

Bilaterale periorbitale Ekchymose – ein oft vergessenes Symptom einer systemischen Amyloidose

Bilateral Periorbital Ecchymoses – A Frequently Missed Symptom of Systemic Amyloidosis

Autoren

C. Stetter¹, T. Plaza², P. von den Driesch³

Institute

¹ Hautarztpraxis für Dermatologie und Allergologie, Stuttgart

² Hautarztpraxis für Dermatologie und Allergologie, Uster, Schweiz

³ Klinik für Dermatologie und Allergologie, Zentrum für Hautkrankheiten, Klinikum Stuttgart

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391673>
Akt Dermatol 2015; 41: 149–151
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Christoph Stetter
Hautarztpraxis für Dermatologie
und Allergologie
Felix-Dahn-Straße 40
70597 Stuttgart
stetterchristoph@hotmail.com

Zusammenfassung

Wir berichten von einem 64-jährigen Patienten mit bilateralen periorbitalen Ekchymosen. Das auch als Waschbärenaugen („raccoon eyes“) bekannte Zeichen stellt einen signifikanten Hinweis auf eine systemische Amyloidose dar. Patienten mit spontanen periorbitalen Einblutungen sollten stets Anlass dazu sein eine systemische Ursache

auszuschließen. Da unser Patient im Verlauf weitere Symptome der Amyloidose entwickelte (Myokardinsuffizienz, Makroglossie, Niereninsuffizienz mit Unterschenkelödemen), wurde er einer systemischen Therapie zugeführt. Aktuell ergibt sich das Resultat einer relativ stabilen Organfunktion ohne Abfall der freien Leichtketten im Serum bei einer monoklonalen Gammopathie Typ Lambda.

Einleitung

Periorbitale Ekchymosen können auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein. So kann es sich z.B. um periorbitale Einblutungen handeln, die rein mechanisch bedingt sind (Augen reiben, Niesen, Husten und Erbrechen) [1,2], oder aber um ein signifikantes Zeichen einer Amyloidose [3]. Bei einer Amyloidose kommt es zur Ablagerung von fibrillären Proteinen, dem sogenannten Amyloid, an unterschiedlichsten Körperstellen. Je nachdem, welche Organe befallen werden, kann es sich hierbei lediglich um kosmetische Beeinträchtigungen handeln (Augenlider), oder aber es kann zu lebensbedrohlichen Problemen (Niere, Herz etc.) kommen. Daher sollte beim Symptom der periorbitalen Einblutungen („Waschbärenaugen“ oder „panda sign“) immer auch an die Abklärung einer systemischen Amyloidose gedacht werden.

Im Verlauf der nächsten 2 Jahre kam es allerdings zu Ödemen beider Unterschenkel, Kurzatmigkeit und zunehmender Belastungsdyspnoe, sodass eine weitere medizinische Abklärung schließlich den Befund einer systemischen AL-Amyloidose bei einer vorliegenden monoklonalen Gammopathie Typ Lambda ergab. Derzeit befindet sich der Patient in laufender Behandlung, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Retrospektiv betrachtet wird klar, wie wegweisend das Zeichen der periorbitalen Einblutung sein kann, im Sinne einer dermatologischen Blickdiagnose.

Dermatologischer Befund

Verdickung der Zunge (Makroglossie), angedeutetes „shoulder pad sign“ (Amyloidablagerungen periartikulär), die wie Schulterpolster aussehen, sowie symmetrische periorbitale Einblutungen (Ekchymosen; Waschbärenaugen; „panda sign“, „raccoon eyes“) (◉ Abb. 1 und ◉ Abb. 2).

Internistische Befunde

Hämatologischer Status

Klonaler Plasmazellanteil im Knochenmark 15%. IFE in Serum und Urin positiv für Protein Lambda. Quotient der freien Leichtketten im Serum <0,1 (Kappa 13 und Lambda 1188 mg/l), Lambda-Ausscheidung 145 und Kappa 37 mg/d.

Skelettstatus

Keine Osteolysen.

Kasuistik

Anamnese

Unser Patient bemerkte vor ca. 3 Jahren erstmalig rötliche Augenlider. Eine damalige Konsultation beim Hausarzt mit Abklärung der Gerinnungsdiagnostik ergab keinen richtungsweisenden Befund, sodass dem Patienten mitgeteilt wurde, es handle sich lediglich um eine Einblutung von kosmetischer Relevanz.



Abb. 1 Waschbärenaugen bzw. periorbitale symmetrische Ekchymosen als dermatologisches Zeichen einer AL-Amyloidose.



Abb. 2 Waschbärenaugen bzw. periorbitale symmetrische Ekchymosen als dermatologisches Zeichen einer AL-Amyloidose.

Herzstatus

Herzinsuffizienz im Stadium NYHA 3, echokardiografisch mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion, TNI <0,04 pg/ml, NT-BNP 994 ng/l. Septumdicke 17 mm.

Nierenstatus

Albuminurie 260 mg/d, Kreatinin 0,85 mg/d, Albumin 40 und Gesamteiweiß 64 g/l; Kreatininclearance 95 ml/min.

Weichteilstatus (histologisch aus Fettbiopsie abgesichert)

Immunhistologie mit Typ einer monoklonalen Gammopathie Typ Lambda.

Therapie und Verlauf

Aufgrund der systemischen progredienten Amyloidose mit beginnend vitaler Organeinschränkung wurde zunächst eine Chemotherapie mit Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD-Schema nach Barlogie 1984) eingeleitet. Diese musste allerdings nach 3,5 Zyklen aufgrund von Nebenwirkungen bei anhaltender Progredienz beendet werden. Es folgte eine weitere Chemotherapie mittels Melphalan und Dexamethason (M-Dex-Schema nach Palladini 2004). Da auch hierunter weiterhin kein

Abfall der freien Leichtketten im Serum erreicht werden konnte, ist nun eine Umstellung der Therapie auf Lenalidomid (Revlimid®) 15 mg (Tag 1–21)/Dexamethason 8 mg Tag 1, 7, 15 empfohlen worden, mit Wiederholung alle 28 Tage.

Diskussion

Wenn erwachsene Patienten plötzlich symmetrische periorbitale Einblutungen entwickeln, die sich nicht spontan zurückbilden, wie dies bei unserem Patienten der Fall war, sollte dies immer ein Anlass sein, dies als wichtigen Hinweis für eine systemische Erkrankung aufzunehmen. In den meisten dieser Fälle wird sich eine systemische Amyloidose diagnostizieren lassen.

Diese wurden früher nach alter traditioneller Einteilung in drei Typen eingeteilt.

Bei der primären Amyloidose liegt eine Störung der Plasmazellen zugrunde. Es kommt hierbei zur Bildung von Antikörpern, die normalerweise wieder vom Körper in ihre Bestandteile (Eiweiße) zerlegt werden. Dies ist hier nicht möglich, da veränderte Antikörper produziert werden, die nicht vollständig abgebaut werden können. Diese häufen sich somit im Blutserum an und lagern sich folglich überall im Körpergewebe und in verschiedenen Organen ab. Die Ablagerungen bestehen aus den sogenannten „Leichtketten-Immunglobulinen“ (AL, A-Kappa, A-Lambda).

Die sekundären Amyloidosen treten bei bestehender Grunderkrankung auf. Die Ablagerung bei diesem Erkrankungstyp besteht aus Proteinen mit der Bezeichnung AA-Protein und wird z.B. durch Infektionserkrankungen wie Tuberkulose oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen bzw. rheumatische Erkrankungen oder Tumorerkrankungen hervorgerufen. Als dritte Gruppe tritt die familiäre Amyloidose auf, diese wird autosomal dominant vererbt. Die Ablagerungen bestehen aus z.B. Transthyretin-Protein, welches in der Leber gebildet wird. Es liegt also eine Synthesestörung der Leber zugrunde.

Diese historische Einteilung wurde mittlerweile abgelöst und richtet sich nun nach dem amyloidbildenden Protein. Den Amyloidosen liegen Störungen bei der Proteinfaltung zugrunde, dies führt dazu, dass sich normalerweise lösliche Proteine infolge einer Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate in verschiedensten Strukturen (Leber, Niere, Nerven, Haut etc.) abgelagern [4,5]. Bis heute sind mehr als 26 amyloidogene Proteine bekannt. Bei den erworbenen (nicht erblichen) systemischen Amyloidosen sind Immunglobulin-Leichtketten (AL-Typ), Fragmente des akuten Phase Proteins Serum-Amyloid A (AA-Typ) oder fibrillär polymerisiertes 2-Mikroglobulin als Auslöser detektiert worden.

Bei unserem Patienten lag eine monoklonale Gammopathie Typ Lambda als Auslöser der AL-Amyloidose zugrunde. Die globale Inzidenz der Amyloidose beträgt ca. 5–9 Personen pro eine Million Einwohner [6]. Konkrete epidemiologische Angaben zur Inzidenz und Prävalenz in Deutschland existieren bis dato nicht. Es handelt sich hierbei also um eine Erkrankung des blutbildenden Systems, daher stellt die Diagnostik und Therapie eine Domäne der Hämatologen dar. Die Diagnose der AL-Amyloidose wird durch den Nachweis der klonalen Plasmazellerkrankung mittels positiver Immunfixation im Serum und/oder Urin, sowie den Nachweis klonaler Plasmazellvermehrung im Knochenmark gestellt. Ferner lassen sich z.B. quantitativ die Leichtketten im Serum messen sowie eine Organbiopsie bei Verdacht auf Organbefall durchführen. Die weiteren Untersuchungen beinhalten bildgebende Verfahren wie z.B. Sonografie/MRT/CT

der wichtigsten betroffenen Organe wie z.B. Herz und Nieren [7, 8]. Die Symptome der AL-Amyloidose sind so mannigfaltig wie deren Ablagerungen in den einzelnen Organsystemen. Im Bereich der Dermatologie können z.B. die Makroglossie, das „shoulder pad sign“ oder die angesprochenen periorbitalen Ekchymosen wegführend zur Diagnosestellung sein. Internistische Hinweise sind z.B. bei Nierenbefall ein nephrotisches Syndrom mit konsekutiven Beinödemen bis hin zu einer manifesten Niereninsuffizienz. Im kardialen Bereich kann sich die AL-Amyloidose durch eine Dyspnoe im frühen Stadium, bis hin zu Herzrhythmusstörungen und Myokardinsuffizienz im späten Stadium klinisch äußern. Ferner können gastrointestinale Beschwerden, Harnblasenregulationsstörungen, Hepatomegalie, Splenomegalie und das Auftreten einer Polyneuropathie Hinweise auf eine AL-Amyloidose sein. In seltenen Fällen kann sich allerdings auch ein Carpaltunnelsyndrom oder eine Lymphknotenschwellungen z.B. im Halsbereich als Zeichen einer AL-Amyloidose herausstellen [9]. Das mediane Überleben der Patienten mit systemischer AL-Amyloidose beträgt ohne Behandlung 10–14 Monate, mit Behandlung ca. 29 Monate. Letztlich wird die endgültige Prognose durch den Organbefall des Patienten bestimmt und kann daher sehr variabel sein [10]. Bei unserem Patienten wurde aufgrund der Beteiligung von Herz und Niere initial eine Chemotherapie mit Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD-Schema nach Barlogie 1984) eingeleitet. Diese musste allerdings nach 3,5 Zyklen aufgrund von Nebenwirkungen bei weiterer Progression der Erkrankung beendet werden. Es folgte eine weitere Chemotherapie mittels Melphalan und Dexamethason (M-Dex-Schema nach Palladini 2004). Da auch hierunter weiterhin kein Abfall der freien Leichtketten im Serum erreicht werden konnte, ist nun eine Umstellung der Therapie auf Lenalidomid (Revlimid®) 15 mg (Tag 1–21)/Dexamethason 8 mg Tag 1, 7, 15 empfohlen worden, mit Wiederholung alle 28 Tage [11, 12]. Da Amyloidosen lebensbedrohliche Systemerkrankungen darstellen können, ist deren frühzeitiges Erkennen unabdingbar, um eine zielgerichtete Therapie möglichst schnell einleiten zu können. Aufgrund der Komplexität der Organschäden ist eine interdisziplinäre Betreuung dieser Patienten in spezialisierten hämatoonkologischen Zentren notwendig. Den Dermatologen kommt hierbei eine Schlüsselrolle bei der möglichst schnellen Diagnostik zu, indem das Zeichen der symmetrischen periorbitalen Ekchymose im Sinne einer Blickdiagnose in Assoziation einer systemischen Amyloidose erkannt wird. Durch eine frühe Diagnosestellung lässt sich die Prognose dieser Patienten deutlich verbessern.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Bilateral Periorbital Ecchymoses – A Frequently Missed Symptom of Systemic Amyloidosis



We report on a 64-year-old patient with bilateral periorbital ecchymoses. This is also known as raccoon eyes and is a strong sign for systemic amyloidosis. Patients with spontaneous periorbital bleedings should always lead to further investigations to rule out a systemic disease. Our patient developed signs of a systemic amyloidosis (heart failure, renal failure, macroglossy) and was therefore treated systemically. At the moment the patient shows up with a stable organic result, but the light chains of the monoclonal gammopathy don't decrease.

Literatur

- 1 Reid JM, Williams D. Panda sign due to severe coughing. *J R Physicians Edinb* 2013; 43: 35
- 2 Somasundaram A, Laxton AW, Perrin RG. The clinical features of periorbital ecchymoses in a series of trauma patients. *Injury* 2014; 45: 203–205
- 3 Colucci G, Alberio L, Biasiutti Demarmels F et al. Bilateral periorbital ecchymoses. An often missed sign of amyloid purpura. *Hamostaseologie* 2014; 30: 34
- 4 Schönland SO. Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Amyloidosen. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103: A2237–A2244
- 5 Hazenberg BP. Amyloidosis a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 323–345
- 6 Real de Asua D, Costa R, Galvan JM et al. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 369–377
- 7 Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assay in clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51: 878–881
- 8 Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J et al. Guidelines on the diagnosis and investigations of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015; 168: 207–218
- 9 Jaccard A, Desport E, Mohty D et al. AL amyloidosis. *Rev Med Interne* 2015; 36: 89–97
- 10 Nelson LM, Gustaffson F, Gimsing P. Characteristics and long term outcome of patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Acta Haematol* 2014; 16: 336–346
- 11 Palladini G, Milani P, Foli A et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia* 2014; 28: 2311–2316
- 12 Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M et al. Long term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies. *Am J Hematol* 2015; 7: 1–7