

80jährige Frau mit Tumor in abdomine, beidseitigen Beinödemen und Leukozytose

Micha Maeder^a, Elke Ullmer^b, Giannicola D'Addario^c, Peter Hengstler^d, Renato L. Galeazzi^a

Fallbeschreibung

Eine 80jährige Patientin wurde notfallmässig zugewiesen wegen progredienter Allgemeinzustandsverschlechterung und Schwäche, Beinödemen, Gewichtsverlust von 15 kg innert 6 Monaten und einer grossen palpablen Raumforderung im rechten Oberbauch.

Im Eintrittstatus fanden wir eine Frau in schlechtem AZ mit ausgeprägten Bein- und Flankenödemen. Die oberen Extremitäten waren schlank, und wir sahen keine Halsvenenstauung. Die Auskultation des Herzens und der Lungen war unauffällig. Wir tasteten einen riesigen Tumor unter dem rechten Rippenbogen, der sich in den rechten Unterbauch und auch auf die linke Seite ausdehnte. Die aurikulär gemessene Temperatur betrug 36,4 °C. Im Labor fiel eine massive Leukozytose ($104,9 \times 10^9/l$) mit Überwiegen der neutrophilen Granulozyten (93,9%) ohne Linksverschiebung (Stabkernige 15%, keine Metamyelozyten) auf. Es bestand eine makrozytäre Anämie (Hb 87 g/l, MCV 100 fl). Die Thrombozytenzahl betrug $355 \times 10^9/l$ (Tab.1). Die Werte für LDH (594 U/l), alkalische Phosphatase (758 U/l), GGT (58 U/l) und CRP (189 mg/l) waren erhöht, das Albumin war erniedrigt (26,9 g/l), der INR-Wert normal. Die geschätzte Kreatininclearance betrug 30 ml/min. Eine Makro- oder Mikrohämaturie lag nicht vor.

Angesichts dieser Befunde dachten wir zunächst an einen myeloproliferativen Prozess mit Hepatosplenomegalie. Im abdominalen CT identifizierten wir den Tastbefund als riesigen Tumor der rechten Niere mit ausgedehnter retroperitonealer und pulmonaler Metastasierung. Lebermetastasen waren nicht sicher abgrenzbar. Ein grosser Tumorzapfen ragte in die Vena cava inferior, was die untere Einflusstauung erklärte. Die Milz war nicht vergrössert (Abb. 1). Die sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion des Nierentumors bestätigte die Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms (mässig bis wenig differenziert).

Vier Monate vor der aktuellen Hospitalisation war angesichts einer bereits beträchtlichen

Leukozytose ($50,2 \times 10^9/l$) eine Knochenmarkbiopsie gewonnen worden, welche ein hyperzelluläres Mark mit gesteigerter, durchreifender Myelopoese mit Vermehrung der Vorstufen sowie leichten bis mässigen Zeichen einer Reifungsstörung ergeben hatte. Die Megakaryopoese war ebenfalls gesteigert, die Erythropoese leicht vermindert, die Lymphopoese normal. Angesichts fehlender Vorstufen der weissen Reihe im peripheren Blutbild, einer alkalischen Leukozytenphosphatase im Serum von 320 (Norm 10–100) und einer M:E-Ratio im Knochenmark von 4,9 (Norm 1,5–3,3) konnten wir diese ausgeprägte Leukozytose sowohl von einer chronisch myeloischen Leukämie als auch von einer leukämoiden Reaktion abgrenzen. Der Wert für das Erythropoetin betrug 60 U/l (Normbereich für Gesunde 1,6–34 U/l), während die Bestimmung des Serum-Spiegels für GM-CSF (Institut für klinische Immunologie, 8091 Zürich, ELISA, RND-UK) einen mit 5,1 pg/ml massiv erhöhten Wert ergab (Normwert <0,1 pg/ml).

Die Patientin lehnte jegliche lebensverlängernden Massnahmen ab und verstarb 3 Wochen nach Diagnosestellung. Die Autopsie bestätigte die Diagnose und ergab zusätzliche Metastasen von Zwerchfell und Perikard.

