

Mögliche Differentialdiagnose des subakuten Cor pulmonale

P. Markart^a, A. Omlin^a, A. Köhler^b, D. Borer^b, Th. Schaffner^c

Fallbeschreibung Situation 1

Die Zuweisung des 60jährigen Patienten erfolgte zur Abklärung von starken Lumboischialgien ohne radikuläre Ausfälle.

Anamnestisch traten die Schmerzen erstmals 3 Monate vor Eintritt beim Ausführen von Bauarbeiten auf. Seither persistierten sie mit brennender Qualität, Ausstrahlung in den rechten Fuss, und ungenügendem Ansprechen auf Acetylsalicylsäure und Naproxen. In der persönlichen Anamnese ist ein Diabetes mellitus Typ 2 festzuhalten, ein Status nach zweimaliger Lithothripsie wegen Nierensteinen und Kataraktoperationen beidseits. Die **Systemanamnese** ergab einen Alkoholkonsum von 1 Liter pro Woche; keinen Nikotinabusus. Ein Gewichtsverlust von 6 kg in den letzten drei Monaten wurde angegeben. Die **Familienanamnese** war unauffällig. **Sozialanamnestisch** war der Patient kinderlos, geschieden, und er arbeitete als Maschinenwart in einer Fabrik.

Die **klinische Untersuchung** bei Eintritt ergab folgende Befunde: Blutdruck 170/90 mm Hg, Puls 88/min, Temperatur 37°C, Körpergewicht 80 kg. Auskultatorisch fanden sich reine Herztöne, ein 2/6-Systolikum mit Punctum maximum über der Aorta, pulmonal ein expiratorisches Giemen rechts basal. Die Leber war palpatorisch normal, die Milz lag 3 cm unter dem Rippenbogen. Auffallend waren eine gynäkoide Körperfettverteilung, eine Abdominalglatze, Hodenatrophie und palpatorisch eine kleine Prostata. An der Wirbelsäule war ausser einer leichten linkskonvexen Skoliose kein pathologischer Befund zu erheben, insbesondere keine Klopfdolenz. Die Oberflächen- und Tiefensensibilität sowie die Temperaturempfindung waren nirgends eingeschränkt; alle Reflexe waren auslösbar. Die Prüfung des Lasègue-Zeichens war negativ, der Knie-Hacken-Versuch zielsicher.

Im **Labor** ergaben sich folgende pathologische Befunde, Normwerte in Klammern: Hämoglobin 112 g/L (135–168 g/L), Blutsenkung 25 mm/h (bis 20 mm/h), CRP 29 mg/L (<5 mg/L), alkalische Phosphatase 155 U/l (35–110 U/L), Testosteron 0,3 ng/mL (2,1–7,6 ng/mL), FSH 21,3 U/L (0,8–13 U/L). Zusätzlich fielen auf: Serumeisen 9,7 µmol/l (9,5–29,9 µmol/L), Ferritin 297 µg/L (15–300 µg/L), HbA_{1c} 5,9% (<6%).

Im **Thoraxröntgen** fielen eine flauere Teilinfiltration in der Lingula auf, in der **Abdomensonographie** eine 1 cm messende echoarme Raumforderung im linken Leberlappen, in der **Beckenübersicht** eine Spondylose der unteren LWS, im **MR-Abdomen und LWS** eine winzige T₂-signalreiche Struktur im linken Leberlappen, zusätzlich zwei wenige mm messende subkapsuläre, wahrscheinlich zystische Befunde sowie degenerative Veränderungen der LWS auf Höhe L5/S1, eine Protrusion der Bandscheibe L4/5 mit Berührung der Wurzel L4 rechts. Eine **Ösophago-Gastro-Duodenoskopie** zeigte eine erosiv-hämorrhagische Antrumgastritis und eine leichte Bulbitis sowie eine Refluxösophagitis Grad 1–2, am ehesten zurückzuführen auf längerdauernde Einnahme von nichtsteroidalen Entzündungshemmern. Die **Osteologie** ergab eine Osteoporose der Tibia-Epiphyse und eine Osteopenie im Bereich der LWS sowie der Tibia-Diaphyse.

Einen Monat nach Eintritt konnte der Patient unter ausgebauter Schmerztherapie mit Tramal und Rofecoxib und physiotherapeutischer Mobilisation nach Hause entlassen werden.

