

Was häufig ist, ist häufig – aber manchmal eben nicht

Aussergewöhnliche Präsentation eines epitheloiden Hämangioendothelioms

Letizia Jacomet^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Isabella Maschler^a; Dr. med. Regulo Rodriguez^b; Dr. med. Guido Baumgartner^c; Dr. med. Heinz Hengartner^d; Prof. Dr. med. Jürg Barben^a

^a Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen; ^b Pathologie, Kantonsspital, St. Gallen; ^c Kinderchirurgie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen; ^d Onkologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen



Hintergrund

Im klinischen Alltag wird oft von der Annahme «was häufig ist, ist auch häufig» ausgegangen und dementsprechend behandelt. Die Symptome Bauchschmerzen und Tachypnoe mit begleitendem Infiltrat im Thorax-Röntgen können auf eine basale Pneumonie hinweisen, insbesondere wenn das Kind febril ist. Der vorliegende Fall beschreibt ein afebriles Kleinkind, bei dem initial eine Pleuropneumonie postuliert, aber in der weiteren Abklärung ein seltener Lungentumor diagnostiziert wurde.

Fallbericht

Anamnese

Ein 4-jähriger, bisher gesunder Junge stellte sich auf der Notfallstation des Kinderspitals mit seit zwei Wochen bestehenden Bauchschmerzen und Dyspnoe ohne Fieber vor. Die Mutter hatte – nach einem längeren Auslandsaufenthalt in Indien im Spätsommer – noch einen Herbsturlaub auf den Kanarischen Inseln verbracht. Am Abreisetag hatte der Junge erstmals stossend geatmet und er hatte weniger Appetit. Zu Hause klagte der Junge über Bauchschmerzen, welche initial nur nachts auftraten, im Verlauf auch tagsüber. Seit einer Woche hätte er nun täglich eine stossende Atmung und Thoraxschmerzen, welche sich auf diverse Analgetika nur mässig besserten. Zudem beobachtete die Mutter einen Gewichtsverlust von zwei Kilogramm und eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit.

Status und Befunde

Auf unserer Notfallstation präsentierte sich ein afebriler Junge in nur leicht reduziertem Allgemeinzustand mit leichter Tachypnoe (Atemfrequenz 30/min) sowie einer Sauerstoffsättigung von 99%. Bis auf diskrete Rasselgeräusche links basal war der Status unauffällig. Bei klinischem Verdacht auf eine Pneumonie wurde ein

Thorax-Röntgen durchgeführt, welches eine konfluierende azinäre Konsolidation des linken Unterlappens mit einem Begleiterguss subpleural links erbrachte (Abb. 1). Laborchemisch zeigten sich nur leicht erhöhte Entzündungswerte (CRP 13 mg/l, Blutsenkungsgeschwindigkeit 28 mm/h) sowie leicht erhöhte Thrombozyten (669 G/l). Im Notfall wurde die Verdachtsdiagnose einer basalen Pneumonie links gestellt und eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin-Suspension (80 mg/kg/Tag in 2 Einzeldosen) begonnen.

Wegen anhaltender Tachypnoe und Thoraxschmerzen trotz antibiotischer Therapie suchte die Mutter erneut die Notfallstation auf. Aufgrund der laborchemisch und radiologisch unveränderten Befunde wurde ein nasopharyngealer Abstrich auf respiratorische Viren sowie Mykoplasmen durchgeführt und die antibiotische Therapie mit Clarithromycin-Suspension erweitert. Der Behandlungsversuch blieb beim weiterhin afebrilen Kind ohne Erfolg, so dass letztlich die initiale Verdachtsdiagnose einer Pneumonie verworfen und

