

Eine Krankheit mit Folgen

Ungewöhnliche Ursache einer Magenretention

Annina Gutzwiller^{a*}, dipl. Ärztin; Livia Kammerlander^{a*}, dipl. Ärztin; Katrin Schmid^b, dipl. Ärztin; Dr. med. Björn Becker^a
Kantonsspital Winterthur, Winterthur: ^a Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie; ^b Institut für Pathologie

* Geteilte Erstautorschaft

Fallbeschreibung

Ein 74-jähriger Patient mit Meläna, progredienter Anämie, Nausea und Emesis sowie Inappetenz und Gewichtsverlust von zwölf Kilogramm in den letzten drei Monaten wird hospitalisiert. 2014 wurde ein Morbus Waldenström (Makroglobulinämie Waldenström) diagnostiziert mit deutlich erhöhtem IgM (102 g/l) im Serum, erhöhten freien Leichtketten vom Typ Kappa (7768 mg/l) und einer Knochenmarkinfiltration von 80%. Die Diagnose untermauernd fand sich eine MYD88-p.L265P-Mutation bei CXCR4-Wildtyp. Als Erstlinientherapie wurden Rituximab, Cyclophosphamid und Dexamethason sowie als Zweitlinientherapie Cladribin eingesetzt. Bei erneuter Krankheitsprogression 2015 wurde auf den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) Ibrutinib umgestellt, mit Erreichen einer partiellen Remission (Abnahme der freien Leichtketten >50%, regredientes IgM auf 20,9 g/l, Rückgang der B-Symptomatik und initialen Lymphadenopathie/Splenomegalie sowie Stabilisierung des Hämoglobins und der Nierenfunktion).

Weiter besteht eine chronische Niereninsuffizienz KDIGO G3 (KDIGO: Kidney Diseases – Improving Global Outcomes), die 2014 im Rahmen einer Cast-Nephropathie interpretiert wurde. Zudem erfolgte 2016 eine Pacemaker-Einlage bei arteriovenösem (AV-) Block III°.

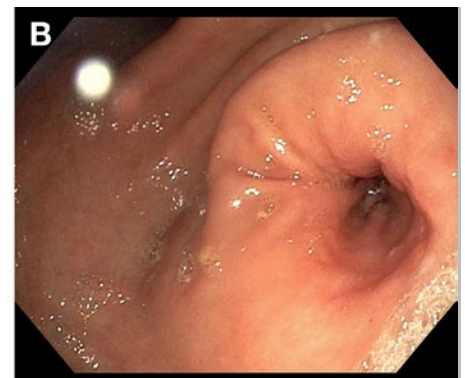
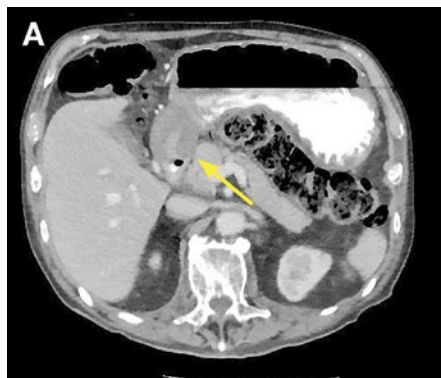


Abbildung 1: A) Computertomographischer Befund, B) endoskopischer Befund.

Bei Aufnahme ist der Patient hypoton (97/54 mm Hg), normokard, eupnoeisch und afebril. Die klinische Untersuchung ist bis auf eine Meläna in der digital rektalen Untersuchung unauffällig. Im Labor fallen ein Hämoglobin von 72 g/l, ein Kreatinin von 148 µmol/l und ein C-reaktives Protein (CRP) von 72 mg/l bei normalen Leukozyten auf.

Nach Kreislaufstabilisation mittels Volumengabe wird eine Gastroskopie durchgeführt, in der sich ein Retentionsmagen und eine schwere Refluxösophagitis als Blutungsquellen zeigen. Aufgrund der unklaren Magenretention wird ein Computertomogramm (CT) des Abdomens angefertigt (Abb. 1A), wobei sich eine zirkuläre Wandverdickung des Magenausgangs von 16 mm und eine mesenteriale Fettgewebsimbibierung, verdächtig auf eine Peritoneal-

karzinose, darstellen lassen. Nach Entlastung des Magens mittels ableitender Magenonde folgt eine Re-Gastroskopie mit nun sichtbarer, wulstiger Auftreibung des Magenantrums ohne mukosale Alterationen (Abb. 1B). Endosonographisch imponiert eine die Muscularis propria nicht überschreitende, zirkuläre Wandverdickung mit aufgehobener Architektur.

