

Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung

Tumor im vorderen Mediastinum, Bizytopenie, Agammaglobulinämie und lichenoidale Hautläsionen

Dr. med. Maria Laura Pron^a, PD Dr. med. Sylvia Stadlmann^b, Dr. med. Stefan Götschi^c,
Prof. Dr. med. Jürg-Hans Beer^a, Dr. med. Andreas Erdmann^{a, d}

Kantonsspital Baden

^a Klinik für Innere Medizin; ^b Institut für Pathologie; ^c Institut für Radiologie; ^d Zentrum für Onkologie und Hämatologie



Fallbericht

Anamnese

Die notfallmässige Vorstellung des 69-jährigen Patienten erfolgte bei Allgemeinzustandsverschlechterung mit Husten, Dyspnoe, Fieber, Schüttelfrost und Makrohämaturie. Seit vier Wochen bemerkte der Patient eine zunehmende Müdigkeit und Leistungsintoleranz, sodass er nur für kurze Strecken zu Hause mobil war und den Alltag nicht mehr bewältigen konnte. Eine vermehrte Blutungsneigung mit Auftreten von kleinen spontanen Hämatomen an den Extremitäten und Blutbeimengung im Urin wurde ebenfalls festgestellt. Als Komorbiditäten bestanden eine Prostatahyperplasie und ein medikamentös eingestellter Morbus Parkinson, der sich während der Wochen vor der Einweisung verschlechtert hatte.

Status

Klinisch präsentierte sich der Patient in reduziertem Allgemein- und schlankem Ernährungszustand (Body-Mass-Index 19 kg/m²). Er war normokard, hypoton und afebril. Im Status imponierten ein sehr blasses Integument, auskultatorisch grobblasige Rasselgeräusche basal beidseits, eine Druckdolenz suprapubisch und zwei etwa 10 × 4 cm grosse hyperkeratotische Plaques an beiden Unterschenkeln. Im Neurostatus fielen eine Hypomimie, eine verlangsamte und heisere Sprache sowie ein Rigor der Extremitäten mit deutlichem, rechtsbetontem Zahnradphänomen auf.

Befunde

Das Eintrittslabor zeigte ein erhöhtes CRP auf 140 mg/l, normale Leukozyten, eine akute Niereninsuffizienz (Kreatinin 126 µmol/l, eGFR 50 ml/min/1,73 m² nach CKD-EPI) und vor allem eine Bizytopenie mit schwerer hypogenerativer normochromer normozytärer Anämie (Hämoglobin 40 g/l, Retikulozyten 4,5/nl bzw.

0,2%, Retikulozytenproduktionsindex [RPI] 0,2%), zusätzlich fiel eine schwere Thrombozytopenie von 7/nl auf, ohne Hinweise auf Hämolyse. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Laborergebnisse finden Sie Tabelle S1 im Online-Appendix zu diesem Artikel.

Eine Knochenmarkpunktion zeigte ein normozelluläres Mark mit einer stark verminderten Erythropoese bei nahezu vollständigem Fehlen von Erythroblasten, eine Amegakaryozytose und eine starke Vermehrung des interstitiellen Eisens, bei durchreifender, gesteigerter Granulopoese ohne Blastenvermehrung oder Fibrose (Abb. 1, E und F).

Immunphänotypisch fand sich ein schwerster Mangel an B-Lymphozyten (medullär und peripher) begleitet von einer Agammaglobulinämie (nicht messbarer Spiegel der Immunglobuline G, A, M und E). Ein PNH (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)-Klon oder eine monoklonale Gammopathie konnten nicht nachgewiesen werden. Typische Serologien (HIV, Hepatitis B und C, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus, Parvovirus B19) zeigten keine Hinweise auf eine akute virale Infektion, wobei aber die Aussagekraft der Serologien in Anbetracht der Agammaglobulinämie eingeschränkt gewesen sein könnte. Untersuchungen mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) insbesondere für Parvovirus B19 erfolgten nicht.

Im Röntgen-Thorax fand sich neben bilateralen pneumonischen Infiltraten auch eine grosse links parakardiale Raumforderung, die in der CT und PET/CT (Positronenemissionstomographie/Computertomographie) als schwach metabolisch aktive, scharf berandete und angedeutet lobulierte solide Formation im vorderen Mediastinum mit einer maximalen Ausdehnung von 5 × 9 × 12 cm zur Darstellung kam (Abb. 2), ohne weitere tumorsuspekte Läsionen.