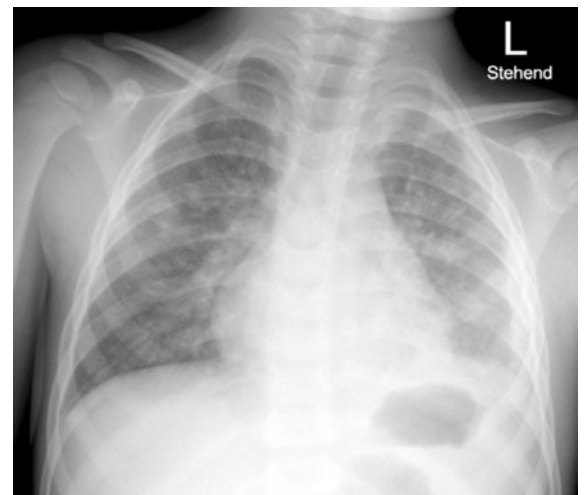


Abbildung 1: Thorax-Röntgen bei Vorstellung auf der Notfallstation. Konfluierende Konsolidation des linken Unterlappens mit Begleiterguss subpleural links.



Letizia Jacomet

weitere Untersuchungen veranlasst wurden. Ein Hauttuberkulin-Test war unauffällig. Ein Thorax-CT zeigte neben dem bereits bekannten grossvolumigen Pleuraerguss links, multiple unscharf begrenzte Rundherde in allen Lungensegmenten (Abb. 2). Eine Bronchiallavage war unauffällig und es konnten keine Mykobakterien im Direktpräparat nachgewiesen werden. Im Pleurapunktat hat man ebenso keine Mykobakterien gefunden, dafür wurden «atypische» Zellen entdeckt. Die Thorakoskopie zeigte diffuse knotige Proliferationen der viszeralen Pleura (Abb. 3) und ein Lungen-Wedge-Resektat für die histologische Beurteilung wurde entnommen. Das Wachstumsmuster der pleuralen und intraparenchymatösen Tumorknoten zusammen mit dem histologischen Bild (Abb. 4A–D) und der Immunreaktivität der Tumorzellen für Endothelmarker waren dringend verdächtig auf das Vorliegen eines epitheloiden Hämangioendothelioms. Das Tumorerferenzzentrum Kiel bestätigte die Diagnose. Ein Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-CT zeigte keine Hinweise auf Fernmetastasen (Abb. 5).

Therapie und Verlauf

Da eine operative Entfernung der Lungenherde bei ausgeprägtem Befall beider Lungen und der Pleura nicht möglich war, wurde eine probatorische Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor der 2. Generation Pazopanib (Votrient®) begonnen. Dieses Medikament hemmt den vaskulären «endothelial growth-factor-receptor» (VEGFR) und unterdrückt somit das Tumorstadium. Die Therapie verlief ohne Nebenwirkungen. Im ersten Verlaufsthorax-CT zwei Monate nach Therapiebeginn zeigten sich keine neuen Rundherde sowie eine Grössenabnahme der bestehenden Rund-

herde um 10–20%. Der Analgetikabedarf nahm deutlich ab, die Belastungsdyspnoe bestand aber weiterhin. Im weiteren Verlauf traten eine zunehmende Skoliose sowie eine rasch progrediente Verschlechterung des Allgemeinzustands ohne eindeutige Ursache auf. Der Junge hatte zunehmend Schmerzen, verlor wieder an Gewicht und entwickelte neu eine Ruhedyspnoe, welche mit der Tumorprogredienz im Thorax-Röntgen korrelierte. In Anbetracht der Gesamtsituation wurde im Einverständnis mit der Mutter ein palliatives Vorgehen mit Ausbau der Analgesie mit Morphin und Beendigung der potentiell kurativen Therapie in die Wege geleitet. Nach zwei Wochen verstarb der Knabe zu Hause im Beisein der Familie. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Diskussion