Diskussion

Nierenzellkarzinome gehen vom Nierenkortex aus und machen 80–85% der malignen Tumoren der Nieren aus. Gesicherte Risiken für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms sind in erster Linie Nikotinkonsum und Übergewicht, letzteres gilt vor allem für Frauen. Weitere assoziierte Faktoren sind Analgetika (Phenacetin) und Exposition gegenüber Cadmium, Asbest und Trichloräthylen. Patienten mit erworbener zystischer Nierenerkrankung nach Langzeitdialyse weisen ebenfalls ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Neben dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen im Rahmen der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung und selte-

Liste der Abkürzungen

MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
M:E-Ratio	Verhältnis myeloide zu erythrozytären Zellen im Knochenmark
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
mRNA	messenger ribonucleid acid

^a Departement Innere Medizin, Allgemeine Innere Medizin

^b Departement Innere Medizin, Pneumologie

^c Departement Innere Medizin, Onkologie

^d Departement Innere Medizin, Gastroenterologie

Kantonsspital, 9007 St. Gallen

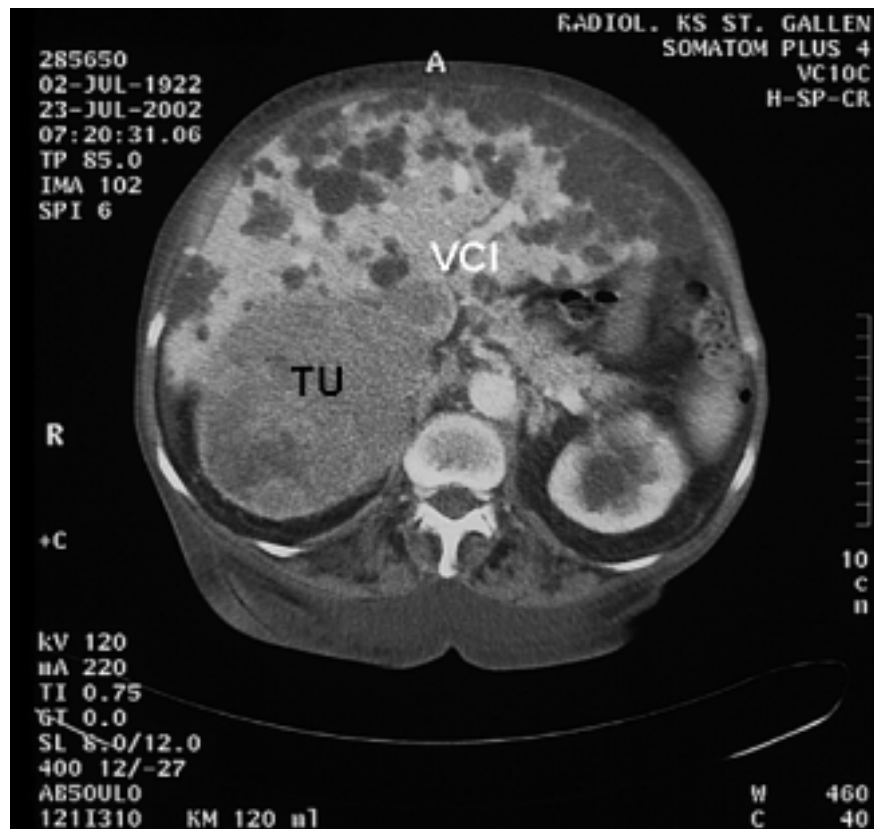
Korrespondenz:

Prof. Dr. R. L. Galeazzi
Departement Innere Medizin
Fachbereich Allgemeine Innere Medizin
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen

renato.galeazzi@kssg.ch

Abbildung 1.

Die Computertomographie mit Kontrastmittel zeigt einen grossen rechtsseitigen Nierentumor (TU) mit einem Tumorzapfen in der Vena cava inferior (VCI). Zystenleber; Metastasen in der Leber sind nicht sicher abgrenzbar. Die Flankenödeme sind deutlich erkennbar.

**Tabelle 1. Blutbild bei Eintritt.**

Massive Leukozytose mit Überwiegen der Neutrophilen, keine myeloischen Vorstufen, normochrome, normozytäre Anämie und leichte Thrombozytose.