Beurteilt wurde das Krankheitsbild als **Klinefelter-Syndrom** mit Osteoporose und multiplen, zum Teil therapieresistenten Knochen- und Gelenkschmerzen. Die Ursache der bei Eintritt in Labor festgestellten normochromnormozytären Anämie konnte durch den Endoskopiebefund im Magen nicht genügend erklärt werden. Eine Kontrolle der Läsionen in der Leber war vorgesehen sowie die Abklärung der Differentialdiagnose eines Klinefelter-Syndroms in einer endokrinologischen Sprechstunde.

Fallbeschreibung Situation 2

Drei Wochen später erfolgte die notfallmässige Zuweisung des Patienten wegen starker Dyspnoe und rechtsthorakaler Schmerzen.

Anamnestisch war der Patient nach dem Spitalaufenthalt aufgrund der zunehmend starken Lumboischialgien immobil im Bett gelegen. Die Untersuchungen bei der notfallmässigen Einweisung ergaben folgende Befunde: **Labor-mässig** eine auf transfusionsbedürftige Werte abgenommene Anämie von 91 g/L (135–168 g/L)

^a Universität Bern, cand. med.

^b Spital des Seesirz, Meyriez-Murten

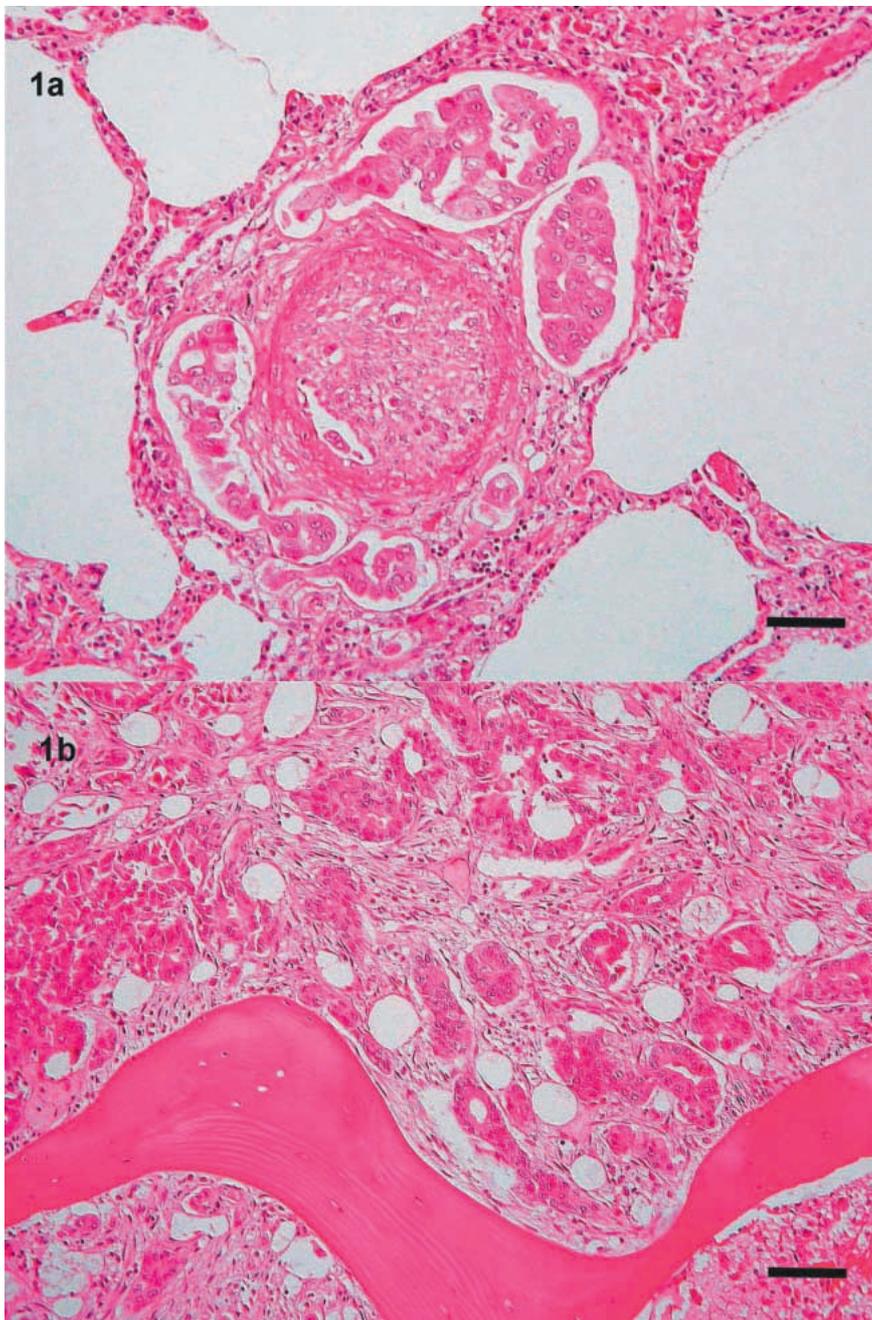
^c Institut für Pathologie, Universität Bern

