

Extramedulläres Myelom als Ursache einer oberen Gastrointestinalblutung

Was macht das Myelom im Magen?

Dr. med. Sibylle Wolleb^a, Dr. med. Luca Giudici^b, PD Dr. med. Esther Bächli^c, Dr. med. Georg Tscherry^a

^a Departement Medizin, Abteilung Onkologie, Spital Uster; ^b Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich; ^c Departement Medizin, Spital Uster

Fallbericht

Anamnese

Eine 79-jährige Patientin stellte sich Anfang 2016 mit akut aufgetretenem Schwindel und Schwäche auf dem Notfall vor. Fremdanamnestisch (Ehemann) bestand seit zwei Tagen Meläna. Die Patientin nahm weder ein Antikoagulans noch einen Thrombozytenaggregationshemmer oder nichtsteroidale Antirheumatika ein. Abdominale Schmerzen oder B-Symptome wurden verneint.

Seit einem Jahr war eine Eisenmangelanämie bekannt, deren weitere Abklärung die Patientin abgelehnt hatte. In der persönlichen Anamnese bestand eine Schizophrenie, die unter Therapie mit Clozapin seit vielen Jahren stabil eingestellt war.

Im Jahr 2012 wurde die Diagnose eines multiplen Myeloms gestellt. Damals war die Patientin mit rechtsseitigen Hüftschmerzen symptomatisch geworden. Computertomographisch zeigten sich beidseits in den proximalen Femora Osteolysezonen (Abb. 1). Andere Osteolysen oder Tumoren fanden sich im CT Thorax-Abdomen-Becken nicht.

Zur Suche eines Primärtumors erfolgte auch eine Gastroskopie. Hier zeigten sich wulstige Magenfalten und Ulzerationen am Übergang von Magenkorpus in den Fundus. Die Biopsie der Magenschleimhaut ergab eine chronische *Helicobacter pylori*-negative Gastritis, aber keine Malignität.

Bei unauffälliger Eiweisselektrophorese und Verdacht auf ein asekretorisches multiples Myelom erfolgte 2012 eine Knochenmarkbiopsie mit Aspirat. Es konnte jedoch keine Infiltration mit Plasmazellen festgestellt werden. Wegen Frakturgefährdung bei stark ausgedünnter Kortikalis wurde das rechte Femur mit einem proximalen Femurnagel versorgt. Gleichenorts wurden intraoperativ Knochenbiopsien entnommen. Es zeigte sich ein ausgedehntes Infiltrat mit Plasmazellen mit Lambda-Leichtkettenrestriktion, vereinbar mit der Diagnose eines multiplen Myeloms.

Anzeichen einer weiteren Endorganschädigung im Sinne einer Anämie, Hyperkalzämie oder Niereninsuf-

fizienz waren nicht vorhanden. Das β_2 -Mikroglobulin war nicht erhöht und das Albumin normwertig, so dass ein Stadium I nach internationalem Staging-System vorlag. In der Annahme eines isolierten beidseitigen Befalls der proximalen Femora wurden diese mit je 30 Gray radiotherapiert. Anschliessend war die Patientin schmerzfrei und gut mobil. Sie erhielt alle vier Wochen Zoledronat intravenös. Einen Monat nach der Hospitalisation wurde die Patientin endoskopisch nachkontrolliert. Die ulzerierende Gastritis war unter Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor abgeheilt, während sich die Protrusionen im Magen unverändert darstellten.

In den regelmässigen Nachkontrollen (klinisch, konventionell radiologisch) gab es bis 2016 keinen Hinweis auf ein Rezidiv des multiplen Myeloms. Im Verlauf fiel jedoch auf, dass die freien Leichtketten Lambda anstiegen. Zudem wurde 2015 eine Eisenmangelanämie festgestellt, deren Abklärung die Patientin, wie bereits erwähnt, abgelehnt hatte.



Abbildung 1: Computertomographie des rechten Femurs: Osteolyse mit Ausdünnung der Kortikalis am proximalen Femur (Pfeil) (linkes Femur nicht gezeigt).