Die initiale Symptomatik von Dyspnoe und Bauchschmerzen ohne Fieber ist kein eindeutiger Hinweis für eine Pneumonie, obwohl radiologisch eine konfluierende azinäre Konsolidation des linken Unterlappens mit subpleuralem Begleiterguss vorhanden war. Maligne Tumorerkrankungen der Lunge im Kindesalter sind eben sehr selten, im Vorschulalter sogar eine Rarität, so dass ganz nach dem Motto «was häufig ist, ist häufig» an diese Option gar nicht gedacht wurde. Das epitheloide Hämangioendotheliom (EHE) ist ein seltener semimaligner vaskulärer Tumor und tritt weltweit mit einer Prävalenz $<1/1000000$ auf. Der Tumor wurde erstmals 1975 durch Dail und Liebow unter Annahme der Hypothese einer aggressiven Form eines bronchoalveolären Karzinoms als «intravaskulärer bronchoalveolärer Tumor» beschrieben. Später konnte



Abbildung 2: Thorax-CT: Multiple unscharf begrenzte Rundherde beidseits mit grossvolumigem Pleuraerguss links.



Abbildung 3: Thorakoskopie: Diffuse knotige Proliferationen in der Pleura.

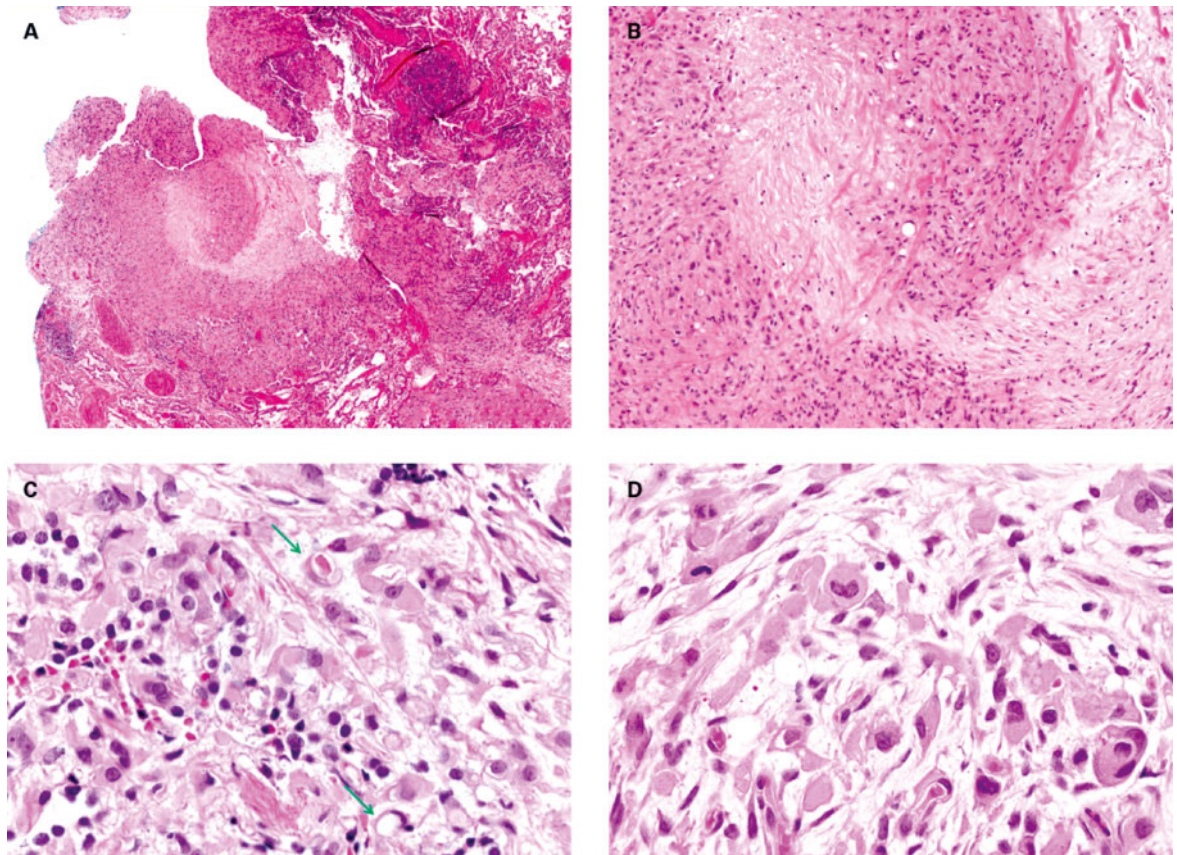


Abbildung 4: Histologie. **A:** Mässig gut begrenztes, eosinophiles, teils mukopolysaccharidreiches, teils fibrosiertes Tumorknötchen (HE, 2,5×). **B:** Fibrotisches, teils leicht zellarmes mukopolysaccharidreiches Areal (HE, 10×). **C:** Intrazytoplasmatische Vakuolen mit Erythrozyten oder Erythrozytenfragmenten (grüne Pfeile) (HE, 40×). **D:** Pleuraknoten: Atypische Tumorzellen mit solitärer Mitose (HE, 40×).