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Th. Schaffner
Pathologisches Institut
der Universität Bern
Murtenstrasse 31
CH-3010 Bern

schaffne@patho.unibe.ch

Abbildung 1.

Häm- und Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge: Über die Hälfte der kleinen Lungenarterien waren durch Bindegewebszapfen mit einzelnen eingeschlossenen Karzinomzellen verschlossen (1a), Quelle der wohl thrombogenen Tumoremboli dürften die ausgedehnten Knochenmetastasen gewesen sein, die ein wenig differenziertes Adenokarzinom zeigen. Der Primärtumor lag in einem Segmentbronchus (Balken 200 mm).



bei normochrom-normozytären Indizes, Thrombozyten von $110 \times 10^9/L$ ($150\text{--}380 \times 10^9/L$), eine Leukozytose von $17,9 \times 10^9/L$ ($3,5\text{--}10,5 \times 10^9/L$) mit 35% Linksverschiebung, ein CRP von 35 mg/L (<5 mg/L), D-Dimer von 1,9 mg/L ($<0,5$ mg/L), erhöhte Nierenwerte und eine alkalische Phosphatase von 560 U/L ($35\text{--}110$ U/L). Die ABGA bei Raumluft ergab ein pH von 7,42 ($7,35\text{--}7,45$), ein pO_2 von 68 mm Hg ($71\text{--}104$ mm Hg), ein pCO_2 von 27 mm Hg ($35\text{--}45$ mm Hg) und einen BE von -6 m mol/L ($-2,5$ bis $+2,3$ m mol/L). Im EKG fand sich eine Sinustachykardie von 112/min und ein partieller Rechtsschenkelblock. **Echokardiogra-**

phisch zeigte sich eine ausgeprägte Dilatation des rechten Ventrikels mit Septumshift nach links, eine schwere pulmonal-arterielle Hypertonie mit einem systolisch pulmonal-arteriellen Druck von 68 mm Hg. Das **Thorax-Röntgen** zeigte eine Zunahme der Infiltration in der Lingula und gegenüber der Voruntersuchung eine deutliche Herzgrössenzunahme, namentlich des rechten Herzens mit Zeichen der pulmonal-arteriellen Akzentuierung. Das **Spiral-CT** konnte keine Lungenembolien nachweisen, zeigte aber einen Perikarderguss, bilaterale Pleurergüsse sowie eine Konsolidation in der Lingula. Im Verlauf verschlechterte sich der Patient respiratorisch, und er verstarb am 3. Tag nach Eintritt bei fehlenden therapeutischen Optionen unter palliativen Massnahmen.

Die **Autopsie** ergab makroskopisch eine massive, rechtsbetonte biventrikuläre exzentrische Herzhypertrophie, in der Lingula einen 4×1 cm messenden bronchogenen Tumor, eine Stauungsleber mit multiplen Lebermetastasen, eine vergrösserte Milz, mit extramedullärer Blutbildung, solitäre Metastasen im Nebennierenmark sowie eine diffuse Metastasierung in die lumbalen Wirbelkörper. Mikroskopisch erwies sich der Tumor als Adenokarzinom. In der Lunge fand sich eine Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa mit Verschluss von kleinen Arterien und Arteriolen (Abb. 1).

Diskussion

Initial zeigte der Patient die Symptome eines Klinefelter-Syndroms, daneben aber auch zwei häufige klinische Phänomene – Rückenschmerzen und Anämie –, die nicht zufriedenstellend erklärt werden konnten. In der zweiten Hospitalisation blieb die Ursache des subakuten Cor pulmonale unklar. Das postmortal diagnostizierte Adenokarzinom der Lunge erlaubt es, die Symptome zu verstehen.

