

«The Great Masquerader»

Progressive neurologische Verschlechterung

Martina Bontognali^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Livia Küchler^a; Dr. med. Tabea Sutter^b; PD Dr. med. Felicitas Hitz^b^a Medizinische Klinik, Spital Oberengadin, Samedan; ^b Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

Hintergrund

Mit steigendem Lebensalter steigt gleichzeitig die Inzidenz neurodegenerativer Erkrankungen und zerebrovaskulärer Ereignisse. Die Abklärung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere von jenen mit unspezifischer Symptomatik und breiter Differentialdiagnose, stellt eine besondere Herausforderung dar.

Fallbeschreibung

Anamnese

Es erfolgte die notfallmässige Aufnahme eines 57-jährigen Patienten bei erneutem epileptischen Anfall. Der Patient stand unter antiepileptischer Therapie mit Levetiracetam, nachdem er bereits einen Monat zuvor einen epileptischen Anfall erlitten hatte, der als Frühanfall im Rahmen eines kryptogenen, zerebrovaskulären Insults

hochfrontal rechts mit entsprechendem Korrelat im Magnetresonanztomogramm (MRT) des Schädels interpretiert worden war. Eine Lysetherapie war damals bei unauffälligem Perfusions-Computertomogramm (CT) nicht durchgeführt worden. Seither bestanden zudem eine Sekundärprophylaxe (Acetylsalicylsäure, Atorvastatin, Lisinopril) sowie eine regelmässige logopädische Therapie bei fluktuierender sensorischer

