

# Assoziation von Ataxia teleangiectatica mit Morbus Hodgkin – zwei Kasuistiken

Heidi Irsfeld, Dieter Körholz, Gisela Janßen, Volker Wahn, Horst Schrotten

## Zusammenfassung

10% der Patienten mit einer Ataxia teleangiectatica (AT) erkranken an einem Malignom; 80% vor dem 15. Lebensjahr. Im einzelnen werden Non-Hodgkin-Lymphome (41%), Leukämien (23%) und solide Tumoren (26%) des Magens, ZNS, Uterus und Ovar beschrieben. Hier wird über zwei Kinder mit AT berichtet, die im Alter von 5 bzw. 8 Jahren an einem Morbus Hodgkin erkrankten. Beide Patienten sprachen gut auf die zytostatische Therapie an. Die Behandlung war auf Grund von Komplikationen erschwert. Bei Patientin I verschlechterte sich die neurologische Symptomatik, Patientin II verstarb an einer CMV-Infektion. Die kurative Behandlung von Morbus Hodgkin ist bei Patienten mit AT möglich. Aggressive supportive Therapie und Modifizierung bzw. Reduktion der Chemotherapie bei Verzicht auf Bestrahlung können die Behandlungsergebnisse verbessern.

## Schlüsselwörter

Ataxia teleangiectatica, Malignom, Morbus Hodgkin, CMV-Infektion

## Summary

*Association of Ataxia teleangiectasia with Hodgkin's disease*

*10% of patients with Ataxia teleangiectasia (AT) develop cancer, 80% before the 15th year of life. In detail Non-Hodgkin-Lymphomas (41%), leukaemias (23%), and solid tumors (26%) of stomach, CNS, ovary and uterus are described. Only 10% of patients with AT, who develop a malignancy, present with Hodgkin's disease. Here we present two female pediatric patients with AT, who developed Hodgkin's disease at the age of 5 and 8 years, respectively. Both girls showed a good response to cytotoxic therapy. In the case of patient I we achieved a complete remission, but the neurological symptoms worsened. The second patient, as well, showed a good response to polychemotherapy but died during therapy because of CMV-pneumonia. Aggressive supportive care and anti-infectious prophylaxis during the oncological treatment appears to be important. Furthermore a reduced or modified chemotherapy with omission of radiotherapy might have been considered to avoid severe treatment complications.*

## Keywords

*Ataxia teleangiectasia, malignancy, Hodgkin's disease, CMV-infection*

## Einleitung

Das Louis-Bar Syndrom, oder auch Ataxia teleangiectatica (AT) wird autosomal rezessiv vererbt und tritt bei einem von 300.000 Neugeborenen auf. Neben einer Kleinhirnataxie, okulokutanen Teleangiektasien, einem Immundefekt und erhöhter Chromosomenbrüchigkeit besteht eine erhöhte Radiosensitivität (3, 4, 7, 8). Die Patienten versterben in erster Linie an pulmonalen Infekten innerhalb des zweiten Lebensjahrzehnts (2, 7). Desweiteren wird in der Literatur bei Patienten mit Ataxia teleangiectatica (AT) ein Risiko von 10% beschrieben, an einem Malignom zu erkranken (2). Von diesen Patienten erkranken 80% vor dem 15. Lebensjahr (3, 8). In erster Linie wurden Non-Hodgkin-Lymphome (41%), Leukämien (23%) und solide Tumoren (26%) von Magens, ZNS, Ovar und Uterus diagnostiziert (2). 10% der Patienten mit AT erkranken an einem M. Hodgkin. Wir präsentieren hier zwei Mädchen mit AT, die an M. Hodgkin im Alter von 5 bzw. 8 Jahren erkrankten. Beide Patienten sprachen gut auf die zytostatische Therapie an, aber das erste Mädchen verstarb 16 Monate nach Beendigung der Chemotherapie auf Grund einer pulmonalen Infektion, das zweite Mädchen wegen Therapie-Komplikationen.

## Patientin I

Im Alter von zwei Jahren wurde bei der Patientin die Diagnose einer AT gestellt. Klinisch fielen Gangunsicherheit mit erhöhter Fallneigung, psychomotorische Retardierung und rezidivierende Infektionen, u.a. Pneumonien, Gastroenteritiden und ein schwerer Verlauf von Varizellen auf. Im Rahmen von Laboruntersuchungen war das Alpha 1-Fetoprotein erhöht, IgG, IgG1 und IgG2 erniedrigt. Desweiteren lag eine T-Zell-Lymphopenie mit erniedrigtem Verhältnis von CD4/CD8-Zellen vor (Tab 1). Im Lymphozytentransformationstest war die Lymphozytenproliferation nach Mitogenstimulation stark eingeschränkt. Genetische Untersuchungen bei dem Mädchen ergaben eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit mit dem Phänomen der vorzeitigen Zentromertrennung sowie strukturelle und numerische Abberationen. Darüberhinaus wurde die für AT typische Translokation 7/14 nachgewiesen.

