

Der Ophthalmologe

Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Elektronischer Sonderdruck für

L. Danilko

Ein Service von Springer Medizin

Ophthalmologe 2013 · 110:447–450 · DOI 10.1007/s00347-012-2724-7

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

L. Danilko · K. Haas · U. Schönherr · G. Tschurtschenthaler

Clarithromycin-Therapie eines B-Zell-MALT-Lymphoms

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Clarithromycin-Therapie eines B-Zell-MALT-Lymphoms

Anamnese

An unserer Abteilung wurde eine 34-jährige Patientin zur Abklärung wegen eines ihr vor etwa 6 Wochen erstmalig aufgefallenen Bindehauttumors der oberen Bulbuszirkumferenz des linken Auges vorgestellt.

Klinischer Befund

Klinisch zeigte sich ein großer, lachsfarbener Bindehauttumor der oberen Bulbuszirkumferenz, dem Bild eines Bindehautlymphoms entsprechend.

Diagnostik

Die in der Folge durchgeführte inzisionale Biopsie und ihre immunhistochemische Aufarbeitung (▣ **Abb. 1**) ergaben den Befund eines extranodalen Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms vom MALT-Typ.

Staging

Thoraxröntgenaufnahme: unauffällig.
 Abdomen-CT: unauffällig.
 Knochenmarkpunktion: unauffällig.
 MRT Orbitae/Zerebrum: lokalisiertes Bindehautlymphom ohne Beteiligung der restlichen okulären Adnexe.
 Ultraschall Hals- und supraklavikuläre Lymphknoten: unauffällig.
 Labor: Serumelektrophorese, insbesondere Immunglobuline im Normbereich.
 Zytogenetische Aufarbeitung: kein Hinweis auf Trisomie 3. Es handelt sich um einen normalen weiblichen Karyotyp.

Kein Hinweis auf klonale Aberration mittels konventioneller Zytogenetik aus unstimulierter und B-Zell-stimulierter Kultur. Insbesondere fand sich keine MALT-relevante Translokation t(11;18). FISH zur Interphasenbeurteilung wurde aufgrund der unauffälligen Markbefunde und Molekularbiologie nicht durchgeführt.

Karyotypformel 46, XX (22), Karyogramme/Färbungen 12 x GTG (G-Bänderung mittels Trypsin und Giemsa-Färbung).

Keine B-Symptomatik.

Ergebnis: Stadium-I-E-Erkrankung ohne B-Symptomatik nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation.

Therapie und Verlauf

Durchführung eines zurzeit noch experimentellen Therapieschemas mit systemischer Gabe von Clarithromycin (Therapieschema nach Raderer et al. [4, 5]):

- Clarithromycin 500 mg 3-mal täglich für 21 Tage, bei Bedarf ein 2. Zyklus,
- bei Progression: systemische Chemotherapie,
- eine perkutane Strahlentherapie nur bei Optikusgefährdung, da ein schlechteres ophthalmologisches Outcome, jedoch keine bessere Wirksamkeit als bei Chemotherapie besteht,
- Kontrolle alle 3 Monate (mit MRT-Kontrolle der Orbita).

Nach einem Zyklus über 21 Tage zeigt sich bei unserer Patientin eine deutliche Verkleinerung des Bindehautlymphoms. Es kam noch Monate nach Beendigung der Therapie zu zunehmender Regression des Tumors. Bei jeder der 3-monatlichen Kontrollen wird ein Dokumentationsfoto zur Verlaufskontrolle angefertigt (▣ **Abb. 2, 3**).

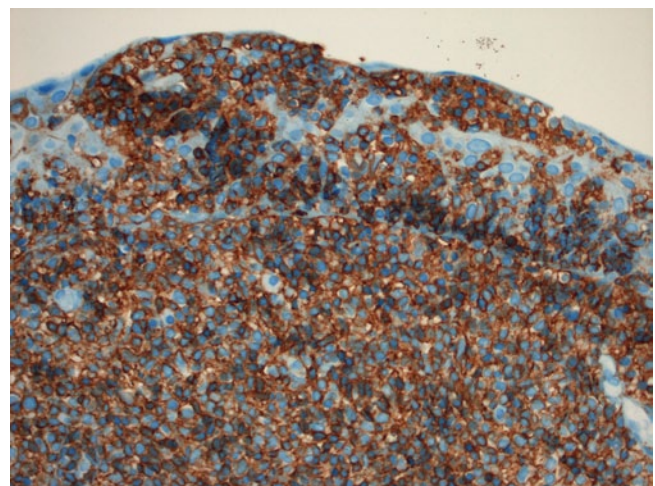


Abb. 1 ► Histologischer Schnitt



Abb. 2 ▲ Klinischer Befund zu Therapiebeginn



Abb. 3 ▲ Klinischer Befund 4 Monate nach Therapiebeginn

Diskussion

Bis heute gibt es keinen Goldstandard zur Therapie extragastrischer MALT-Lymphome.

Rezente Studienergebnisse zeigen etwa 38% Therapieerfolg der Clarithromycin-Therapie bei Lymphomen der gesamten okulären Adnexe; bei konjunktivaler Affektion besteht aufgrund besserer Bioverfügbarkeit eine deutlich höhere Erfolgsrate (Govi et al. [1]: 4 von 4 erfolgreich behandelte Bindehautlymphome bei einer Gesamtzahl von 11 ausgewerteten Patienten).

Für die Wirksamkeit der Therapie wird in erster Linie die immunmodulatorische Wirkung von Clarithromycin verantwortlich gemacht, die über Monate nachwirkt. In rezenten Untersuchungen konnte in nur etwa 15% der extragastrischen MALT-Lymphome DNA von *Chlamydia psittaci* nachgewiesen werden, was in Anbetracht der weit höheren Erfolgsrate gegen eine antibakterielle Wirkungsweise spricht und die Theorie der immunmodulatorischen Wirkung wahrscheinlich macht. Bei unserer Patientin wurde keine Chlamydien-PCR des Lymphoms durchgeführt, da anfänglich eine perkutane Strahlentherapie geplant war. Die Chlamydien-serologie war negativ. Mögliche Nebenwirkungen der Clarithromycin-Therapie wären Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, Geschmackveränderungen, Überempfindlichkeit von Haut, psychische Veränderungen, Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung), Leberenzym-

anstiege, Nierenaffektion, Rhabdomyolyse und Hypoglykämie.

Mehrere große, meist retrospektive Studien ergaben eine systemische Dissemination (Stadium II oder höher nach der modifizierten Ann-Arbor-Einteilung) von 30–46% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des extragastrischen MALT-Lymphoms; somit liegt der Prozentsatz höher als beim gastrischen MALT-Lymphom. Eine Ausbreitung auf weitere Anteile der okulären Adnexe und/oder anderer extranodaler Organe wie Lunge oder Speicheldrüsen wird beobachtet. Eine Infiltration von Knochenmark ist selten. Des Weiteren wurde über eine höhere Rezidivrate nach vollständiger Remission beim extragastrischen MALT-Lymphom berichtet.

Dies zeigt die Bedeutung der fächerübergreifenden Zusammenarbeit zum genauen Staging zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für eine exakte Therapieplanung. Da große Vergleichsstudien noch ausständig sind, ist ein direkter Vergleich mit Strahlen- oder Chemotherapie derzeit nicht möglich.

Eine systemische Dissemination kann noch Jahre nach Diagnosestellung auftreten, weshalb regelmäßige Screeninguntersuchungen in 6-monatigen Abständen zumindest in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung empfohlen werden. Die kontralaterale okuläre Adnexe kann in bis zu 20% der Patienten der Ort eines Rezidivs sein. Deshalb ist bei den Kontrollen auch unbedingt die Einbeziehung des Partnerauges erforderlich.

Der Literatur nach lassen sich, die okuläre Adnexe betreffend, in absteigender Häufigkeit folgende Lymphomtypen unterscheiden: als häufigster Lymphomsubtyp das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ, das folliculäre Lymphom, das Plasmazytom, das lymphoplasmazytische Lymphom, das Mantelzelllymphom, die chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie, das Burkitt-Lymphom, die Haarzelleukämie, das T-Zell-/NK-Zell-Lymphom und das Hodgkin-Lymphom [2].

Bei isolierter Manifestation ist die Prognose günstig und die Therapie in kurativer Absicht zu planen.

Fazit für die Praxis

- Erfolgreiche Studienergebnisse, die Clarithromycin-Therapie von MALT-Lymphomen der okulären Adnexe betreffend, und das Nebenwirkungsprofil der Strahlen- und Chemotherapie sprechen dafür, bei Lymphomen der okulären Adnexe, insbesondere bei Bindehautlymphomen, einen Therapieversuch mit Clarithromycin zu unternehmen, das im Gegensatz zur Strahlentherapie zudem auch systemisch wirksam ist.
- Regelmäßige Screeninguntersuchungen in 6-monatigen Abständen zumindest in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung werden empfohlen.

Hier steht eine Anzeige.



Korrespondenzadresse



Dr. L. Danilko
 Augenabteilung,
 Krankenhauses der
 Barmherzigen Brüder
 Seilerstätte 2, 4020 Linz
 Österreich
 lukas.danilko@gmx.at

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Govi S, Dognini GP, Licata G, Crocchiolo R et al (2010) Six month oral clarithromycin regimen is safe and active in extranodal marginal zone B-cell lymphomas: final results of a single-centre phase II trial. *Br J Haematol* 150(2):226–229
2. Coupland et al (1998) Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 105:1430–1441
3. Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS (1990) Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977–1987. *Hum Pathol* 21:959–973
4. Raderer M, Wöhrer S, Streubel B et al (2006) Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosassociated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single center experience. *J Clin Oncol* 24:3136–3141
5. Raderer M, Streubel B, Wöhrer S et al (2005) High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res* 11(9):3349–3352

Ophthalmologie 2013 · 110:447–450

DOI 10.1007/s00347-012-2724-7

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

L. Danilko · K. Haas · U. Schönherr ·
 G. Tschurtschenthaler

Clarithromycin-Therapie eines B-Zell-MALT-Lymphoms

Zusammenfassung

Vorstellung einer 34-jährigen Patientin mit einem seit 6 Wochen bestehenden Bindehauttumor der linken oberen Bulbuszirkumferenz. Klinisch zeigt sich ein großer, lachsfarbener Bindehauttumor. Die inzisionale Biopsie und ihre immunhistochemische Aufarbeitung ergeben den Befund eines extranodalen Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms vom MALT-Typ. Es erfolgt die Therapie nach einem derzeit noch experimentellen Therapieschema mit Clarithromycin 500 mg 3-mal täglich für 21 Tage. Unter dieser Therapie zeigt sich eine deutliche Tumorregression.

Schlüsselwörter

Bindehautlymphom · Staging · Therapie · Clarithromycin · B-Zell-MALT-Lymphom

Clarithromycin therapy of a B cell MALT lymphoma

Abstract

Presentation of a 34-year-old patient with a conjunctival tumor of the left upper circumference of the eyeball clinically presenting as a salmon-pink colored conjunctival tumor. The incisional biopsy and immunohistochemical work-up revealed an extranodal conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the marginal zone B cell type. The therapy comprised a currently experimental therapy scheme with 500 mg clarithromycin 3 times per day for 21 days. This therapy achieved a significant tumor regression.

Keywords

Conjunctival lymphoma · Staging · Therapy · Clarithromycin · Marginal zone B cell MALT lymphoma