Eine CT-gesteuerte Biopsie dieser Läsion ergab histologisch das Bild eines durch kleine polygonale Epithelzellstränge und Bündel von elongierten, fibroblasten-



Maria Laura Pron

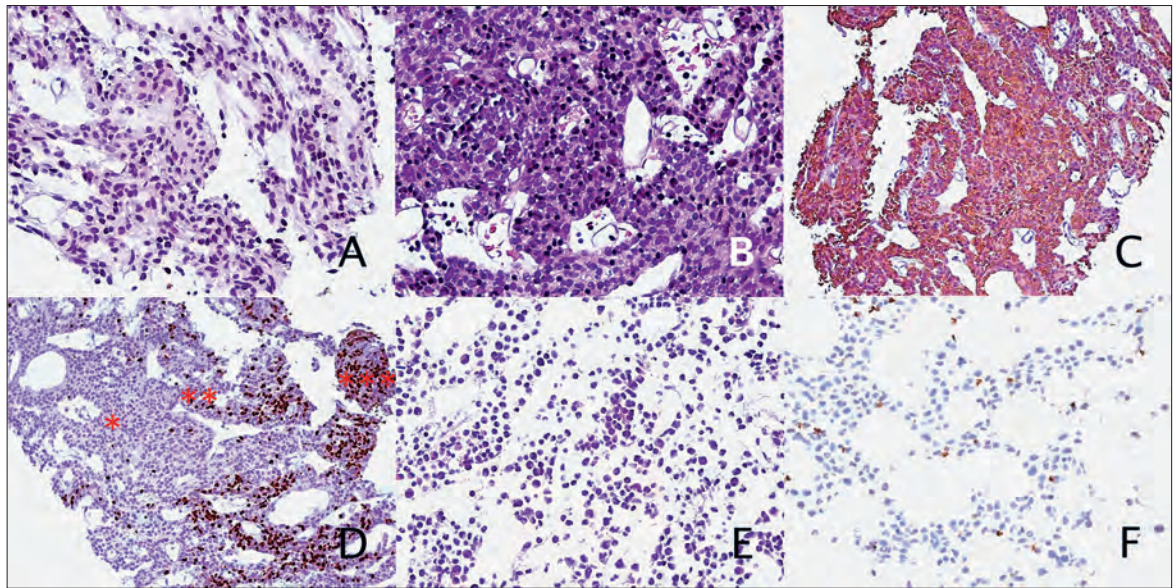


Abbildung 1: Thymom vom WHO-Typ AB: Der Tumor besteht typischerweise aus zwei Tumorkomponenten mit einerseits epithelialen Anteilen (A–C) und andererseits unterschiedlich dichten lymphozytären Anteilen (D). **A)** Areale mit spindeligen bis ovalären Tumorzellen. **B)** Areale mit polygonalen Tumorzellen und Ausbildung kleiner Mikrozysten. **C)** Diffuse CK14-Expression in den Tumorzellen. **D)** Klassisches biphasisches Wachstumsmuster von epithelialen Tumorzellen (*) sowie lymphozytenarmen (**) und lymphozytenreichen (***) Arealen. Die lymphoiden Zellen sind unreife TdT-positive T-Zellen mit glatten Kernmembranen. Kein Nachweis von Blasten oder Mitosen. **E)** Knochenmark mit durchreifender Granulopoese bei fast vollständig fehlender Megakaryopoese und **F)** fehlender Erythropoese (Glycophorin A, CD42b). (A und E: HE-Färbung, Vergrößerung 400×; B–D und F: Immunperoxidase-Färbung, Vergrößerung 400×).