# FOTO nur in Druckversion

**Abb 1**  
**MRT-Aufnahme des Kopfes (coronar T1-gewichtet, nach Gadolinium-Gabe)**  
**Von Patient I**

Nachweis einer konglomeratartigen, kleinnodulären Weichteilformation von ca. 3x2,5 cm Durchmesser links retromandibulär

**Tab 1**  
**Labordiagnostik bei Patientin I zum Zeitpunkt der Diagnose einer AT**

	Patientin I	altersabhängige Normwerte
IgM	77,8 mg/dl	50 – 189 mg/dl
IgA	110 mg/dl	57 – 336 mg/dl
IgG	107 mg/dl	668 – 1817 mg/dl
IgG1	119 mg/dl	390 – 1235 mg/dl
IgG2	17 mg/dl	61 – 430 mg/dl
IgG3	9 mg/dl	10 – 197,5 mg/dl
Alpha 1-Fetoprotein	191 ng/ml	<10 ng/ml
Leukozyten	10900/μl	8000 – 12000/μl
Lymphozyten	2400/μl	2000 – 6000/μl
CD <sup>3+</sup> Zellen	1100/μl	1800 – 3000/μl
CD <sup>4+</sup> /CD <sup>8+</sup>	0,63	Ž 1,5

Im Alter von acht Jahren wurde eine Vergrößerung der zervikalen Lymphknoten links registriert (Abb 1). Ein Morbus Hodgkin IIA wurde mittels Biopsie und dem Nachweis von vergrößerten Lymphknoten im hinteren Mediastinum gesichert. Histologisch handelte es sich um einen Morbus Hodgkin vom Mischtyp. Die Patientin wurde entsprechend der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie mit Chemotherapie nach dem Protokoll für Morbus Hodgkin „HD 1990“ behandelt. In Absprache mit der Studienleitung erhielt sie statt der zwei vorgesehenen Kurse OPPA, bestehend aus Adriamycin, Vincristin, Procarbazon und Prednison, und anschließender Bestrahlung drei OPPA-Kurse. Nach Beendigung der Therapie konnte bei der Patientin eine komplette Remission, jedoch unter gleichzeitiger Verschlechterung der neurologischen Situation erzielt werden. Im Alter von zehn Jahren, 16 Monate nach Beendigung der Chemotherapie verstarb das Mädchen auf Grund einer pulmonalen Infektion. Zu diesem Zeitpunkt wurde neben der bekannten Kleinhirnatrophie im Rahmen der AT eine Hirnatrophie bei der Patientin diagnostiziert.

## Patientin II

Seit dem sechsten Lebensmonat entwickelte die Patientin rezidivierende pulmonale Infektionen, später Gangunsicherheit. AT wurde bei ihr im Alter von vier Jahren diagnostiziert: neben den klinischen Symptomen fiel ein Mangel an IgA und IgG, einschließlich IgG1 und IgG2 sowie ein erhöhtes Alpha 1-Fetoprotein auf. Immunologische Untersuchungen zeigten eine defekte T-Zell-Funktion mit fehlender Immunantwort auf Mitogene (Tab 2). Genetische Untersuchungen ergaben eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit mit dem Phänomen der vorzeitigen Zentromertrennung sowie strukturelle und numerische Abberationen. Die für AT typische Translokation 7/14 wurde bei Patientin II nicht nachgewiesen. Molekulargenetische Untersuchungen ergaben eine Heterozygotie für die Mutation 5558delAT in Exon 39 des AT-Gens.

Im Alter von fünf Jahren wurde bei dem Mädchen ein Morbus Hodgkin mit großem Mediastinaltumor diagnostiziert (Abb 2). Es handelte sich um das Stadium IVB bei pulmonaler Streuung, histologisch um einen Morbus Hodgkin vom Mischtyp. Entspre-

chend dem Protokoll der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie für Morbus Hodgkin „HD 1995“ waren 2 OPPA-Kurse und vier COPP-Kurse, bestehend aus Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazon und Prednison vorgesehen. Auf Grund der erhöhten Chromosomenbrüchigkeit, bedingt durch die Grunderkrankung wurde bei dem Mädchen jedoch auf Cyclophosphamid verzichtet. Die COPP-Kurse wurden durch vier ABVD-Kurse mit Gaben von Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin ersetzt. Nachdem die Patientin insgesamt zwei OPPA-Kurse und zwei ABVD-Kurse erhalten hatte, erkrankte sie an einer CMV-Pneumonie. Trotz intensiver Therapie verstarb die Patientin sechs Monate nach Diagnosestellung eines Morbus Hodgkin an der CMV-Pneumonie, die mit dem zugrunde liegenden Immundefekt assoziiert gewesen sein könnte.