Hämatokrit	(0,37–0,47)	0,28
Hämoglobin	(120–160 g/l)	87 g/l
Erythrozyten	(4,2–5,4 × 10 ¹² /l)	2,8 × 10 ¹² /l
Leukozyten	(4,0–10,0 × 10 ⁹ /l)	104,9 × 10 ⁹ /l
Thrombozyten	(150–300 × 10 ⁹ /l)	355 × 10 ⁹ /l
MCHC	(310–360 g/l)	311 g/l
MCV	(80–95 fl)	100 fl
Differenzierung (nicht automatisch):		
Neutrophile Stabkernige	(<16%)	15%
Neutrophile Segmentkernige	(25–62%)	81%
Monozyten	(2–12%)	1,0%
Lymphozyten	(20–52%)	3,0%
Vorstufen	(keine)	keine

Werte in Klammern bezeichnen die lokal gebräuchlichen Normwerte.

ner bei der tuberösen Sklerose ist mit dem hereditären papillären Nierenzellkarzinom eine weitere erbliche Form beschrieben worden. Sie ist charakterisiert durch bilaterale, multifokale Tumore [1–3]. Histologisch liegt in 75–85% der Fälle ein klarzelliger Tumor vor, an zweiter Stelle folgt das papilläre Karzinom. Die klassische Symptomen-Trias umfasst

Hämaturie, Flankenschmerz und einen palpablen Tumor im Abdomen, wird aber nur bei 10% der Patienten gefunden [1]. Daneben sind bei Nierenzellkarzinomen verschiedene paraneoplastische Phänomene beschrieben wie Polyglobulie, Cushing-Syndrom, arterielle Hypertonie, Hyperkalzämie, Hyper- und Hypoglykämie sowie Leberfunktionsstörungen (Stauffer-

Syndrom) und Fieber. Als Substrat dafür ist unter anderem die Produktion von Erythropoietin, ACTH, Renin, Parathormon, Glukagon und Insulin-ähnlichen Faktoren nachgewiesen worden. Auch die Sekretion von Prolaktin und Gonadotropinen wurde beschrieben [1–3]. Wenn sich auch *in vitro* bei fast allen Zelllinien die Produktion von hämatopoetischen Faktoren (GM-CSF und M-CSF) nachweisen lässt [4], sind begleitende Leukozytosen oder leukämioide Reaktionen *in vivo* selten [5–8].

Ausgeprägt hohe Leukozytenzahlen ($>50 \times 10^9/l$) lassen an eine chronisch myeloische Leukämie oder eine Leukozytose im Rahmen von Entzündungen oder Tumorerkrankungen denken. Eine verminderte alkalische Leukozytenphosphatase im Serum, eine deutlich erhöhte M:E-Ratio im Knochenmark, Blasten im peripheren Blutbild und das Vorliegen eines Philadelphia-Chromosoms sowie eine Splenomegalie sprechen für eine chronisch myeloische Leukämie [9, 10]. Eine Leukozytose von $>50 \times 10^9/l$, die diese Kriterien nicht erfüllt, wird als leukämioide Reaktion bezeichnet, wenn im peripheren Blut Myelozyten und Metamyelozyten vorhanden sind [11]. Im von uns beschriebenen Fall liegt eine Leukozytose ohne Linksverschiebung vor, deren Ausmass uns bemerkenswert erscheint und eine weitere, nicht so sehr bekannte Facette des «Internisten-Tumors» illustriert. Reding und Mitarbeiter haben 100 Patienten mit Leukozytenzahlen $>25 \times 10^9/l$ mit über 50% Granulozyten analysiert. Dabei war die Leukozytose in 48 Fällen durch Infekte bedingt, in 15 Fällen durch maligne Tumoren, mehrheitlich metastasierende Karzinome, und bei 37 Patienten durch andere Ursachen wie Blutungen oder Behandlung mit Steroiden. Betrug die Leukozytenzahl $>45 \times 10^9/l$, so lag in 44% der Fälle ein Tumor zugrunde [12]. Maligne Tumoren assoziiert mit Leukozytose oder leukämioider Reaktion gehen vor allem von Lunge, Schilddrüse, Mamma, Magen und Niere aus. Beim Auftreten der hämatologischen Manifestation sind die Tumoren meist lokal weit fortgeschritten oder metastasierend [8, 13]. Die Produktion von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren mit direkter Stimulation des Knochenmarks konnte für verschiedene Karzinome gezeigt werden und wird als hauptsächlichlicher Mechanismus für die Entstehung der Leukozytose angenommen [6, 13].

In vorliegenden Fall gelang der Nachweis eines deutlich erhöhten Wertes für GM-CSF, der die Leukozytose erklären kann. Andere Zytokine wurden nicht bestimmt. In einem ähnlichen Fall wurden im Tumorgewebe mRNA sowohl für GM-CSF als für den GM-CSF-Rezeptor gefunden, wobei ein auto- oder parakriner Mechanismus des Tumorwachstums diskutiert wurde [7].