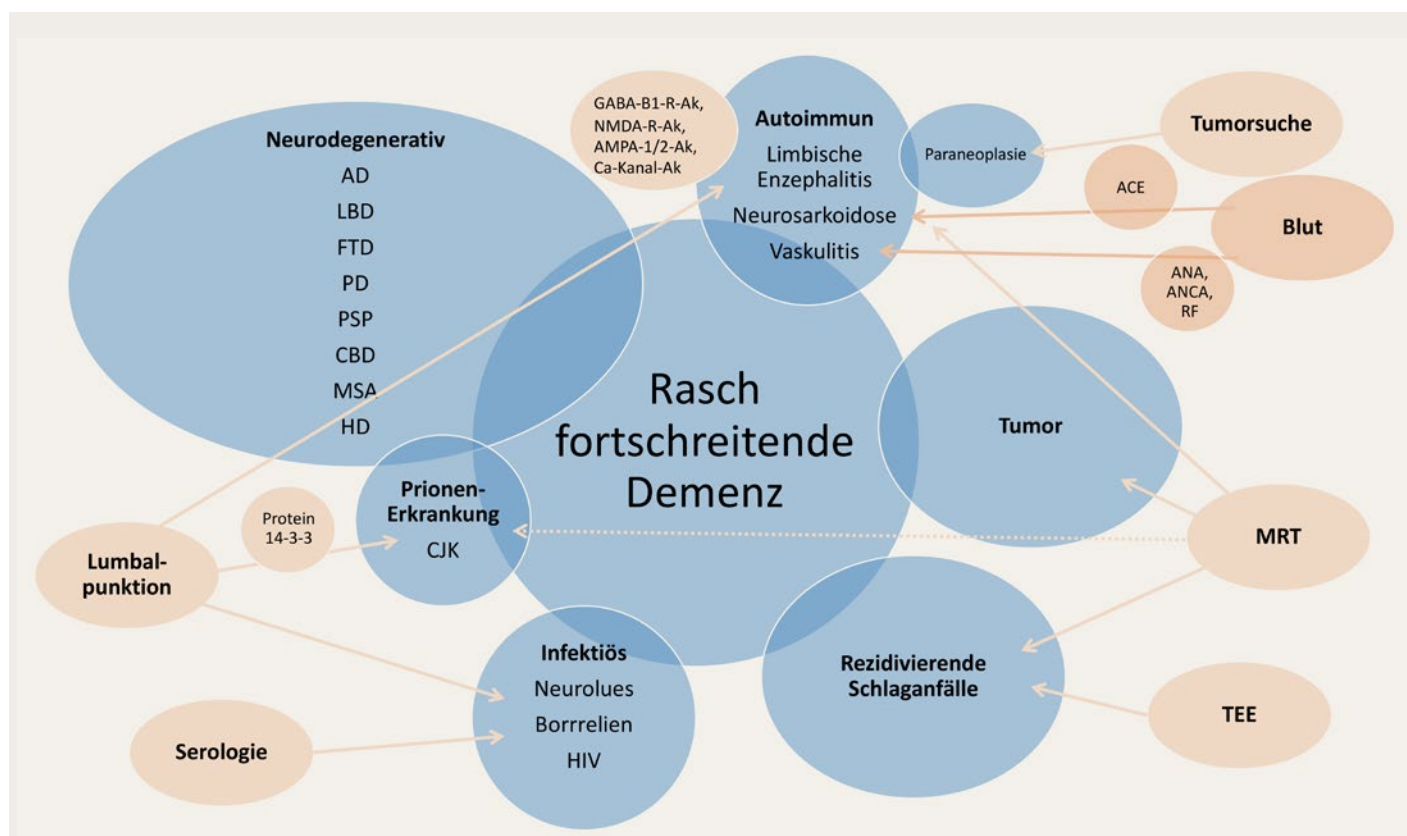


Abbildung 1: Differentialdiagnosen und Abklärungen bei einer rasch fortschreitenden Demenz.

ACE: «angiotensin converting enzyme»; AD: Alzheimer-Demenz; ANA: antinukleäre Antikörper; ANCA: anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; Ak: Antikörper; Ca: Kalzium; CBD: kortikobasale Degeneration; CJK: Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; FTD: frontotemporale Demenz; HD: Huntington-Erkrankung; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; LBD: Lewy-Body-Demenz; MRT: Magnetresonanztomographie; MSA: Multisystematrophie; PD: Parkinson-Krankheit; PSP: progressive supranukleäre Paralyse; RF: Rheumafaktor; TEE: transösophageale Echokardiographie.

