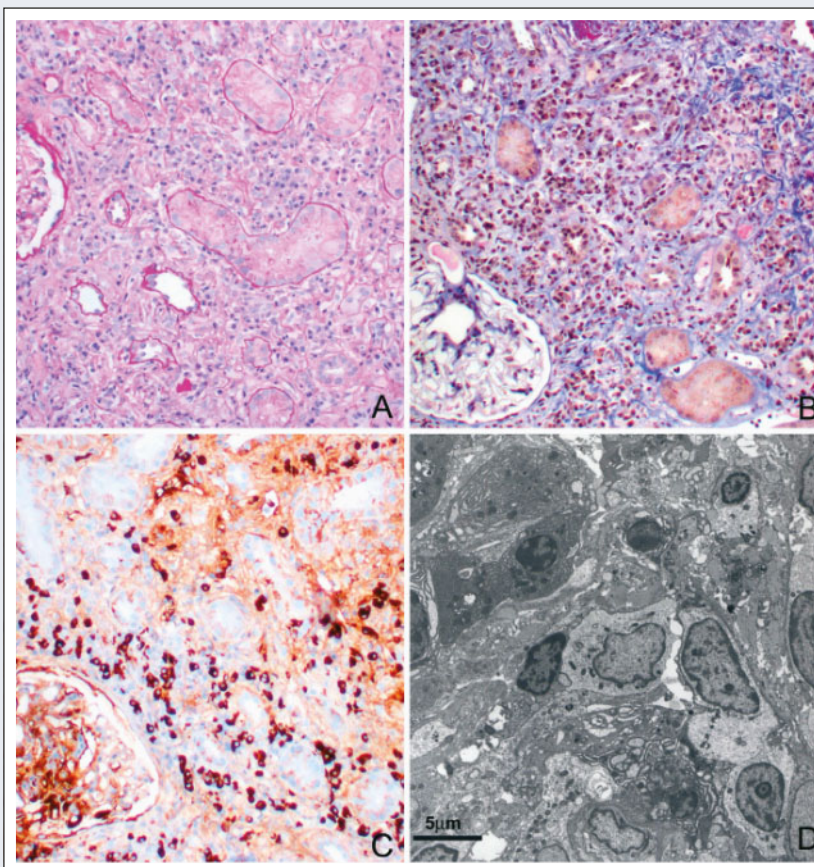


Abbildung 1: Es zeigen sich ein dichtes, Plasmazell-reiches, interstitielles Infiltrat (A, PAS) und eine interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (B, SFOG). Die Glomerula sind unverändert. Die Plasmazellen entsprechen überwiegend der IgG4-Subklasse (C) und sind ultrastrukturell unauffällig (D, TEM).

Aus der 1. Abteilung für Innere Medizin, St.-Josef-Krankenhaus Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Alice Kafka, 1. Abteilung für Innere Medizin, St.-Josef-Krankenhaus Wien, A-1130 Wien, Auhofstraße 189, E-mail: alice.kafka@sjk-wien.at

Norm. Die Komplementfaktoren C3 und C4 waren im Sinne einer Aktivierung des Komplementsystems deutlich vermindert, sämtliche erhobene Autoantikörper wie ANA, anti-ds-DNA, ANCA, anti-Basalmembran-AK, u.a.m. waren negativ.

Da eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung bei steigenden Nierenretentionsparametern dringend erforderlich war, wurde der Patient am 20.06.2012 einer Nierenbiopsie zugeführt. Die histologische Aufarbeitung der Biopsie ergab ein plasmazellreiches interstitielles Infiltrat mit einer hochgradigen interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie, die auffälligste Veränderung war jedoch eine deutliche, chronisch-entzündliche Infiltration des Interstitiums mit IgG4-positiven Plasmazellen. Eine hämatologische Neoplasie wurde auch nach Zweitbegutachtung durch auf Hämostase spezialisierte Pathologen ausgeschlossen.