Wenn die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms gestellt wird, liegen in ca. 30% der Fälle bereits Fernmetastasen vor, vor allem in Lunge, Skelett, Leber, Nebenniere, kontralateraler Niere und Gehirn. Unübliche Manifestationen umfassen unter anderem Nebenhoden, Blase, Gallenblase, Corpus cavernosum oder die Iris [1, 2]. Die Ausbreitung des Tumors über das Lymphsystem folgt nicht immer einem logischen Muster, so dass oft Lymphknotenstationen übersprungen werden [2]. Die Ausdehnung des Tumors in die Nierenvene und die Vena cava inferior ist häufig, kann sich bis in den rechten Vorhof erstrecken und so eine bedeutende Emboliequelle darstellen. Eine üblicherweise linksseitige Varikozele kann auf den Befall und die Obstruktion der Vena testicularis hinweisen [1].

Die Chirurgie ist die Therapie der Wahl bei Beschränkung des Tumors auf die Niere [1]. Eine Tumornephrektomie scheint gemäss neueren Arbeiten auch im metastasierenden Stadium sinnvoll zu sein, vor allem wenn eine systemische Therapie angeschlossen wird [14]. Eine wirksame Chemotherapie beim metastasierenden Nierenzellkarzinom existiert leider nicht. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt weniger als 10%. In einem kleinen Prozentsatz der Fälle wurden Erfolge erzielt mit Interleukin-2, Interferon- α , 5-Fluorouracil und Tamoxifen, zum Teil in Kombination, zum Teil als Monosubstanzen [15, 16]. Diese Behandlungen werden aber noch kontrovers diskutiert.

Mit der Entdeckung der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren konnten die schon lange bekannten, aber unerklärten Auswirkungen von meist fortgeschrittenen Tumoren auf das Blutbild, die viele Kliniker über Jahrzehnte beschäftigt hatten, molekularbiologisch erklärt werden. Wenn das Phänomen auch eher selten ist, so sollte bei sehr hohen Leukozytenwerten ein Malignom immer in die Differentialdiagnose einbezogen werden.

Literatur

- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 1996;335:865–75.
- Ritchie AW, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. Semin Oncol 1983;10:390–400.
- Linehan WM, Shipley WU, Parkinson DR. Cancer of the kidney and ureter. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p.1271–1300.
- Gerharz CD, Reinecke P, Schneider EM, Schmitz M, Gabbert HE. Secretion of GM-CSF and M-CSF by human renal carcinomas of differ-

- ent histologic types. *Urology* 2001; 58:821-7.
- 5 Kjeldsen L. Leukemoid reaction caused by hypernephroma primary diagnosed as chronic granulocytic leukemia. *Ugeskr Laeger* 1990; 152:2862-3.
- 6 Lalani AP, Asgaonkar DS, Yadav JN, Dalal D, Borges NE, Deshpande DV. Renal cell carcinoma: presenting with congestive hepatosplenomegaly and rare hematological complications. *J Assoc Physicians India* 1990;38:179-80.
- 7 Kan M, Tamura M, Kojima K, Naruo S, Kanayama H, Kagawa S. A case of renal cell carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Urol* 1996;155:2022-3.
- 8 McKee LC Jr. Excess leukocytosis (leukemoid reaction) associated with malignant diseases. *South Med J* 1985;78:1475-82.
- 9 Kjeldsberg C, Beutler E, Bell C, et al., eds. *Practical diagnosis of hematologic disorders*. Chicago, American Society of Clinical Pathologists; 1989: p. 235.
- 10 Ramos FJ, Zamora F, Perez-Sicilia M, Sang MA, del Villar R. Chronic granulocytic leukemia versus neutrophilic leukemoid reaction. *Am J Med* 1990;88:83-4.
- 11 UpToDate® Online Version 10.3. Definition and mechanism of leukocytosis and neutrophilia.
- 12 Reding MT, Hibbs JR, Morrison VA, Swaim WR, Filice GA. Diagnosis and outcome of 100 consecutive patients with extreme granulocytic leukocytosis. *Am J Med* 1998;104:12-6.
- 13 Miller JI, Sarver RG, Drach GW. Leukemoid reaction: a rare paraneoplastic syndrome associated with advanced bladder carcinoma. *Urology* 1994;44:444-6.
- 14 Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:966-70.
- 15 Figlig RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* 1999;161:386-7.
- 16 Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, et al. IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001;85:1130-6.