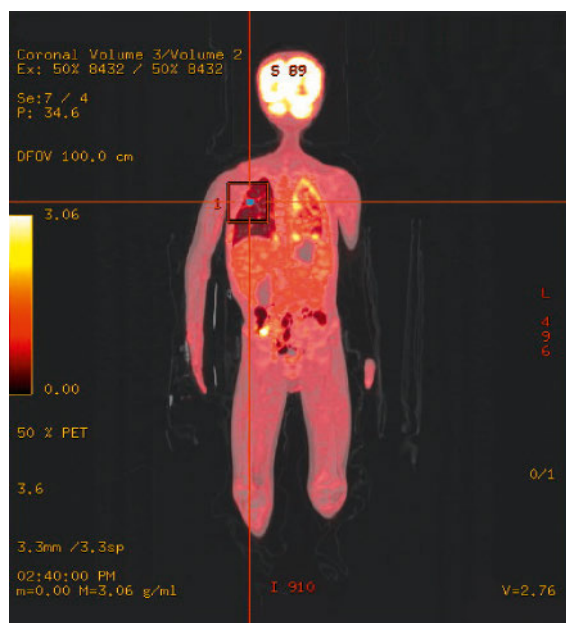


Abbildung 5: Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-CT. Pathologische Fluordesoxyglukose(FDG)-Aufnahme entlang der gesamten Pleura links mit begleitendem Pleuraerguss, multiple pulmonale Rundherde bds. Kein Hinweis auf Fernmetastasen.

nachgewiesen werden, dass der Tumor aus Endothelzellen stammt. In Folge wurde dieser Tumor 1982 als eigene Tumorentität erfasst und als EHE bezeichnet [1].

Am häufigsten tritt das EHE isoliert in der Leber (21%), kombiniert in Lunge und Leber (18%), isoliert in der Lunge (12%) und isoliert im Knochen (14%) auf. Andere Organmanifestationen sind Pleura, Lymphknoten, Nieren, Milz, Darm, Zahnfleisch, Haut und Knochen [2]. Die meisten Patienten mit einem pulmonalen EHE sind Frauen (Verhältnis Männer:Frauen = 1:4), im Gegensatz dazu befällt das pleurale EHE vorwiegend Männer. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 36 Jahren, wobei auch Kinder betroffen sein können. Der jüngste Patient, welcher bisher in der WHO Datenbank beschrieben wurde, war 7 Jahre alt [1]. Fernmetastasen sind häufig, die Wahrscheinlichkeit hierfür liegt bei 50%.

Die Ursache des EHE ist noch nicht eindeutig geklärt. Auf Molekularebene bewirken verschiedene angiogenetische Stimulatoren eine verstärkte Endothelzellproliferation. Eine andere neuere Hypothese bringt eine chronische Bartonella-Infektion in kausalen Zusammenhang mit der Entstehung des Tumors [1].