An beiden Unterschenkeln des Patienten imponierte klinisch das Bild einer Vaskulitis, eine Hautbiopsie ergab ein vaskulitisches Bild mit Eosinophilie, welches morphologisch prinzipiell mit einer leukozytoklastischen bzw. Immunkomplexvaskulitis vereinbar war. Im Rahmen der Durchuntersuchung zeigte sich echokardiographisch zusätzlich eine Ektasie der Aorta ascendens auf 5,4 cm. Ein möglicher Zusammenhang mit der Gammopathie bleibt ungeklärt, ist aber möglich und in der Literatur gut dokumentiert.

In Zusammenschau aller Befunde wurde die Diagnose eines erst vor wenigen Jahren erstbeschriebenen und auch seither selten diagnostizierten IgG4-Syndroms gestellt, wobei das sklerosierende Geschehen bei dem Patienten vorwiegend die Niere betraf.

■ Hintergrund

Das Hyper-IgG-Syndrom oder auch „IgG4-related disease“ (IgG4RD) ist ein erst kürzlich beschriebenes Syndrom, dem eine große Anzahl an systemischen oder auch lokalisierten Organdysfunktionen mit einer gemeinsamen pathognomonischen Ursache zugrunde liegt. Im Jahre 1995 wurde die Autoimmunpankreatitis mit erhöhtem IgG4 erstmalig in Japan beschrieben. Gemeinsames Merkmal dieses Syndroms ist eine mehr oder weniger ausgeprägte Erhöhung des Serum-IgG4-Spiegels und eine Infiltration des erkrankten Organes mit IgG4-positiven Plasmazellen in Assoziation mit einer chronischen interstitiellen Entzündung oder Fibrose. Eine Vielzahl an verschiedenen Krankheitsbildern werden den IgG4RD zugeordnet, darunter finden sich: die Mikulicz'sche Erkrankung, die Riedel'sche Thyreoiditis, Formen der Autoimmunpankreatitis, der Hypophysitis, der interstitiellen Pneumonitis, der interstitiellen Nephritis, der Prostatitis, der Lymphadenopathien, der retroperitonealen Fibrose (Ormonds Disease), des inflammatorischen Aortenaneurysmas und des inflammatorischen Pseudotumors. Selten kann IgG4RD auch durch die Induktion von konstitutionellen Symptomen und von Fieber als FUO lange Zeit undiagnostiziert bleiben. Die Genese dieser Erkrankung ist

unbekannt, gemeinsames Merkmal ist die lymphoplasmozytische Infiltration, angereichert durch IgG4-positive polyklonale Plasmazellen, ein unterschiedliches Ausmaß an Fibrose und ein charakteristisches „fischschwarmartiges“ Aussehen.

Die meisten Patienten sprechen innerhalb weniger Wochen auf Glukokortikoide mit einer symptomatischen Verbesserung, Verbesserung der Organfunktion und einem Rückgang der Serum-IgG4-Spiegel an. Jedoch existieren auch Patienten, welche einige Monate zum Response benötigen. Rückfälle unter Glukokortikoiden und Nichtansprechen werden ebenfalls beschrieben. Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt symptomatisch sind, gehören unbedingt behandelt. Ein aggressives therapeutisches Vorgehen ist insbesondere bei einer Beteiligung lebenswichtiger Organe notwendig, da die Erkrankung unbehandelt zu einem Organversagen führen kann. Die Wirksamkeit von Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil, welche gelegentlich, um Glukokortikoide einzusparen oder bei Unverträglichkeiten verwendet werden, wurde noch nicht in klinischen Studien getestet. Für Patienten mit einem Rezidiv beziehungsweise einem refraktären IgG4-Syndrom scheint Rituximab als monoklonaler Antikörper gegen das B-Zell-Oberflächenantigen CD20 ein nützlicher Ansatz zu sein.