In der Literatur werden vier Arten von Lungengefässbeteiligung bei Neoplasien beschrieben:

1. Grosse Tumorembolie mit Verschluss der grossen Pulmonal- oder Segmentarterien;
2. generalisierte Lymphgefässbeteiligung;
3. ausschliesslich mikroskopische Tumorembolie in kleinen Arterien und Arteriolen;
4. Kombinationen von 1, 2 und 3 [1].

Von den oben genannten Pathologien ist die der multiplen mikroskopisch pulmonalen Tumorembolie (MMPTE) oft unterdiagnostiziert, obwohl sie bei Patienten mit malignen Neoplasmen zu erheblicher Morbidität und Mortalität führen kann. In Autopsiestudien liegt die Häufigkeit der MMPTE bei Patienten mit soliden Neoplasmen bei 2,4–26%, in 1–8% wird sie als Todesursache angesehen [1, 2, 5]. In den meisten Fällen finden sich folgende Primärtumore:

Magenkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom und Choriokarzinom [1]. In 90% der Fälle wird ein Adenokarzinom diagnostiziert [3, 5]. Histologisch zeigt sich die Tumorembolisation häufig in kleinen muskulären Arterien. In unterschiedlichem Ausmass finden sich durch Mikrothromben verstopfte Gefässe. Tumorzellen sind meist in den grösseren Arterien sichtbar, in den kleineren werden sie oft zerstört bzw. organisiert. Die Tumoremboli induzieren eine diffuse, obliterative, intimale Proliferation und Fibrose der Gefässe. In der Folge entwickelt sich eine pulmonale Hypertension mit dem Bild eines subakuten Cor pulmonale. Die Obstruktion der Lungenarterien wird zusätzlich verstärkt durch das Eindringen von Tumorzellen in die perivaskulären Lymphgefässe. In diesem Fall besteht zudem die Gefahr der Entwicklung von Metastasen. In den meisten Fällen einer MMPTE wird die Diagnose erst postmortal gestellt. Bei Verdacht auf eine MMPTE empfiehlt sich als Methode der Wahl die Lungenbiopsie [2]. Die Therapie der MMPTE besteht grundsätzlich in der Behandlung der Grundkrankheit.

Die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten mit Adenokarzinom und MMPTE beträgt ohne Therapie 3 Wochen, mit Chemotherapie 2,5 Monate [4].

Literatur

- 1 Kane RD, Hawkins HK, Meller JA, Noce PS. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnoea. *Cancer* 1975;36:1973-82.
- 2 Kupari M, Laitinen L, Hekali P, Luomanmaki K. Cor pulmonale due to tumor cell embolization. *Acta Med Scand* 1981;210(6):507-10.
- 3 Von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990; 66:587-92.
- 4 Gonzalez-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Pulmonary tumor emboli and cor pulmonale in primary carcinoma of the lung. *Cancer* 1976;38:2105-10.
- 5 Montero A, Vidaller A, Mitjavila F, Chivite D, Pujol R. Microscopic pulmonary tumoral embolism and subacute cor pulmonale as the first clinical signs of cancer. *Acta Oncologica* 1999;38:1116-8.

Schlussfolgerungen

Bei Patienten mit Neoplasien, insbesondere mit Adenokarzinomen, muss bei akut auftretender Dyspnoe, pulmonaler Hypertonie und subakutem Cor pulmonale an eine MMPTE gedacht werden. Schwierig davon abzugrenzen ist die pulmonale Thromboembolie, da Tumorpationen häufig eine Hyperkoagulabilität aufweisen. Zusätzliche Risikofaktoren wie z.B. Immobilisation machen die Diagnose noch schwieriger. Andererseits ist beim akuten bzw. subakuten Cor pulmonale ohne Nachweis von Lungenembolien unbedingt an eine MMPTE im Rahmen eines okkulten Neoplasmas zu denken. Die Therapie gestaltet sich als schwierig, da bisher keine validierten Standards zur Verfügung stehen.

Verdankung

Für die Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Anregungen danken wir Herrn Prof. Dr. med. M. Fey, Chefarzt Institut für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern, ganz herzlich.