Sibylle Wolleb



Abbildung 2: Gastroskopie Anfang 2016: Blutender Tumor an der grossen Kurvatur.

Status

Beim Eintritt auf den Notfall Anfang 2016 präsentierte sich die Patientin wach, orientiert und hämodynamisch stabil. Bei der Inspektion des Anus zeigte sich Teerstuhl vermischt mit hellrotem Blut. In der digital-rektalen Untersuchung war kein Tumor palpabel. Abdominal wurden keine Resistenzen getastet und die Darmgeräusche waren normal.

Befunde

Laborchemisch fiel eine ausgeprägte Eisenmangelanämie auf, mit einem Hämoglobin von 77 g/l und einem Ferritin von 4 µg/l. Thrombozyten und INR waren im Normbereich. Zur Abklärung der gastrointestinalen Blutung erfolgten eine Ösophagogastroduodenoskopie und eine Ileokoloskopie. In der oberen Endoskopie offenbarten sich ein stark blutender, ulzerierter submuköser Tumor sowie zwei kleinere submuköse Läsionen an der grossen Kurvatur (Abb. 2). Wegen der Blutung und der submukösen Lage des Tumors wurde nicht biopsiert.

In der Annahme eines gastrointestinalen Stromatumors (GIST) erfolgte eine CT. Intraabdominal kam ein Tumor an der grossen Magenkurvatur zur Darstellung, der sich vom Zwerchfell bis zum Milzhilus und zur Pankreascauda ausdehnte. Ein zweiter, kleinerer Tumor zeigte sich pararektal, mit Ausdehnung entlang der iliakalen Gefässe. Die Tumormasse im Bereich der grossen Kurvatur wurde sonographisch gesteuert biopsiert. Die histologische Aufarbeitung der Probe ergab ein ausgedehntes Infiltrat mit Plasmazellen, vereinbar mit einer extramedullären Manifestation des bekannten Myeloms (Abb. 3).

Im FDG-PET-CT zum Staging zeigten sich sowohl die perigastrische als auch die pararektale Raumforderung stark FDG-avid (Abb. 4.) Zudem bestand Verdacht auf einen Befall im Zoekum, das sich allerdings in der Koloskopie unauffällig darstellte.

Eine Knochenmarkbiopsie mit Aspirat ergab weiterhin keinen Befall durch das multiple Myelom. Im Serum wurde eine deutliche Erhöhung der Lambda-Leichtketten gemessen, mit Verschiebung der Kappa/Lambda-Ratio auf 0,04 (Norm: 0,26–1,65). Auch das β_2 -Mikroglobulin war jetzt erhöht (2,99 mg/l, Norm: <2,15 mg/l).

Diagnose

Zusammenfassend wurde mittels Endoskopie, CT, PET-CT und perigastrischer Biopsie die Diagnose eines extramedullären Myeloms mit ausgedehntem intraabdominalen Befall gestellt. Es handelt sich um ein Rezidiv eines vier Jahre früher diagnostizierten multiplen Myeloms der Femur-Markräume. Bei der Diagnose des