Korrespondenz
 Prof. Dr. med. Jürg Barben
 Leitender Arzt Pneumologie/
 Allergologie
 Ostschweizer Kinderspital
 Claudiusstrasse 6
 CH-9006 St. Gallen
 juerg.barben[at]kispisg.ch

50–76% aller Patienten sind bei Erstdiagnose asymptomatisch, das pulmonale EHE ist meist ein Zufallsbefund im Rahmen eines routinemässig durchgeführten Thorax-Röntgens. An Symptomen stehen respiratorische Symptome wie Kurzatmigkeit, Husten, Thoraxschmerzen oder pleuritische Schmerzen im Vordergrund. Blutbild und Blutchemie sind meist unauffällig. Pathologische Laborwerte können in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation auftreten. Radiologisch (Thorax-Röntgen/-CT/-MRI) lassen sich in der Regel multiple perivaskuläre Rundherde und meistens auch ein Pleuraerguss darstellen. Zur Darstellung von Fernmetastasen eignet sich das Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT [3]. Die Diagnose wird nach morphologischer und immunhistochemischer Aufarbeitung gestellt. Aufgrund der Seltenheit des Tumors gibt es bis heute keine etablierte Standardtherapie. Therapie der Wahl bei solitärem Auftreten kleinerer Läsionen ist die operative Resektion. Die Rolle der adjuvanten Chemo- und/oder Radiotherapie ist nicht eindeutig geklärt. Eine Radiotherapie ist aufgrund des langsamen Wachstums der Tumorzellen wenig effizient. Therapieversuche mit Zytostatika (Mitomycin C, 5-Fluorouracil,

Cyclophosphamid, Vincristin, Tegafur, Cisplatin und Doxorubicin) zeigten kein Ansprechen. Bei bilateralem Befall oder Auftreten von Fernmetastasen wird in Einzelfällen auch eine antiangiogenetische Therapie, wie z.B. der verwendete Tyrosinkinaseinhibitor der 2. Generation Pazopanib, mit gutem klinischen Ansprechen durchgeführt. Dieser hemmt den VEGFR, welcher auf den Tumorzellen überexprimiert wird [4].

Die Prognose ist infaust. In den meisten Fällen zeigt sich ein langsam progredientes Tumorwachstum. Die Mortalität des pulmonalen EHE liegt bei 65%. Das Auftreten respiratorischer Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verschlechtert die Prognose signifikant. Die meisten Patienten versterben an einem Lungenversagen im Rahmen der Tumorprogredienz. Alveoläre Einblutungen sind meist die Ursache einer akuten respiratorischen Verschlechterung mit letalem Ausgang, wie wir es auch bei unserem Patienten vermuten.

Verdankung

Wir danken Dr. Peter Waibel (Radiologie, Ostschweizer Kinderspital) und Dr. Joachim Müller (Radiologie und Nuklearmedizin, KSSG) für die Befundung der Röntgenbilder sowie des PET-CT.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF, Portaluri M. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncology Reviews*. 2014;259(8):82–91.
- 2 Reich S, Ringe H, Uhlenberg B, Fischer B, Varnholt V. Epithelioid hemangioendothelioma of the lung presenting with pneumonia and heart rhythm disturbances in a teenage girl. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32:274–6.
- 3 Nizami I, Mohammed S, Abouzied M. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma PET CT findings and review of literature. *Ann Saudi Med*. 2014;34(5):447–9.
- 4 Semenisty V, Naroditsky I, Keidar Z, Bar-Sela G. Pazopanib for metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma – a suitable treatment option: case report and review of antiangiogenic treatment options. *BMC Cancer*. 2015;15:402.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das epitheloide Hämangioendotheliom ist ein seltener Tumor im Erwachsenenalter und eine Rarität bei Kindern. Der jüngste bisher beschriebene Patient war im Schulalter.
- Patienten mit einem pulmonalen epitheloiden Hämangioendotheliom sind lange asymptomatisch oder sie zeigen unspezifische Symptome.
- Bei fehlendem Ansprechen auf eine adäquate antibiotische Therapie einer postulierten Pneumonie mit begleitendem Pleuraerguss muss die Diagnostik ausgeweitet werden, um auch eine seltene Lungenerkrankung nicht zu übersehen.