Frage 1

Was liegt diesem Befund vor allem in Hinblick auf die Vorerkrankungen des Patienten am ehesten zugrunde?

- a) Adenokarzinom des Magens
- b) Pankreaskarzinom
- c) Narbige Verziehung nach Ulkus
- d) Leiomyom
- e) Amyloidom

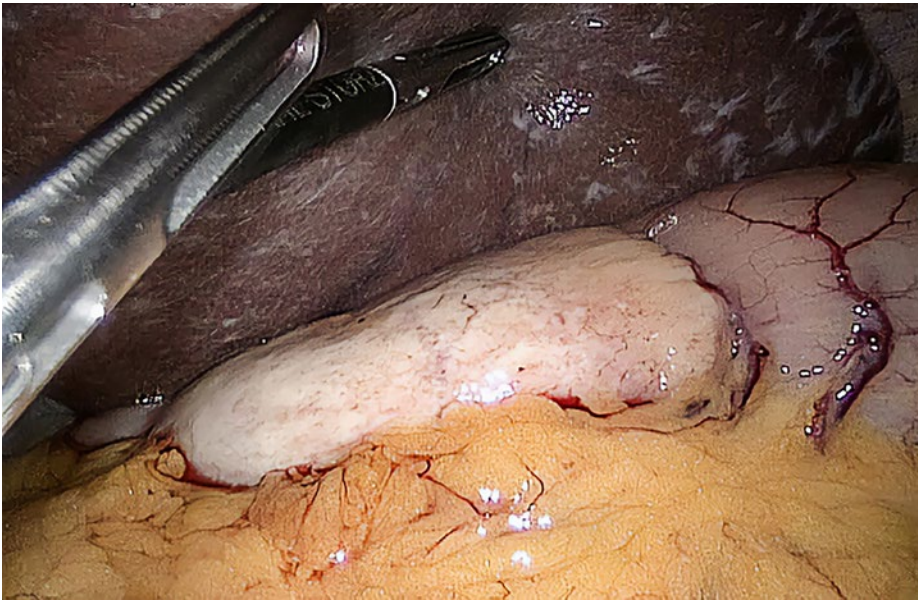


Abbildung 2: Intraoperativer Befund der Antrum-/Pylorusregion.

Ein Leiomyom, eine narbige Veränderung oder ein externer Prozess mit Infiltration/Kompression des Magenantrums ist bei einer zirkulären, wulstigen Veränderung äusserst unwahrscheinlich. Ein Adenokarzinom des Magens wäre durchaus eine mögliche Differentialdiagnose. Allerdings geht dieses meist mit mukosalen Veränderungen wie beispielsweise Ulzerationen einher und manifestiert sich kaum als zirkulärer, submukosaler Prozess.

Bei Morbus Waldenström und anderen Plasmazelldyskrasien kann als Komplikation eine Amyloidose auftreten, die sich meist systemisch und selten als fokale Raumforderung manifestiert. Daher sollte bei einer vorbestehenden Plasmazelldyskrasie an diese mögliche Differentialdiagnose gedacht werden [1–2].

Da eine endosonographische Feinnadelpunktion nicht ergiebig ist, wird eine diagnos-

tische Laparoskopie veranlasst. Intraoperativ zeigt sich einerseits eine derbe, manschettenförmige, tumoröse Läsion des Pylorus (Abb. 2), andererseits findet sich ein retroperitonealer Weichteilgewebstumor als mögliches Korrelat der im CT beschriebenen Fettgewebsimbibierung. Exzisionsbiopsien aus dem Pylorus und Retroperitoneum führen schliesslich zur Diagnose.

Frage 2

Welche histologische Färbung muss bei der Abteilung für Pathologie explizit verlangt werden?

- a) Kongo-Rot
- b) Berliner-Blau
- c) Silberimprägnation
- d) PAS-Färbung (Periodsäure-Schiff-Reaktion)
- e) Sudan-Schwarz

Bei Verdacht auf eine Amyloidose muss explizit nach einer Kongo-Rot-Färbung gefragt werden, da diese nicht zu den Standardfärbungen gehört und als einzige zuverlässig Amyloid, auch in kleinen Mengen, darstellen kann. In der Kongo-Rot-Färbung weist Amyloid klassischerweise eine Lachsfarbe auf und imponiert unter polarisiertem Licht apfelgrün-doppelbrechend (Abb. 3) [3]. Falls eine Biopsie aus dem betroffenen Organ nicht möglich ist, können abdominale Fettgewebs- oder Rektumbiopsien entnommen werden, die eine diagnostische Sensitivität von 73% respektive 75–85% aufweisen [4–7].

Mikroskopisch lässt sich im vorliegenden Fall in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung amorphes Material mit schlitzzartigen Bruchstellen nachweisen. Die Kongo-Rot-Färbung ist deutlich positiv. Immunhistochemisch sind diese Ablagerungen positiv für das Amyloid Kappa, aber negativ für Lambda, Amyloid-Transferrin (ATTR) und Amyloid A. Diese Befunde sprechen für eine AL-Amyloidose auf Boden des bekannten Morbus Waldenström. In der retrospektiven Beurteilung der Magen-, Ösophagus- und Duodenalbiopsien lässt sich in der Kongo-Rot-Färbung ebenfalls perivaskuläres Amyloid nachweisen.

Frage 3

Welche weitere Abklärung ist bei Neudiagnose einer Amyloidose nicht vorgesehen?

- a) Blutbild mit Zelldifferenzierung
- b) Echokardiographie, Elektrokardiogramm, Troponin und NT-proBNP
- c) Leberwerte
- d) Eiweisselektrophorese und Immunfixation im Serum und Urin sowie Bestimmung der freien Leichtketten
- e) Schädel-Magnetresonanztomographie

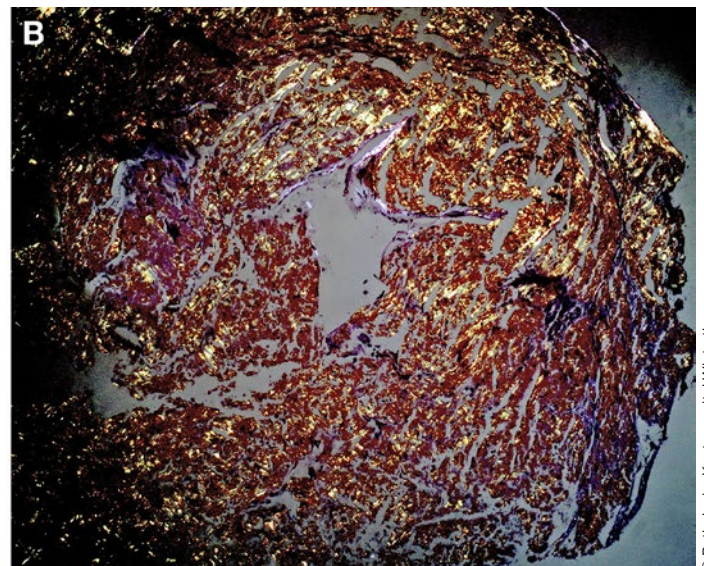
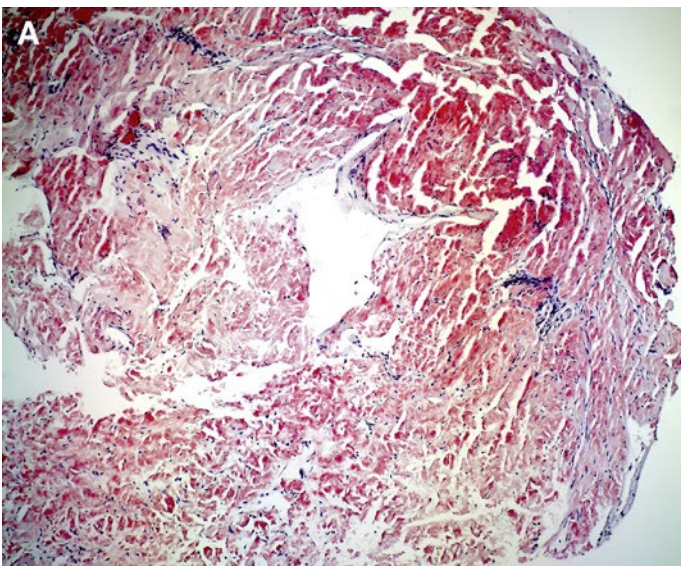


Abbildung 3: Mikroskopische Darstellung des Amyloids in der Kongo-Rot-Färbung: **A)** Aufnahme im Durchlicht Hellfeld und **B)** Aufnahme im Durchlicht polarisiert; Vergrösserung 100-fach.

Was ist Ihre Diagnose?

Die diagnostischen Kriterien einer AL-Amyloidose beinhalten das Vorliegen einer systemischen Erkrankung mit Nachweis einer monoklonalen Gammopathie, Vermehrung von freien Leichtketten sowie eine histologische Dokumentation und immunhistologische Typisierung des Amyloids [5, 8]. In einem ersten Schritt sollte die zugrunde liegende klonale Plasmazellerkrankung gesucht werden. Da es sich in der Regel um eine systemische Erkrankung handelt, muss folgend zwingend ein Organbefall ausgeschlossen werden. Aufgrund der häufigen Nierenbeteiligung mit Albuminurie bis hin zum nephrotischen Syndrom sollte eine Urinuntersuchung (Urinchemie und Elektrophorese) erfolgen. Die Leber ist ebenfalls oft involviert, was sich durch eine erhöhte alkalische Phosphatase äussern kann [9]. Prognoselimitierend ist vor allem der kardiale Befall, weshalb eine Echokardiographie («Speckle Tracking» = granuläres Funkeln des Myokards), ein Elektrokardiogramm (Niedervoltage, Rhythmusstörungen und Pseudoinfarktmuster) sowie die Messung der kardialen Biomarker («N-terminal pro b-type natriuretic peptide» [NT-proBNP] und Troponin) dazu gehören [7, 8, 10]. Eine Elektroneuromyographie kann bei Symptomen einer Polyneuropathie ergänzend durchgeführt werden.

Unser Patient war bereits bei der Erstdiagnose des Morbus Waldenström nephrologisch abgeklärt worden. Bei einer Proteinurie von 3,3 g/24 Stunden mit vollständigem Paraprotein der Klasse IgM und deutlich erhöhten freien Leichtketten im Serum wurde von einer Cast-Nephropathie ausgegangen. Anhalt für eine Amyloidose ergab sich bei kaum erhöhter Albuminurie (150 mg/Tag) nicht. Auf eine Nierenbiopsie wurde damals aufgrund des Blutungsrisikos und fehlender therapeutischer Konsequenz verzichtet. Kardial besteht zwar ein AV-Block III°, mit jedoch nur diskret erhöhtem NT-proBNP und fehlendem «Speckle Tracking» in der Echokardiographie, sodass dieser als degenerativ gewertet wurde. Eine kardiale Magnetresonanztomographie mit Frage nach subendokardialen Gadolinium-Enhancement (typisch bei kardialer Amyloidose [8]) war nicht erfolgt.

Frage 4

Welche therapeutische Massnahme halten Sie im vorliegenden Fall für am besten geeignet?

- a) Bortezomib-basierte Chemoimmuntherapie
- b) Operation
- c) Dilatation
- d) Stent
- e) Best Supportive Care

Bei symptomatischem, stenosierendem Magenaustrittsprozess ist eine alleinige Chemotherapie wegen der verzögert einsetzenden Wirkung ungenügend, da eine hämatologische Antwort erst nach 1–4 Monaten zu erwarten ist [8, 11]. Eine derart ausgeprägte Amyloidose würde, wenn überhaupt, noch viel später ansprechen, da sich das bereits im Gewebe angesammelte Amyloid nicht herauslösen lässt.

Im Vordergrund steht deswegen eine problemorientierte Akuttherapie zur Behebung der Obstruktion. In unserem Fall wird zur Sicherstellung der Magenpassage endoskopisch ein transpylorischer, unbeschichteter Stent eingelegt. Von invasiveren Therapiemöglichkeiten wie einer Operation (distale Magenresektion oder Gastroenterostomie) oder rezidivierend notwendigen Dilatationen wird aufgrund des Alters und der Komorbiditäten des Patienten Abstand genommen.

Je nach gastrointestinaler Symptomatik einer Amyloidose können zudem supportiv prokinetische, antiemetische und diätetische Therapien, eine Supplementation bei Malabsorption sowie eine medikamentöse Therapie von Reflux oder Diarrhoe erfolgen.

Frage 5

Wie häufig ist eine AL-Amyloidose beim Morbus Waldenström?

- a) 1–5%
- b) 6–10%
- c) 10–20%
- d) 20–30%
- e) 50%

Diskussion

Morbus Waldenström ist ein seltenes, niedrig-malignes B-Zell-Lymphom mit monoklonaler IgM-Gammopathie (Inzidenz von 3 / 1 Mio. Personen / Jahr) [12]. Eine AL-Amyloidose als Komplikation dieser Erkrankung tritt bei 6–10% der Patientinnen und Patienten auf [12]. Amyloid entsteht durch Fehlfaltung von Vorläuferproteinen, die im Blutplasma zirkulieren und sich als unlösliche Fibrillen in der extrazellulären Matrix ablagern und so strukturelle und funktionelle Organdysfunktionen verursachen [13].

Bei der AL-Amyloidose sind am häufigsten Herz, Nieren, Leber sowie das periphere und autonome Nervensystem betroffen [14]. Symptome einer gastrointestinalen Amyloidose treten in circa 17% der Fälle auf und sind meist unspezifisch, sodass häufig mehrere Monate bis zur Diagnosefindung vergehen können [9]. Klinisch können Gewichtsverlust, Diarrhoe, Malabsorption, Bauchschmerzen, Blutungen oder eine Gastroparese vorliegen

[4]. Auch endoskopische Befunde sind meist nicht wegweisend und variieren von Magenfaltungsverdickung, Erythem, Ulzerationen bis hin zur submukosalen Raumforderung [16]. Entsprechend wichtig ist daher eine histologische Diagnosesicherung.

Die Prognose ist abhängig von der Grunderkrankung sowie der Anzahl und dem Ausmass der befallenen Organe. Bei gastrointestinaler Beteiligung besteht oft ein ausgedehnter Organbefall mit entsprechend ungünstiger Prognose (7,9 Monate vs. 15,8 Monate) [17]. Bei begrenztem Organbefall und gutem Ansprechen auf die Therapie beträgt das mittlere Überleben acht Jahre [18].

Prinzipiell ist die Behandlung der amyloidproduzierenden Grunderkrankung und damit die Verhinderung der Produktion neuer freier Leichtketten das oberste Therapieziel. Die Standardtherapie einer AL-Amyloidose bei zugrunde liegendem Plasmazellklon ist eine Bortezomib-basierte Chemotherapie in Kombination mit dem Anti-CD-38-Antikörper Daratumumab [18]. Bei jungen Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand kann nach Induktionstherapie eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation evaluiert werden. Aktuell werden zudem in Phase-III-Studien die monoklonalen Antikörper Birtamimab und CAEL-101 bei fortgeschrittenen Stadien der AL-Amyloidose getestet, die zirkulierenden und bereits abgelagertes Amyloid neutralisieren sollen.

BTKi zeigen beim therapierefraktären Morbus Waldenström ein gutes Ansprechen, insbesondere bei vorhandener MYD88-Punktmutation und CXCR4-Wildtyp [12]. Es liegen jedoch keine aussagekräftigen Daten für die AL-Amyloidose vor.

Im dargelegten Fall ist es trotz anhaltender Partialremission des Morbus Waldenström zu einer systemischen AL-Amyloidose mit konsekutiver Magenausgangsstenose gekommen. Ob sich dies bereits vor oder erst unter Therapie mit Ibrutinib entwickelt hat, lässt sich abschliessend nicht klären. Der Patient ist aber zwei Jahre nach der Stenteinlage wohlauf und kann sich suffizient peroral ernähren. Dieser Fall zeigt eindrücklich, wie wichtig es ist, bei Plasmazelldyskrasien und unklaren gastrointestinalen Symptomen an die seltene Komplikation einer Amyloidose zu denken und diese zu suchen (Biopsie mit Kongo-Rot-Färbung).

Ergänzend zu erwähnen ist, dass eine tiefere Remission erstrebenswert wäre, ein Therapiewechsel unter den gegebenen Umständen bei diesem Patienten (initiale Chemotherapie / BTKi mit Krankheitsprogress, Polymorbidität, Alter) jedoch eine grosse Herausforderung

wäre. Die anhaltend gute Symptomkontrolle sowie die fehlenden Hinweise für einen anderweitig relevanten Organbefall mögen für die behandelnde Hämatonkologin oder den behandelnden Hämatonkologen mitentscheidend gewesen sein, vorerst an der Therapie mit Ibrutinib festzuhalten.

Antworten

Frage 1: e. Frage 2: a. Frage 3: e. Frage 4: d. Frage 5: b.

Korrespondenz

Livia Kammerlander
Kantonsspital St. Gallen
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
livia.kammerlander[at]kssg.ch

Verdankung

Wir danken Frau Dr. med. Martina Bertschinger, Klinik für medizinische Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital Winterthur, für das Gegenlesen des Artikels, Herrn Dr. med. Thomas Bächler, Viszeralchirurgie, Kantonsspital Winterthur, für die Bereitstellung der intraoperativen Bilder, Frau Dr. med. Renata Flury-Frei, Pathologie, Kantonsspital Winterthur, für die Bereitstellung der Histologiebilder und Prof. Dr. med. Christoph Binkert, Radiologie, Kantonsspital Winterthur, für die Bereitstellung und Befundung der CT-Bilder.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

AG und LK haben 2022 finanzielle Unterstützung für eine Seminarwoche von Dr. Falk Pharma erhalten. KS und BB haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Lu R, Richards T. A Focus on Waldenström Macroglobulinemia and AL Amyloidosis. *J Adv Pract Oncol*. 2022;13(Suppl 4):45–56.
- 2 Milani P, Merlini G. Monoclonal. IgM-related AL amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29(2):241–8.
- 3 Alshehri SA, Hussein MRA. Primary Localized Amyloidosis of the Intestine: A Pathologist Viewpoint. *Gastroenterology Res*. 2020;13(4):129–37.
- 4 Rowe K, Pankow J, Nehme F, Salyers W. Gastrointestinal Amyloidosis: Review of the Literature. *Cureus*. 2017;9(5):e1228.
- 5 Schwotzer R, Flammer AJ, 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.
- 6 Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol*. 2018;72:71–9.
- 7 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2020;95(7):848–60.
- 8 Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. *Blood Rev*. 2020;40:100636.
- 9 Dahiya DS, Kichloo A, Singh J, Albosta M, Wani F. Gastrointestinal amyloidosis: A focused review. *World J Gastrointest Endosc*. 2021;13(1):1–12.
- 10 Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–54.
- 11 Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Walden-

ström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*.

2015;372(15):1430–40.

12 Bou Zerdan M, Valent J, Diacovo MJ, Theil K, Chaulagain CP. Utility of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in Light Chain Amyloidosis Caused by Lymphoplasmacytic Lymphoma (Waldenström's Macroglobulinemia). *Adv Hematol*. 2022;1182384.

13 Baker KR, Rice L. The amyloidoses: clinical features, diagnosis and treatment. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2012;8(3):3–7.

14 Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:54.

15 Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, Wolfe JT 3rd, Kurtin PJ, Oldenburg WA. Symptomatic Gastric Amyloidosis in Patients With Primary Systemic Amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(8):763–7.

16 Liu X-M, Di L-J, Zhu J-X, Wu X-L, Li H-P, Wu H-C, et al. Localized primary gastric amyloidosis: Three case reports. *World J Clin Cases*. 2020;8(19):4667–75.

17 Inayat F, Ur Rahman A, Zahid E, Ali NS, Charles R. Symptomatic involvement of the stomach and duodenum as initial presentation of AL amyloidosis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1).

18 Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46–58.



Annina Gutzwiller, dipl. Ärztin
Klinik für Gastroenterologie und
Hepatologie, Kantonsspital Winterthur,
Winterthur



Livia Kammerlander, dipl. Ärztin
Klinik für Gastroenterologie und
Hepatologie, Kantonsspital Winterthur,
Winterthur