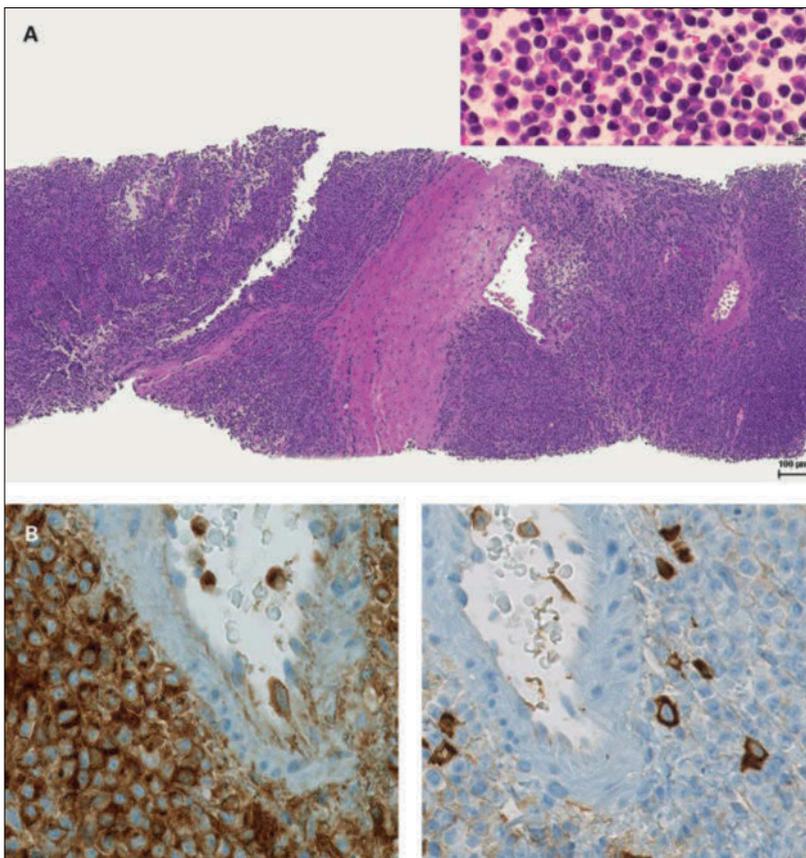


Abbildung 3: Histologie/Immunhistochemie der Stanzbiopsie aus dem perigastrischen Tumor.

A) In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung erkennt man ein dichtes Infiltrat bestehend aus Plasmazellen mit exzentrisch gelegenem Zellkern und eosinophilem Zytoplasma. Vergrösserung: unten 40×, rechts 400×. **B)** Immunhistochemisch exprimieren nahezu alle Plasmazellen die Leichtkette Lambda (links). Hingegen nur sehr vereinzelte eingestreute (nicht neoplastische) Plasmazellen exprimieren die Leichtkette Kappa (rechts). Braune Anfärbung = Positivität, Blau = Gegenfärbung. Vergrösserung 400×.



Abbildung 4: FDG-PET-CT Anfang 2016: Hochaktiver Tumor an der grossen Kurvatur des Magens (9,3 × 10,7 × 8,8 cm). FDG-Anreicherung im Zoekum (Pfeile).

Rezidivs bestand kein Hinweis auf einen ossären Befall (weder im PET-CT noch in der Knochenmarkbiopsie/im Aspirat).

Therapie

Unter intravenöser Protonenpumpeninhibitor-Therapie und Antifibrinolyse mittels Tranexamsäure sistierte die Blutung. Während des einwöchigen Spitalaufenthalts erhielt die Patientin gesamthaft zwei Erythrozytenkonzentrate und 2 g parenterales Eisen, mit adäquatem Anstieg des Hämoglobins. Einen Monat nach Spitalaustritt war das Hämoglobin normalisiert. Es wurde die Indikation zur palliativen Systemtherapie gestellt. Die Patientin erhielt ambulant eine Dreierkombination mit einem Proteasom-inhibitor (Bortezomib), einer alkylierenden Chemotherapie (Melphalan) und Prednison. Die Therapie wurde von der Patientin gut toleriert. Nach dem ersten Zyklus lehnte sie jedoch die Fortsetzung der Therapie ab. Sie

begründete diesen Entscheid mit der momentanen Beschwerdefreiheit. Bei der letzten Kontrolle im Sommer 2016 war die Patientin weiterhin asymptomatisch. Etwas überraschend zeigte sich eine vollständige Normalisierung der freien Leichtketten Lambda mit normaler Ratio der Leichtketten Kappa/Lambda. Von einer bildgebenden Untersuchung wurde abgesehen, da sich daraus keine therapeutischen Konsequenzen ergeben hätten.

Diskussion

Das extramedulläre Myelom (EMM) ist definiert durch den Nachweis von Plasmazellen ausserhalb des Knochenmarks, ohne dass ein direkter räumlicher Zusammenhang mit dem Knochenmark besteht [1]. Zur besseren Abgrenzung des Begriffs EMM wird von manchen Autoren empfohlen, die vom Knochen ausgehenden Weichteilinfiltationen *Plasmozytome* zu nennen («bone-related plasmocytomas») [2]. EMM entstehen wahrscheinlich durch hämatogene Ausbreitung. Bei der beschriebenen Patientin formten maligne entartete Plasmazellen einen submukösen Magentumor. Durch Ulzeration kam es zu einer oberen Gastrointestinalblutung. Die Eisenmangelanämie war bereits ein Jahr vor der Präsentation mit Meläna aufgefallen. Retrospektiv wurde in der Abdomen-CT von 2012 eine asymmetrische Verdickung der Magenwand gesehen. Mehrmalige Biopsien der Magenschleimhaut ergaben damals jedoch keine Infiltration durch Plasmazellen. Rückblickend liegt die Vermutung nahe, dass schon bei der Diagnosestellung des Myeloms eine submuköse Plasmazellinfiltration des Magens vorgelegen hatte. Die Magenwandverdickung, der Anstieg der freien Leichtketten im Verlauf und die Ausbildung einer Eisenmangelanämie sprechen für diese Hypothese. In diesem Fall würde es sich nicht um ein extramedulläres Rezidiv handeln, sondern um einen synchronen medullären und extramedullären Befall, wobei der extramedulläre Befall erst zu einem späteren Zeitpunkt symptomatisch wurde.

In der Differentialdiagnose einer Eisenmangelanämie gehört eine Plasmazellinfiltration des Magens auch bei Myelompatienten nicht zu den häufigen Ursachen. Der Fall bietet aber die Gelegenheit, einige Aspekte des EMM, die nicht so geläufig sind, zu illustrieren.

Leber, Haut, Lymphknoten, Zentralnervensystem (ZNS), Nieren, Pankreas und Pleura (Pleuraerguss) sind häufigere Lokalisationen von EMM [1]. Eine Mageninfiltration kommt in der Literatur selten vor, ist aber schon beschrieben worden [3]. Endoskopisch finden sich bei Magenbefall Ulzerationen, ulzerierte Tumoren und verdickte Magenfallen wie in diesem Fall, aber

Korrespondenz:
Dr. med. Sibylle Wolleb
Departement Medizin
Abteilung Onkologie
Spital Uster
Brunnenstrasse 42
CH-8610 Uster
sibylle.wolleb[at]
spitaluster.ch

auch Polypen, Plaques und eine diffuse Infiltration können vorkommen [3]. Zur Unterscheidung von anderen, häufigeren Neoplasien wie Magenkarzinomen oder Lymphomen ist eine Biopsie erforderlich.

Die genaue Prävalenz von EMM ist nicht definiert. An Zentren wird bei Erstdiagnose bei 6–8% aller Myelom-Patienten ein EMM festgestellt. Im Rezidiv wird eine Häufigkeit von 10–30% genannt, abhängig von der teilweise unterschiedlichen EMM-Definition [1]. Somit ist ein Befall ausserhalb des Knochenmarks gar nicht so selten. Da die konventionellen Skelettröntgenbilder bei der Abklärung von Plasmazellerkrankungen heute durch sensitivere Untersuchungsmethoden (Ganzkörper-«low dose»-CT, PET-CT und MRT) abgelöst werden, und weil Patienten mit multiplem Myelom länger leben, nimmt die Inzidenz weiter zu [4].

Im klinischen Alltag kann ein asymptomatisches EMM verpasst werden, wenn nicht bewusst danach gesucht wird. Andererseits können klinische oder radiologische Befunde eines (noch nicht diagnostizierten) EMM für Verwirrung sorgen. Beispielsweise ist eine Pankreasinfiltration im CT und im PET-CT nicht von einem Pankreaskarzinom zu unterscheiden. Für die Diagnose eines extramedullären Befalls haben MRT und FDG-PET-CT eine hohe Sensitivität [5]. Der Goldstandard ist die Biopsie, mit der eine Infiltration durch klonale Plasmazellen nachgewiesen wird. Bei ZNS-Befall ist die positive Liquorzytologie wegweisend. Im Vergleich zum rein medullären multiplen Myelom findet sich bei EMM häufiger ein asekretorischer Subtyp oder eine Lambda-Leichtkettenexpression.