■ Therapie und Verlauf

Es wurde eine orale First-line-Therapie mit Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht eingeleitet. Der Patient gab eine rasche Besserung des Allgemeinbefindens mit Sistieren der konstitutionellen Symptome, Verbesserung des Appetits und einer Gewichtszunahme an. Klinisch zeigte sich ebenso eine rasche Rückbildung der peripheren Vaskulitis, die Ektasie der Aorta zeigte sich echokardiographisch unverändert. Diesbezüglich ist daher der Nachweis einer IgG4-medierten Inflammation der Aorta und konsekutiven Ektasie unklar und verbleibt unter weiterer Observanz.

Auch die laufenden laborchemischen Kontrollen zeigte ein promptes Ansprechen auf die eingeleitete Glukokortikoidtherapie. Bereits nach vier Wochen lagen die Nierenreten-

tionsparameter im Normbereich. Der Verlauf des IgG-Spiegels und des IgG4 ist der Tabelle 1 zu entnehmen; bemerkenswert ist die rasche Reduktion der Hypergammaglobulinämie mit Normalisierung der Lambda- und Kappa-Leichtketten in nur zwei Monaten. Während die Hypergammaglobulinämie und auch der Gesamt-IgG-Spiegel rasch in den Normalbereich zurückkehrte, zeigte sich bis zuletzt eine geringe Erhöhung des IgG4-Spiegels. Auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit erreichte innerhalb von 4 Monaten den Normalbereich, der Hämoglobinspiegel normalisierte sich nach Rückbildung der Akutphasereaktion und Erholung der Nierenfunktion.

Weiterer Verlauf: Über 9 Monate getapert, danach 5 mg Erhaltungsdosis. In den darauffolgenden Monaten wurde die orale Glukokortikoidtherapie allmählich getapert und auf

eine Erhaltungsdosis von 5 mg Prednisolon reduziert. Wegen eines intermittierenden Anstiegs des Serumkreatinins auf 1,44 mg/dl ein Jahr nach Therapiebeginn und kurz nach Absetzen des Prednisolons und des anhaltend erhöhten IgG4-Spiegels wurde die niedrig dosierte Glukokortikoidtherapie bis heute fortgesetzt. Seit damals ist der sich weiter in unserer Kontrolle befindliche Patient weitgehend beschwerdefrei.

Tabelle 1: Veränderung wichtiger Laborparameter im Zeitverlauf

Parameter	6/2012	7/2012	8/2012	9/2012	2/2013
Kreatinin (0,7–1,3 mg/ml)	2,77	1,85	1,32	1,29	1,23
β2-Mikroglobulin (1,09–2,53 mg/l)	9,72	3,51	4	3,47	3,31
Protein gesamt (6,0–8,0 g/dl)	10,5	8,4	6,9	7,6	7,6
IgG gesamt (700–1600 mg/dl)	4750	3010	1220	1640	1250
IgG4 (3,0–200 mg/dl)	4620		1060		574
IgG kappa (170–370 mg/dl)	1160	773	344	385	318
IgG lambda (90–210 mg/dl)	665	463	201	258	203
Hämoglobin (13–17,5 g/dl)	11	11,4	11,6	12,2	14,3

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend ist dies eine ungewöhnliche und wenig bekannte Erkrankung, die bei oberflächlicher Betrachtung auch mit einer hämatologischen Systemerkrankung verwechselt werden kann. In diesem Fall bestand eine Prädisposition der plasmazellmedierten IgG4-assoziierten Inflammation

in den Nieren, die leukozytoklastische Vaskulitis ist ebenso dem Krankheitsbild zuzuordnen. Eine Mitbeteiligung der Aorta ascendens kann zwar diskutiert werden, wurde bioptisch aber nicht gesichert.

Literatur:

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. A proposal of concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995; 40: 1561–8.
2. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, O'Connell J. Hyper-IgG4 disease: report and characterization of a new disease. BMC Med 2006; 4: 23.
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki et al. Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol 2012; 22: 1–14.
4. Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG4-related systemic disease. Am J Surg Pathol 2006; 30: 1472.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung