

Zuviel Blut und eine erstaunliche Diagnose

M. Kühne^a, D. Sidler^a, S. Hofer^a, M. Hofer^b, C. Ludwig^a

^a Onkologie, Medizinische Klinik, St. Claraspital, Basel

^b Abteilung Neuropathologie, Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

Fallbeschreibung

Die Zuweisung zur Abklärung des 44-jährigen Patienten erfolgte aufgrund einer asymptomatischen Polyglobulie, welche im Rahmen einer Routinekontrolle erfasst worden war.

Anamnestisch berichtete der Patient über leichte Kopfschmerzen seit einem Monat, vor allem in den frühen Morgenstunden, ohne Übelkeit oder Erbrechen, sowie einen diskreten Leistungsabfall, welcher ihm beim Radfahren aufgefallen war. Die persönliche Anamnese war bland, die Systemanamnese ebenso, insbesondere bestand kein Zustand nach einem thrombotischen Ereignis und kein Pruritus. Der Patient war Nichtraucher; exogene Zufuhr von Erythropoietin wurde negiert.

Bei der *körperlichen Untersuchung* fand sich ein 44-jähriger Patient in gutem Allgemeinzustand, der Blutdruck betrug 150/100 mm Hg, der Puls 60 pro Minute. Herz- und Lungenbefund und die Abdomenuntersuchung waren ohne Auffälligkeiten. Der neurologische Status war bland, es bestanden keinerlei Hinweise auf eine Gleichgewichtsstörung, die Okulo- und Pupillenmotorik waren normal.

Im *Labor* fand sich bei Aufnahme ein erhöhter Hämoglobinwert von 202 g/l bei einem Hämatokrit von 63% und eine leicht erhöhte Harnsäure. Die Leukozyten und Thrombozyten waren im Normbereich.

Eine Knochenmarkuntersuchung bei Verdacht auf eine Polycythaemia vera zeigte das Bild einer deutlich gesteigerten Erythropoese, eine normale Granulopoese und Megakaryopoese und keine Hinweise auf eine myeloproliferative Erkrankung; in den Stammzellkulturen bildeten sich ohne Zusatz von Erythropoietin keine erythroiden Kolonien. Die szintigraphische Bestimmung der Blutvolumina ergab eine deutliche Erythrozytose von 42,4 ml/kg Körpergewicht (normal: 27 ml/kg Körpergewicht) und ein erniedrigtes Plasmavolumen. Bei einer Messung des Erythropoietinspiegels konnte mit 32 U/l (Referenz 5–25 U/l) ein erhöhter Wert nachgewiesen werden, so dass die Konstellation einer sekundären Polyglobulie angenommen wurde. Nachdem auch eine arterielle Blutgasanalyse und eine nächtliche Pulsoxymetrie unauffällige Ergebnisse geliefert hatten und somit keine Hinweise auf eine hypoxisch bedingte Polyglobulie vorlagen, wurde zur Suche einer zugrundeliegenden Neoplasie zunächst eine Computertomographie des Thorax und des Abdomens durchgeführt, welche keinen Tumor zeigen konnte. Insbesondere fanden sich keine Hinweise auf einen Nierentumor. In Kenntnis der Assoziation von Polyglobulie mit zerebellären Hämangioblastomen wurde in der Folge eine MR-Tomographie des Schädels veranlasst. Diese zeigte einen 3 × 4 cm grossen Tumor zerebellär rechtsseitig mit perifokalem Ödem, Mittellinienverlagerung, hochgradiger Obstruktion des vierten Ventrikels und entsprechendem Hydrocephalus occlusus (Abb. 1).

graphie des Thorax und des Abdomens durchgeführt, welche keinen Tumor zeigen konnte. Insbesondere fanden sich keine Hinweise auf einen Nierentumor. In Kenntnis der Assoziation von Polyglobulie mit zerebellären Hämangioblastomen wurde in der Folge eine MR-Tomographie des Schädels veranlasst. Diese zeigte einen 3 × 4 cm grossen Tumor zerebellär rechtsseitig mit perifokalem Ödem, Mittellinienverlagerung, hochgradiger Obstruktion des vierten Ventrikels und entsprechendem Hydrocephalus occlusus (Abb. 1).

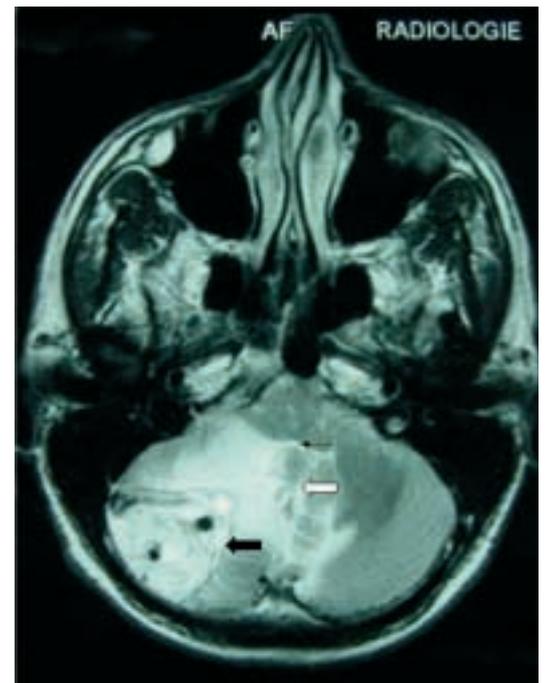


Abbildung 1.