Ein EMM kann sowohl bei Erstdiagnose als auch im Rezidiv eines multiplen Myeloms erstmals vorhanden sein und sowohl mit als auch ohne Knochenmarkbefall vorkommen. Der Verlauf ist heterogen, aber insgesamt ist das Auftreten eines EMM prognostisch ungünstig. Dementsprechend sind EMM oft mit Befunden assoziiert, die beim Myelom mit einer Hochrisikosituation einhergehen, wie beispielsweise einer hohen LDH und ungünstigen zytogenetischen Eigenschaften (z.B. einer Translokation (4;14) oder Deletion 17p). Wahrscheinlich reflektieren diese Marker die unterschiedliche Biologie des extramedullären Tumors im Vergleich zum medullären multiplen Myelom.

Therapie

Die Therapie eines EMM, ob mit oder ohne Beteiligung des Knochenmarks, unterscheidet sich nicht grundlegend von der Therapie des multiplen Myeloms. Jedoch wurden die Therapiekonzepte beim «klassischen», das heisst mehrheitlich Knochenmark-assoziierten Myelom etabliert. Es existieren keine prospektiven Studien zu EMM. Bei jüngeren, fitten Patienten wird eine Induktions-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation angestrebt. Aufgrund des hohen Rezidivrisikos ist eine Erhaltungstherapie zu diskutieren. Bei älteren Patienten wird eine Bortezomib-haltige Dreierkombination oder eine Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason empfohlen [1]. Die Therapie des multiplen Myeloms befindet sich gegenwärtig stark im Wandel. Inwieweit neue Therapien wie Daratumumab, Elotuzumab, Carfilzomib, Ixazomib oder Panobinostat die Prognose von Patienten mit EMM verbessern werden, bleibt abzuwarten.

Bei einer solitären extramedullären Manifestation (als *solitäres extramedulläres Plasmozytom* bezeichnet), die mehrheitlich im Kopf-Hals-Bereich auftritt, wird mittels Radiotherapie alleine in über 80% der Fälle eine langfristige lokale Kontrolle erzielt.

Verdankung

Dr. Andreas Meili (Nuklearmedizin, Kantonsspital Winterthur) für die PET-CT-Bilder, Dr. Lutz Seebach (Medizin/Gastroenterologie, Spital Uster) für die gastroenterologischen Inputs und die Gastroskopiebilder, Dr. Urs Strobel (Medizin/Onkologie, Spital Uster) für die Durchsicht des Manuskriptes, Dr. Urs Bachmann (Radiologie, Spital Uster) für das Überlassen der CT-Bilder.

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Beim multiplen Myelom kann sowohl bei Diagnosestellung als auch im Rezidiv ein extramedullärer Befall vorhanden sein.
- Bei Myelompatienten, die sich mit neuen oder unklaren Symptomen oder Befunden präsentieren, sollte an die Möglichkeit eines extramedullären Befalls gedacht werden.
- Grundsätzlich können extramedulläre Myelome (EMM) in allen Organen, inklusive Haut und Zentralnervensystem, auftreten.
- Die Diagnose wird mittels MRT oder FDG-PET-CT gestützt und durch eine Biopsie bewiesen.
- In der Behandlung unterscheiden sich EMM nicht grundsätzlich von der Therapie der medullären multiplen Myelome. Bei jüngeren Patienten ohne schwere Komorbiditäten ist eine Induktions-Chemotherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, indiziert. Bei älteren Patienten oder bei Komorbiditäten ist eine Bortezomib-haltige Dreierkombinations-Chemotherapie oder Lenalidomid/Dexamethason die Therapie der Wahl.
- Insgesamt ist das Auftreten eines extramedullären Befalls ein prognostisch ungünstiges Zeichen und ist häufig mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert.

Literatur

- 1 Touzeau C und Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood*. 2016;127(8):971–6.
- 2 Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(6):1135–41.
- 3 Telakis E et al. Gastrointestinal involvement in a patient with multiple myeloma: A case report. *Ann Gastroenterol*. 2009;22(4):287–90.
- 4 Varettoni M et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Annals of Oncology*. 2010;21:325–30.
- 5 Bartel TB, Haessler J et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. 2009;114:2068–76..