## Diskussion

Das Risiko von Kindern mit angeborenem Immundefekt an einem Malignom zu erkranken ist ca. 10.000-fach höher im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (6). Erhöhte Chromosomenbrüchigkeit und unzureichender Reparatur von Chromosomenschäden, die durch Strahlung (natürlich oder ionisiert) bedingt sein können, sowie immunologische Phänomene sind beschrieben worden.

Das Immunodeficiency Cancer Registry in Minneapolis, Minnesota erfaßt Patienten mit primärem Immundefekt, die zusätzlich an einem Malignom er-

# FOTO nur in Druckversion

**Abb 2**  
**MRT des Thorax (axial T1-gewichtet)**  
**Von Patient II**

Nachweis eines ausgeprägten Lymphknoten-konglomerates im Mediastinum, das die V. cava superior und die rechte Pulmonalarterie ummauert.

**Tab 2**  
**Labordiagnostik bei Patientin II zum Zeitpunkt der Diagnose einer AT**

	Patientin II	altersabhängige Normwerte
IgM	162 mg/dl	48 – 187 mg/dl
IgA	17,4 mg/dl	32 – 189 mg/dl
IgG	176 mg/dl	552 – 1461 mg/dl
IgG1	131 mg/dl	290 – 1065 mg/dl
IgG2	12,8 mg/dl	28 – 315 mg/dl
IgG3	9,7 mg/dl	3,5 – 70,5 mg/dl
Alpha 1-Fetoprotein	342 ng/ml	< 10 ng/ml
Leukozyten	7500/ml	8000 – 12000/ml
Lymphozyten	2100/ml	2000 – 6000/ml
CD3 <sup>+</sup> -Zellen	1240/μl	1800 – 3000/μl
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,12	1,5

kranken. 33% dieser Patienten erkranken an AT (2): von diesen wiederum entwickeln 10% Malignome, 80% vor dem 15. Lebensjahr (3, 8). Es handelt sich v. a. um Non-Hodgkin-Lymphome (41%), Leukämien (23%) and solide Tumoren (26%) von Magen, ZNS, Ovar und Uterus (2). Lediglich 10% der Patienten mit AT erkranken an Morbus Hodgkin. Entsprechend der Literatur beträgt das mittlere Erkrankungsalter für Morbus Hodgkin in einer normalen pädiatrischen Population 11,5 Jahre. Patienten mit AT erkranken früher (6). Unsere Patienten waren bei Diagnosestellung 8,8 Jahre (Patientin I) und 5,8 Jahre (Patientin II) alt. Bei Kindern dominiert histologisch der nodulär-sklerosierende Typ, bei Patienten mit AT liegt in 42% der Fälle ein Morbus Hodgkin vom Mischtyp und in 33% eine lymphozytenarme Form vor. Histologisch fand sich bei den hier beschriebenen Mädchen ein Morbus Hodgkin vom Mischtyp.

Hinsichtlich der Behandlung von Malignomen bei Patienten mit AT sollte auf eine Bestrahlung auf Grund des defekten DNA-Reparaturmechanismus verzichtet werden. In der Literatur sind

mehrere schwere Bestrahlungsfolgen und -komplikationen beschrieben worden (1). Im Falle der ersten Patientin konnten wir trotz Verzicht auf Bestrahlungstherapie eine komplette Remission erzielen. Im Alter von zehn Jahren, 16 Monate nach Beendigung der zytostatischen Therapie verstarb sie auf Grund einer pulmonalen Infektion. Die bei ihr diagnostizierte Hirnatrophie ist entweder durch den natürlichen Verlauf der AT oder durch die vorausgegangene Chemotherapie verursacht worden. Das Mädchen erhielt u.a. Vincristin, das eine erhöhte Neurotoxizität bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen aufweist. Patientin II hatte einen Morbus Hodgkin Typ IVB, ein höheres Stadium. In Absprache mit der Studienleitung wurde bei ihr auf Cyclophosphamid verzichtet, um eine Zunahme der Chromosomenbrüchigkeit zu vermeiden. Der Tumor sprach gut auf die Therapie, bestehend aus zwei bereits erhaltenen OPPA-Kursen und zwei ABVD-Kursen, an. Die Patientin verstarb jedoch letztendlich während der Therapie an einer CMV-Pneumonie. Nach Aussage der deutschen Studienleitung für M. Hodgkin im Kindes-

alter sind Todesfälle von Patienten mit Morbus Hodgkin allein, die eine CMV-Infektion entwickelt haben, bisher nicht vorgekommen. Van Droogenbroeck et al. beschrieb eine CMV-Infektion des ZNS bei einem Patienten mit Morbus Hodgkin, der in Remission war, als seltene Komplikation nach konventioneller Polychemotherapie (9). Liegt zusätzlich ein Immundefekt vor, erhöht sich das Risiko, an einer CMV-Infektion zu erkranken. So beträgt zum Beispiel die Mortalitätsrate 43,7% bei Patienten, die eine CMV-Infektion des Gastrointestinaltrakts oder der Lunge nach allogener Transplantation entwickelten oder reaktivierten (5).

### Schlußfolgerung

Wir zeigten hier zwei Patienten mit tödlichem Verlauf von AT bei zusätzlicher Erkrankung an Morbus Hodgkin. Hinsichtlich des Morbus Hodgkin erzielten wir im Falle der Patientin I eine komplette Remission. Patientin II hatte einen Morbus Hodgkin Typ IVB, ein höheres Erkrankungsstadium, zeigte jedoch ein gutes Ansprechen auf die Polychemotherapie. Auch bei Patienten mit AT ist eine kurative Behandlung von Morbus Hodgkin möglich. Nichtsdestoweniger ist die Behandlung von Patienten mit AT auf Grund von schweren Komplikationen erschwert. Im Falle der ersten Patientin verschlechterten sich die neurologischen Symptome. Die zweite Patientin verstarb während der Therapie an einer CMV-Pneumonie. Aggressive supportive Therapie und antiinfektiöse Prophylaxe während der onkologischen Behandlung sind notwendig (6). Hinsichtlich onkologischer Patienten

mit AT sollte frühestmöglich eine CMV-Infektion ausgeschlossen werden. Bei gesicherter CMV-Infektion ist eine frühzeitige Behandlung zu empfehlen. Desweiteren sollte eine reduzierte Chemotherapie, wie von Yamada et al. beschrieben, oder eine modifizierte Therapie, wie sie im Falle der oben dargestellten Patienten angewendet wurde, in Erwägung gezogen werden, um schwerwiegende Therapiekomplicationen zu vermeiden (10). Auf diese Weise könnten Behandlungsergebnisse verbessert werden. Aktuell bleibt die Frage offen, wie onkologische Patienten mit AT in optimaler Art und Weise behandelt werden können.

#### Danksagungen

Wir danken Prof. Dr. G. Röhrborn und seinen Mitarbeitern, Institut für Humangenetik, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf für die Chromosomenanalyse unserer beiden Patienten und Prof. Dr. J. Schmidtke und seinen Mitarbeitern, Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover für die molekulargenetischen Untersuchungen bei Patientin II.

#### Literatur

1. Abadir R, Hakami N (1983) Ataxia telangiectasia with cancer. An indication for reduced radiotherapy and chemotherapy doses. *The British Journal of Radiology* 56: 343-345.
2. Hecht F, Hecht BK (1990) Cancer in Ataxia telangiectasia patients. *Cancer Genet Cytogenet* 46: 9-19.
3. Levine C, Vrlenich L (1989) Renal lymphoma in Ataxia telangiectasia: CT Contribution. *J Comp Ass Tomography* 13: 537-539.
4. Louis-Bar D (1941) Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naevoïde et de troubles cérébelleux. *Confinia neurologica* 4: 32 – 42.
5. Matthes MS, Aberle SW, Peters C, Holter W, Popow-Kraupp T, Potschger U, Fritsch G, Ladenstein R, Posenmayer A, Dieckmann K, Gardner H (1998) CMV-viraemia during allogenic bone marrow transplantation in pediatric patients: association with survival and graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 21 Suppl. 2: 53-56.
6. Müller BU, Pizzo PA (1995) Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Ped* 126: 1-10.
7. Spang S, Lindemuth R, Käsmann B, Ruprecht KW (1995) Zur Klinik der Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom). *Klin Monatsblatt Augenheilkunde* 206: 273-276.
8. Taylor AMR (1992) Ataxia telangiectasia genes and predisposition to leukaemia, lymphoma and breast cancer. *British J Cancer* 66: 5-9.

9. Van Droogenbroeck J, De Ceuninck M, Snoeck HW, Schroyens W, Berneman Z (1998) Successful treatment of cytomegalovirus encephalitis in a patient with Hodgkin's disease in remission. *Ann Hemat* 76: 179-181.

10. Yamada Y, Inoue R, Fukao T, Kaneko H, ISO-Gai K, Fukuda S, Shimoawa N, Suzuki Y, Kondo N (1998) Ataxia telangiectasia associated with B-cell lymphoma: The effect of a half-dose of the drugs administered according to the acute lymphoblastic leucemia standard risk protocol. *Ped Hemat Oncol* 15: 425-429.

#### Abkürzungen

AT	Ataxia teleangiectatica
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
COPP	Cyclophosphamid, Oncovin (Vincristin), Procarbazine, Prednison
OPPA	Oncovin (Vincristin), Procarbazine, Prednison, Adriamycin