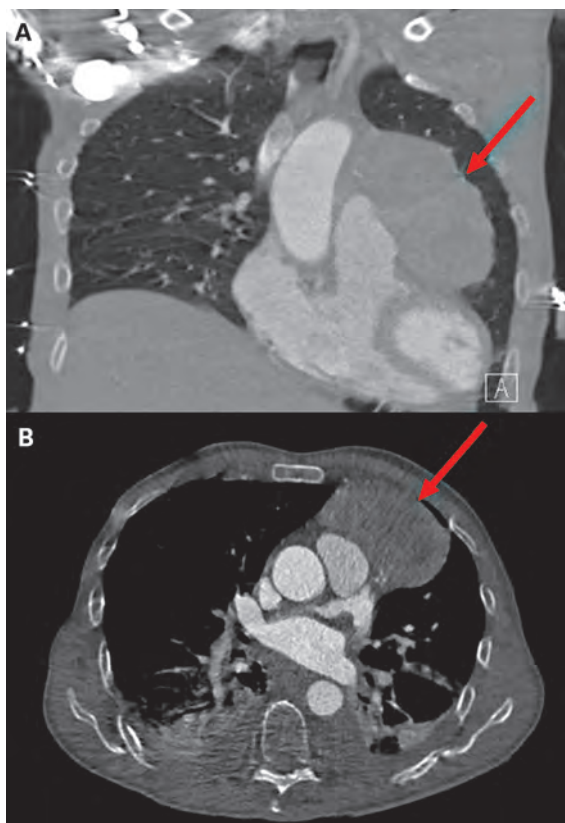


Abbildung 2: Thorax-Computertomographie, Koronarschnitt (A), Transversalschnitt (B). Solide, lobulierte Raumforderung im links anterioren Mediastinum mit breitbasigem Kontakt zum Perikard (Pfeil).

artigen, spindeligen Zellen (mit Infiltration durch CD3-positive Lymphozyten) gebildeten Tumors. Aufgrund des histomorphologischen Befundes und des Immunprofils (Positivität der Zellen für CK14, Lu5, CK5/6, p63, Vimentin und CK7) wurde die Diagnose eines Thymoms vom Typ AB gestellt (Abb. 1, A, B, C, D). Hinweise für eine Myasthenia gravis ergaben sich weder klinisch, neurographisch noch laborchemisch.

Diagnose

Zusammenfassend konnten wir die Diagnose eines Thymoms mit assoziierten Autoimmunphänomenen im Sinne einer «pure red cell aplasia» (PRCA), amegakaryozytärer Thrombozytopenie (mit hämorrhagischer Diathese), Agammaglobulinämie (Good-Syndrom) und Lichen ruber (im Bereich der hyperkeratotischen Plaques an beiden Unterschenkeln) stellen. Zusätzlich bestand eine bilaterale basale Pneumonie.

Therapie und Verlauf

Auf die initiale intravenöse antibiotische Therapie sprach der Patient gut an. Während der Hospitalisation wurden insgesamt 15 Erythrozyten- und zehn Thrombozytenkonzentrate substituiert (bei zwei Episoden von anämisierender Makrohämaturie, perioperativ und bei refraktärer Zytopenie). Zur Behandlung der schweren autoimmun bedingten Bilytopenie begannen wir eine immunsuppressive Therapie mit Pred-

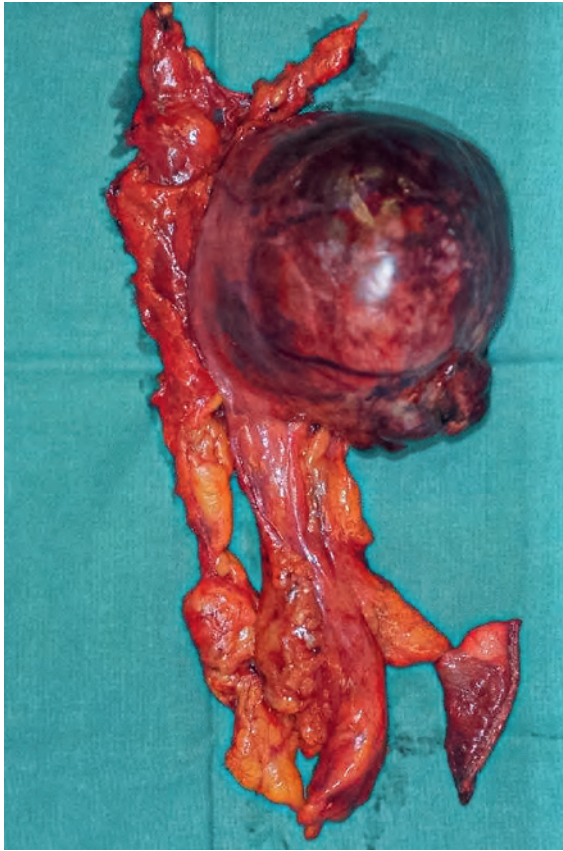


Abbildung 3: Makroskopische Ansicht des Thymoms nach Resektion.