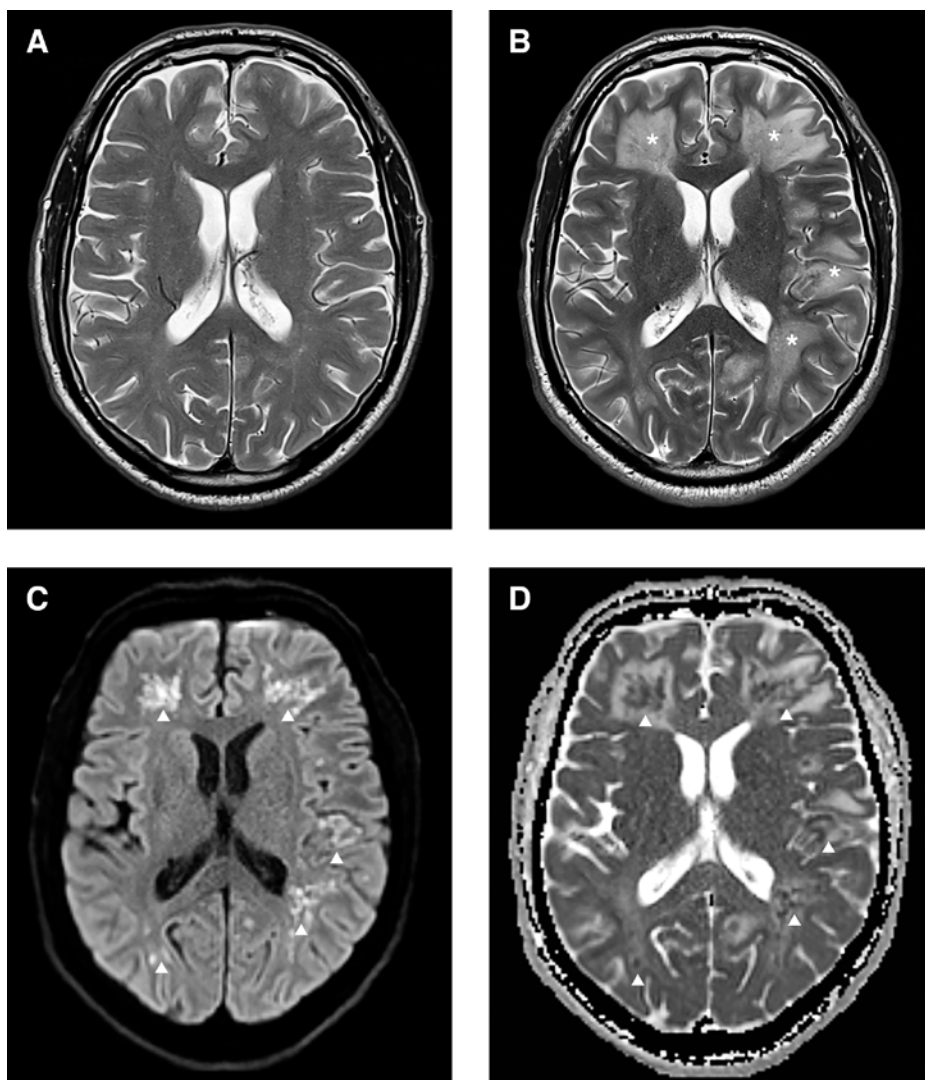


Abbildung 2: A/B) Magnetresonanztomogramm in T2-Gewichtung, Axialschnitte: Befund bei (A) Erstvorstellung und Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls sowie (B) 4 Wochen später nach dem zweiten epileptischen Anfall und Nachweis von rasch progredienten multifokalen Hyperintensitäten der weissen Substanz (*). C/D) Magnetresonanztomogramm, Axialschnitte, 4 Wochen nach Erstvorstellung in (C) diffusionsgewichteter (DWI-) und (D) Apparent-Diffusion-Coefficient-(ADC-)Sequenz: Die Pfeilspitzen zeigen die Diffusionsrestriktion in den pathologischen Arealen der weissen Substanz.

Aphasie und Paraphasien. Das zur Abklärung einer strukturellen Epilepsie ambulant durchgeführte Elektroenzephalogramm hatte unspezifische Funktionsstörungen links frontal bis zentral gezeigt, die jedoch nicht mit der Lokalisation des ischämischen Areals korrelierten. Diese Diskrepanz wurde erst retrospektiv erkannt.

Fremdanamnestisch konnte bei der aktuellen Vorstellung eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten mit zunehmender Einschränkung der Alltagstätigkeiten innerhalb des letzten Monats eruiert werden, insbesondere beschrieb die Lebenspartnerin eine progrediente Verwirrung und Apraxie. Es bestand eine gute Compliance bezüglich der antiepileptischen Therapie.

Status

Klinisch präsentierte sich ein kardiopulmonal stabiler und afebriler Patient. Zwar bestand eine

Amnesie zum Ereignis, der Patient war jedoch in der klinischen Untersuchung zu allen Qualitäten orientiert. Fokal-neurologische Ausfälle zeigten sich nicht, der Patient wirkte allerdings insgesamt verlangsamt.

Verlauf

In den folgenden Tagen der Hospitalisation war eine rasch progrediente demenzielle Entwicklung zu objektivieren, deren Ursache trotz ausgedehnter Diagnostik bei breiter Differentialdiagnose (Abb. 1) unklar blieb.

Auch eine (wie bereits einen Monat zuvor durchgeführte) Liquordiagnostik zeigte lediglich erhöhte Proteinwerte als Hinweis auf einen entzündlichen Prozess. Hinweise auf eine bakterielle Meningitis bestanden nicht, eine akute Neuroborreliose erschien bei negativem Wert für Immunglobulin M (IgM) unwahrscheinlich und auch Herpes-simplex-Viren, Varicella-Zoster-Viren sowie Enteroviren konnten im

Liquor nicht nachgewiesen werden. Ebenso waren die Serologien für Lues und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) negativ. Das «angiotensin converting enzyme» war erniedrigt, sodass ebenfalls keine Hinweise auf eine Sarkoidose bestanden.

Eine erneute Magnetresonanztomographie des Neurokraniums ergab im kurzfristigen Verlauf (nach knapp vier Wochen) eine Progression der unspezifischen, fleckförmigen Marklagerläsionen (Abb. 2).