MRI des Schädels mit einem 3×4 cm grossen Tumor zerebellär rechtsseitig (schwarzer Pfeil) mit perifokalem Ödem, Mittellinienverlagerung (weisser Pfeil) und hochgradiger Obstruktion des vierten Ventrikels (dünner Pfeil) (Untersuchung überlassen vom Universitätsinstitut für Radiologie der Universitätskliniken Basel).

Mit Verdacht auf ein Erythropoietin bildendes Hämangioblastom in der hinteren Schädelgrube wurde der Patient umgehend auf eine neurochirurgische Abteilung verlegt, wo über einen rechtsseitigen subokzipito-lateralen Zugang ein gefässreicher Tumor im Bereich der rechten Kleinhirnhemisphäre in toto entfernt werden konnte. Postoperativ fanden sich bei dem Patienten keine neurologischen Ausfälle. Bei der histologischen Beurteilung wurde die Verdachtsdiagnose bestä-

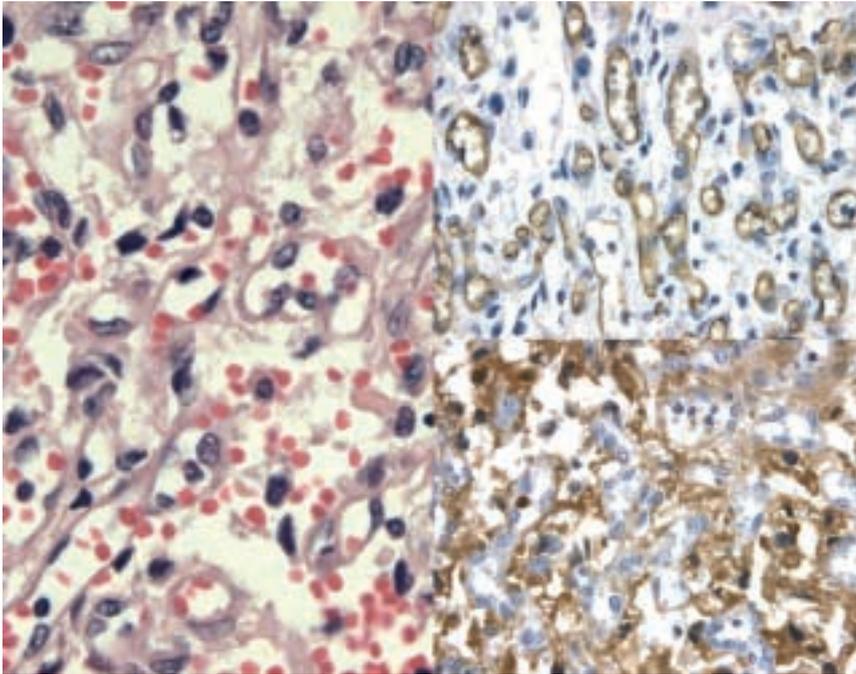


Abbildung 2. Typische Histologie eines kapillären Hämangioblastoms (links: HE) mit zahlreichen Kapillaren (rechts oben: Immunhistochemie auf CD 34) und Stromazellen (rechts unten: Immunhistochemie auf S-100). Vergrößerung: 40×.

tigt, es handelte sich um ein kapilläres Hämangioblastom WHO-Grad I (Abb. 2 )

Drei Monate postoperativ war der Patient in exzellentem Allgemeinzustand, der Hämoglobinwert hatte sich vollständig normalisiert und MR-tomographisch fand sich kein residueller Tumor. Aufgrund der Assoziation von Hämangioblastomen mit dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom wurde diesbezüglich eine molekulargenetische Untersuchung (VHL-Mutation) durchgeführt, welche keine Mutationen in den drei Exons des VHL-Gens zeigte.