nison (1 mg/kg Körpergewicht [KG]). Wegen der Agammaglobulinämie verabreichten wir Immunglobuline intravenös (initiale Dosis 0,4 g/kg KG). Zusätzlich wurde die Indikation zur Entfernung des Thymoms gestellt, daher erfolgte eine transsternale offene erweiterte Thymektomie mit En-bloc-Resektion des Tumors und des umgebenden Fettgewebes (Stadium T1a, VO, LO, PnO, NO, MO, RO, Stadium I gemäss Masaoka) (Abb. 3). Trotz Fortführung der Steroidtherapie und erneuter Gabe von intravenösen Immunglobulinen zeigte sich die Bilytopenie therapierefraktär. Die immunsuppressive Therapie wurde deshalb mit Ciclosporin (2,5 mg/kg/KG) ergänzt. Zusätzlich erhielt der Patient Eltrombopag (Thrombopoetinrezeptor-Agonist) in einer Dosierung von 75 mg täglich, worunter sich die Zytopenie ebenfalls nicht relevant verbesserte. Erythrozyten und Thrombozyten wurden während vier Monaten alle zwei Wochen substituiert, bis der Patient plötzlich in Folge eines Traumas bei häuslichem Sturz verstarb.

Diskussion

Thymustumoren stellen eine heterogene Gruppe seltener epithelialer Neoplasien dar [1]. Unter den Raumforderungen im vorderen Mediastinum sind Thymome

die häufigsten diagnostizierten Tumoren (Inzidenz 2–4/10⁶/Jahr, 40.–70. Lebensjahr, Männer und Frauen gleich häufig betroffen) [2, 3]. Die histologische Einteilung richtet sich nach der Morphologie der epithelialen Zellen, dem Vorhandensein an Lymphozyten und der Ähnlichkeit mit der normalen Thymusarchitektur [1]. Gemäss Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden Thymome in Typ A, Typ B und die gemischte Form Typ A/B eingeteilt, Thymuskarzinome hingegen stellen eine separate Entität dar [1].

Die diagnostische Methode der Wahl für die Beurteilung der Grösse und Abgrenzung zu den umgebenden Strukturen ist eine Thorax-CT mit intravenöser Kontrastmittelgabe. Eine diagnostische Biopsie ist beim Vorliegen einer typischen Klinik und eindeutiger bildgebender Befunde ohne Hinweise auf ein organüberschreitendes Wachstum nicht zwingend erforderlich [1].

Je nach Stadium kommen als Standardtherapie entweder die Operation (siehe oben), gegebenenfalls auch eine postoperative Radiotherapie oder auch in fortgeschritteneren Stadien eine kombinierte Chemotherapie (Cisplatin, ein Anthracyclin, Etoposid und Cyclophosphamid) zum Einsatz [1]. Die Rezidivrate beträgt zirka 10–15% [1]. Weil auch Thymomrezidive in kurativer Intention behandelt werden, wird die regelmässige Nachsorge mittels Thorax-CT empfohlen.

Neben der chirurgischen Resektion des Thymoms ist eine genaue klinische Beurteilung hinsichtlich paraneoplastischer Autoimmunphänomene von hoher Priorität. Der Thymus spielt eine zentrale Rolle in der Reifung und Differenzierung von T-Zellen mit adäquater Selbsttoleranz, weshalb eine Störung dieses Prozesses zur Entstehung autoreaktiver T-Lymphozyten führt [2]. Paraneoplastische Manifestationen im Sinne von Autoimmunphänomenen können bei 20–50% der Patienten mit Thymom auftreten [2, 3], am häufigsten (ca. 25–40%) als Myasthenia gravis [2, 3].

Als hämatologische Komplikationen stellen Zytopenien eine weitere sehr wichtige Manifestation der Autoimmunphänomene dar. Bei Patienten mit Thymom muss das Vorhandensein einer hypo- bis aregenerativen normochromen normozytären Anämie an eine PRCA denken lassen [4]. Diese ist durch das Fehlen von Erythroblasten im Knochenmark bei gleichzeitig normaler Granulo- und Megakaryopoese charakterisiert und kann bei 2–5% der Patienten bei einem Thymom gefunden werden [2, 5]. Umgekehrt betrachtet wird bei 10–50% der Patienten mit einer PRCA ein Thymom gefunden, sodass dieses Autoimmunphänomen die häufigste hämatologische Komplikation darstellt [5]. Differentialdiagnostisch müssen eine Parvovirus-B19-Infektion sowie das Knochenmark verdrängende neo-

Korrespondenz:
 Dr. med. Andreas Erdmann
 Zentrum für Onkologie
 und Hämatologie
 Klinik für Innere Medizin
 Kantonsspital Baden
 Im Ergel 1
 CH-5404 Baden
 andreas.erdmann[at]ksb.ch

plastische Prozesse ausgeschlossen werden. Die Erythropoese hemmende Autoantikörper gegen Erythropoietin und Vorläuferzellen der Erythroblasten und eine direkte zytotoxische Wirkung durch T-Zellen gegenüber erythroiden Stammzellen werden ätiologisch diskutiert [4]. Eine Remission kann zum Teil nach Thymektomie, unter immunsuppressiver Therapie mit Steroiden und bei fehlendem Ansprechen mit Ciclosporin oder Rituximab erzielt werden, diese Komplikation kann aber leider auch therapierefraktär bleiben [2].