Bildmorphologisch wurden eine Entmarkungserkrankung (Enzephalitis disseminata), eine Neuroborreliose oder eine Vaskulitis in Betracht gezogen – Entitäten, die im Verlauf laborchemisch bei negativer Rheuma- und Borrelien-Serologie mit grösster Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnten. Bei zwar untypischem Verteilungsmuster für eine limbische Enzephalitis erfolgte dennoch die Bestimmung der Antikörper sowie eine Tumorsuche mittels konventioneller Röntgenaufnahme, um ein paraneoplastisches Geschehen abzuklären. Die Ergebnisse waren unauffällig, ebenso wie der echokardiographische Befund hinsichtlich einer Endokarditis als möglicher Emboliequelle für ein kardioembolisches ischämisches Geschehen. Bei fehlendem Hinweis auf eine Prionenerkrankung (Protein 14-3-3 im Liquor normwertig) sowie weiterhin zunehmender Verschlechterung des neurologischen Zustandsbildes mit fluktuierender Kognition und ausgeprägter Fremdaggressivität erfolgte in Rücksprache mit den Kolleginnen und Kollegen der Neurologie die Verlegung ins Zentrumsspital zur weiteren Diagnostik. Eine empirische Therapie mit Aciclovir und Methylprednisolon intravenös wurde eingeleitet.

Diagnose

Am Zentrumsspital wurde die Lumbalpunktion wiederholt und bei weiterhin fehlenden Hinweisen auf einen viralen Infekt die Therapie mit Aciclovir im Verlauf sistiert. Laboranalytisch war lediglich eine unspezifische Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) zu objektivieren (660 U/l), eine diskrete Erhöhung der Transaminasen war auf die verabreichte antivirale Therapie zurückzuführen. In Zusammenschau der bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Resultate der laborchemischen und bildgebenden Untersuchungen konnte noch keine konklusive Diagnose gestellt werden. Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt eine Hirn- und Meningealbiopsie durchgeführt. Im histologischen Präparat zeigten sich reichlich intravaskuläre blastäre B-Lymphozyten mit einer lymphozytären Begleitenzephalitis (Abb. 3), vereinbar mit einem intravaskulären B-Zell-Lymphom.

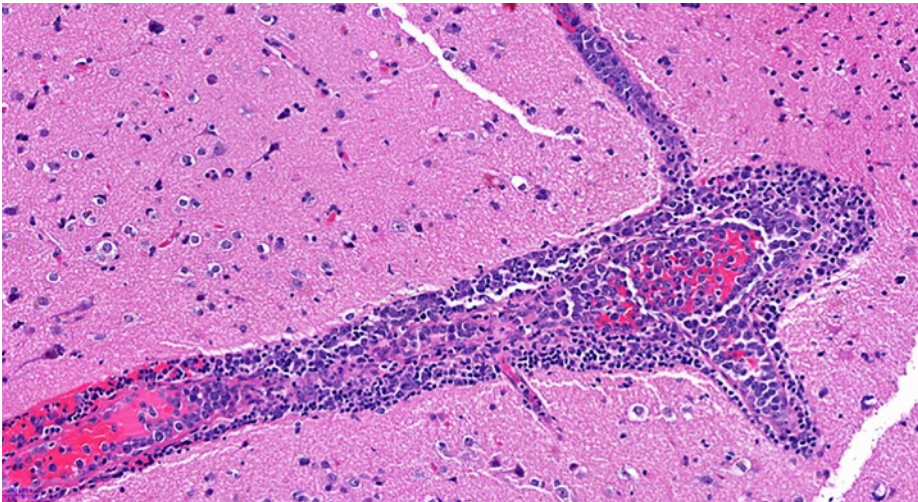


Abbildung 3: Histologischer Schnitt des Hirnbiopsats, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 100-fache Vergrößerung. Nachweis von reichlich intravaskulären blastären B-Zellen (schwarzer Pfeil) mit lymphozytärer Begleitenzephalitis.

Weiterer Verlauf und Therapie

Nach Durchführung der Staging-Untersuchungen (CT von Thorax und Abdomen, ophthalmologische Beurteilung) wurde in Zusammenarbeit mit den Kolleginnen und Kollegen der Hämatologie/Onkologie eine Therapie nach dem R-CHOP-14-Schema etabliert (R: Rituximab, C: Cyclophosphamid, H: Hydroxydau-norubicin, O: Vincristin, P: Prednison/Prednisolon, über 14 Tage). Darunter zeigten sich bereits nach drei Chemotherapie-Zyklen eine sehr gute Tumorregredienz und Beschwerdebesserung. Die initial beobachtete LDH-Erhö-hung, retrospektiv im Zusammenhang mit dem Lymphom interpretiert, normalisierte sich in-nerhalb wenigen Tagen. Der Patient konnte von einer intensivierten Logopädie und Ergotherapie im ambulanten Setting sowie von einer stationären Neurorehabilitation profitieren. Das Abschluss-MRT nach insgesamt sechs Zyklen R-CHOP-14 sowie zwei additiven Gaben von Rituximab zeigte bildgebend eine komplette metabolische und morphologische Remission.