Kommentar

Am Anfang der differentialdiagnostischen Überlegungen bei Vorliegen einer Polyglobulie steht die Frage nach der Unterscheidung einer absoluten (Erythrozytose) von einer relativen Polyglobulie bei erniedrigtem Plasmavolumen, welche bei beruflich belasteten, oftmals übergewichtigen Männern mittleren Alters als Stresserythrozytose (Gaisböck-Syndrom) vorkommt. Bei der Beantwortung dieser Frage kann eine szintigraphische Bestimmung der Blutvolumina wertvolle Hinweise geben [1], wobei die Methode insbesondere bei höheren Hämoglobinwerten (über 185 g/l bei Männern und 165 g/l bei Frauen) an ihre Grenzen zu stossen scheint [2]. Zur Abklärung einer absoluten Polyglobulie bedarf es einer Messung des Erythropoietinspiegels im Serum; dabei sind supprimierte Werte verdächtig auf eine Polycythaemia vera (Spezifität 92%, Sensi-

tivität 64%) [3], während erhöhte Spiegel im Rahmen einer sekundären Polyglobulie vorkommen. Bei der Evaluation letzterer sollte eine kausale Zuordnung erfolgen zwischen Pathologien wie einerseits chronischen Lungenkrankheiten oder kardialen Rechts-Links-Shunts, bei denen eine sekundär erhöhte Erythropoietinproduktion aufgrund chronischer Hypoxämie vorliegt, und andererseits autonomer Überproduktion von Erythropoietin im Sinne einer Paraneoplasie.

Verschiedene Neoplasien (z.B. Nierentumoren, Hepatome, Uterusmyome, Phäochromozytome, Gefässtumoren) können aufgrund von autonomer Erythropoietinproduktion mit einer Erythrozytose einhergehen; im beschriebenen Fall fand sich als zugrundeliegende Läsion ein Hämangioblastom zerebellär rechtsseitig.

Das Hämangioblastom macht ungefähr 2% der intrakraniellen Tumoren aus und findet sich vor allem im Bereich der Kleinhirnhemisphären und des Vermis. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt meist in der dritten Dekade; klinisch können Zeichen erhöhten Hirndrucks oder einer Kleinhirnsymptomatik und in 10–20% der Fälle eine sekundäre Polyglobulie aufgrund Erythropoietinproduktion durch die Stromazellen vorkommen [4]. Der Tumor entsteht wahrscheinlich aus Endothelzellen, ist meist zystisch (mit wandständigem Knötchen als Quelle der Flüssigkeitsproduktion), stark kapillarisiert und zeigt sehr langsames Wachstum. Neben sporadischem Auftreten von zerebellären Hämangioblastomen sind familiäre Häufungen im Rahmen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms (VHL) bekannt; dabei handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Phakomatose mit Inaktivierung des Tumorsuppressorgens VHL auf dem Chromosom 3p, bei der neben zerebralen Hämangioblastomen eine Angiomatose der Retina, Nierenkarzinome, Pankreastumoren und Phäochromozytome vorliegen können. Während bei Gesunden das VHL-Protein unter hypoxischen Bedingungen inaktiviert wird, kommt eine Mutation im Tumorsuppressorgen VHL einer Imitation von Hypoxie auf molekularer Ebene gleich, was zu einer Fehlregulation des «hypoxia-inducible factors» (HIF) und als Folge davon zur Überexpression von Erythropoietin, «vascular endothelial growth factor» (VEGF) und «transforming growth factor»-(TGF)-beta und -alpha führt. Andere, bisher unbekannt Mutationen mit der Folge einer Überexpression von Erythropoietin können bei unserem Patienten postuliert werden. Aufgrund der Tatsache, dass 35–58% der ZNS-Hämangioblastome mit dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom assoziiert sind, ist eine entsprechende Abklärung inklusive Molekulargenetik bei neu diagnostiziertem vermeintlich sporadischem Hämangioblastom empfehlenswert.

Die Diagnose des zerebellären Hämangioblastoms wird mittels MR-Tomographie gestellt, als präoperative Abklärung zur Beurteilung der

Blutversorgung kann eine Angiographie hilfreich sein. Aus therapeutischer Sicht sollte eine chirurgische Sanierung mit Exzision des Tumors in toto erfolgen; in gewissen Fällen können Radiotherapie oder stereotaktische Chirurgie Optionen sein. Als potentieller Therapieansatz in Zukunft wird ausserdem die Gentherapie mit Ein-

bringen des intakten VHL-Gens in menschliche Zellen genannt [5].

Insgesamt soll der Fall neben der Beschreibung der Entität des zerebellären Hämangioblastoms und der Assoziation mit Erythrozytose das differentialdiagnostische Spektrum einer unklaren Polyglobulie verdeutlichen.

Literatur

- 1 Spivak JL. Polycythemia vera and other myeloproliferative diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th Edition. New York: McGraw-Hill; 1998.
- 2 Tefferi A. Diagnosing polycythemia vera: a paradigm shift. *Mayo Clin Proc* 1999;74:159–62.
- 3 Messinezy M, Westwood NB, El-Hemaidi I, Marsden JT, Sherwood RS, Pearson TC. Serum erythropoietin values in erythrocytoses and in primary thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002;117:47.

- 4 Krieg M, Marti HH, Plate KH. Coexpression of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in nervous system tumors associated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Blood* 1998;92:3388–93.

- 5 Sims KB. Von Hippel-Lindau disease: gene to bedside. *Curr Opin Neurol* 2001;14:695–703.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. C. Ludwig
Medizinische Abteilung
St. Claraspital
Kleinriehenstrasse 30
Postfach
CH-4016 Basel