In unserem Fall zeigte der Patient ausserdem eine schwere Thrombozytopenie mit fast komplettem Fehlen von Megakaryozyten im Knochenmark im Sinne einer erworbenen amegakaryozytären Thrombozytopenie. Die Kombination von PRCA und amegakaryozytärer Thrombozytopenie ist gemäss Literatur sehr selten, die hier beschriebene Befundkonstellation stellt eine Rarität dar. Remissionen können nach Thymektomie und unter immunsuppressiver Therapie mit Ciclosporin erreicht werden [6, 7].

Das Good-Syndrom zählt mit einer Prävalenz von 5% nach der PRCA zu den zweithäufigsten Zytopenien bei Thymomen und ist durch einen im Erwachsenenalter erworbenen Mangel an B-Lymphozyten mit konsekutiver Hypo- bis Agammaglobulinämie gekennzeichnet. Es kann in mehr als 50% der Fälle von weiteren Autoimmunphänomenen begleitet sein (z.B. PRCA, Myasthenia gravis oder oraler Lichen planus). Dies geht oft

mit einer erhöhten Infektanfälligkeit (v.a. respiratorische Infektionen) und einer erhöhten Mortalität einher [2]. Der Immundefekt ist nach Thymektomie nicht reversibel, sodass eine regelmässige intravenöse Substitution von Immunglobulinen empfohlen wird wie auch die Prophylaxe gegen opportunistische Infektionen, das heisst Viren, Pilze und *Pneumocystis jirovecii* [2, 8].

Thymombedingte Autoimmunphänomene von Haut und Schleimhäuten in Form von Lichen planus manifestieren sich typischerweise an der oralen Mukosa, meist als rezidivierende, schmerzhafte, erosive Läsionen [2, 9], bei schweren Formen oft kombiniert mit einem Good-Syndrom [9, 10]. Pathophysiologisch kommt es hier zu einer durch autoreaktive T-Zellen ausgelösten Destruktion der Keratinozyten [10]. Beschrieben werden auch extraorale Manifestationen und andere Varianten des Lichen planus wie bei unserem Patienten [11].

Autoimmunphänomene, die in Zusammenhang mit Thymomen auftreten können, sind vielfältig und pathophysiologisch noch nicht vollständig geklärt. Trotz chirurgischer Resektion des Thymoms und Immunsuppression können diese hämatologischen und immunologischen Autoimmunphänomene persistieren, sodass im klinischen Alltag diese Begleitprobleme oft eine grosse therapeutische Herausforderung darstellen und nicht selten letal enden.

Informed Consent

Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der erstgradig verwandten Angehörigen des Patienten.

Verdankung

Wir danken dem Institut für Radiologie des Kantonsspitals Baden, Dr. med. M. Wiese aus der Klinik für Thoraxchirurgie des Universitätsspitals Basel, dem Institut für Pathologie des Universitätsspitals Basel und des Kantonsspitals Baden für die wertvolle Zusammenarbeit und für die Zurverfügungstellung der Bilder.

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.03457>.

Der Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter: <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08421>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das Akronym 4-T hilft uns in der Differentialdiagnose der mediastinalen Raumforderung: *Thymom*, *Thyroidea (Struma)*, «*terrible lymphoma*» (lymphoblastisches T-Zell-Lymphom, diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom, Hodgkin-Lymphom usw.), *Teratom* (Keimzelltumore).
- Bei einem neu diagnostizierten Thymom muss an assoziierte Autoimmunphänomene gedacht werden.
- Besonders bei rezidivierenden Infektionen ist an ein Good-Syndrom (Immunglobulinmangel) zu denken.
- Die Therapie der Autoimmunphänomene umfasst nach der Thymektomie die Gabe von Steroiden und Immunglobulinen, gegebenenfalls auch Ciclosporin oder Rituximab.
- Das erhöhte Infektionsrisiko und hämatologische Komplikationen beeinflussen die Prognose ungünstig (10-Jahresüberlebensrate von ca. 30%).