Diskussion

Das intravaskuläre Lymphom gehört zu den aggressiven «diffuse large B-cell lymphoma» (DLBCL) [1–3]. Es tritt sehr selten auf, Betroffene sind bei Diagnosestellung meistens >60 Jahre alt und es besteht keine Geschlechterprädomi-nanz [4]. Das Lymphom ist in der Regel auf den intravaskulären Raum begrenzt, betroffen sind Kapillargefässe und postkapilläre Venolen, und im Gegensatz zum klassischen DLBCL sind die primären lymphatischen Organe nicht befallen [2, 3]. Lymphomzellen sind im peri-pheren Blut sowie im Knochenmark typischer-weise nicht zu finden [2, 3]. Es können poten-tiell alle Organe betroffen sein, bevorzugt

werden jedoch das zentrale Nervensystem und die Haut [2]. Ein isolierter Befall des zentralen Nervensystems, wie bei unserem Patienten, ist selten. In der Blutuntersuchung finden sich meistens ein pathologisches Hämatogramm sowie in bis zu 80% der Fälle erhöhte Werte für LDH und Beta-2-Mikroglobulin [1].

In der Literatur zählt das intravaskuläre Lymphom häufig zu den als «The Great Mas-querader» bezeichneten Befunden, da es sich mit einem grossen Spektrum an unspezifischen Symptomen, die unterschiedliche Organsysteme betreffen können, äussert [1]. Erst die histolo-gische Untersuchung von Gewebeproben lässt eine definitive Diagnosestellung zu [4], was in vielen Fällen erst post mortem möglich ist [1]. Da von einer disseminierten Erkrankung aus-gegangen wird, wird therapeutisch, gemäss den Richtlinien der DLBCL-Behandlung, pri-mär eine Immunchemotherapie nach dem R-CHOP-Schema eingesetzt [2, 5].

Korrespondenz

Martina Bontognali
Innere Medizin
Spital Oberengadin
Via Nouva 3
CH-7503 Samedan
bontognali.martina[at]spital.net

Verdankung

Alle kernspintomographischen Abbildungen sind Eigen-tum des Departements für Radiologie des Spitals Ober-engadin. Die histologische Abbildung kommt aus dem Institut für Pathologie des Kantonsspitals St. Gallen. Wir danken für die Zurverfügungstellung der Bilder.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die breite Differentialdiagnose neurodegene-rativer Erkrankungen stellt für periphere Re-gionalspitäler mit limitierten diagnostischen Mitteln eine besondere Herausforderung dar.
- Eine zeitnahe Verlegung in ein Zentrums-spital mit der Möglichkeit einer bioptischen Abklärung ist daher notwendig.
- Das Erzwingen einer frühen Hirnbiopsie bei progressiver neurologischer Verschlechterung, unspezifischen Veränderungen im Magnetresonanztomogramm und sonst un-ergiebigen Untersuchungen sollte ange-strebt werden [1].

Literatur

- 1 Fischer M, Iglseder S, Stockhammer G, Pfausler B. Intravascular large B-cell lymphoma mimicking central nervous system vasculitis. *J Clin Case Rep.* 2016;6(4):767.
- 2 Ferreri AJ, Dognini GP, Bairey O, Szomor A, Montalbán C, Horvath B, et al. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly im-proves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008;143(2):253–7.
- 3 Imai H, Shimada K, Shimada S, Abe M, Okamoto M, Kitamura K, et al. Comparative clinicopathological study of primary CNS diffuse large B-cell lymphoma and intravascular large B-cell lymphoma. *Pathol Int.* 2009;59(7):431–7.
- 4 Satzger I, Völker B, Kofahl-Krause D, Ganser A, Kapp A, Gutzmer R. Intravascular lymphoma: two case re-ports demonstrating the heterogeneity of the disease. *Hautarzt.* 2009;60(2):131–6.
- 5 Ferreri AJ, Dognini GP, Govi S, Crocchiolo R, Bouzani M, Bollinger CR, et al. Can rituximab change the usually dismal prognosis of patients with intravascular large B-cell lymphoma? *J Clin Oncol.* 2008;26(31): 5134–6.



Martina Bontognali, dipl. Ärztin
Medizinische Klinik, Spital Oberengadin,
Samedan