

Eine Ausschlussdiagnose

Tumor oder Entzündung?

Dr. med. Radhika Sood^a, PD Dr. med. Matthias Gugger^b, Dr. med. Fernando Abril^c,
Dr. med. Titus Bihl Lainsbury^a

^a Clinique de Médecine, Unité Frailty Care, HFR Hôpital Cantonal Fribourg

^b PROMED Laboratoire médicale SA, Marly

^c Praxis, Romont

Hintergrund

Das klinische, histopathologische und radiologische Spektrum des inflammatorischen myofibroblastischen Tumors ist gross. Über die Pathogenese dieser seltenen Krankheit ist wenig bekannt, was die vielfache Änderung ihrer Bezeichnung seit dem ersten Nachweis in der Lunge im Jahr 1939 erklärt [1].

Fallbeschreibung

Anamnese

Es handelt sich um einen 77-jährigen Patienten, bei dem zwischen 1992 und 2007 aufgrund einer nicht näher präzisierten «entzündlichen fibrösen Veränderung» mehrere maxillofaziale Interventionen vorgenommen wurden (rechte Kieferhöhle). Zwar besteht seit 2007 eine Remission, seit August 2018 bemerkt der Patient allerdings eine Verschlechterung des Allgemeinzustands mit einem Gewichtsverlust von 7 kg (10%) innert weniger Wochen, Nachtschweiss und

Asthenie. Die durch den starken Nachtschweiss bedingten Schlafstörungen veranlassen den Patienten, den Hausarzt zu konsultieren.

Befunde

Zum Nachweis einer allfälligen onkologischen Erkrankung wird eine thorakoabdominale Computertomographie (CT) durchgeführt. Sie zeigt eine Raumforderung am rechten oberen Nierenpol mit mesenterialer Infiltration (Abb. 1).

Im September 2018 ergibt die Biopsie ein normales Nierenrindenparenchym mit Übergang zu einer Läsion mit dichtem Stroma, bestehend aus mittelgrossen, spindelförmigen Zellen mit leichten Atypien und in diskret storiformer Anordnung, einhergehend mit einem deutlichen, entzündlichen lymphoplasmazytischen Infiltrat mit einigen neutrophilen Granulozyten. Die Immunphänotypisierung der spindelförmigen Zellen ist positiv auf «alpha smooth muscle actin» und Vimentin, negativ auf das «muscle specific antigen», Desmin, CD34, Protein S100 und das Zytokeratin CAM 5.2. Der MIB-1-Proliferationsindex beträgt <15%.



Radhika Sood

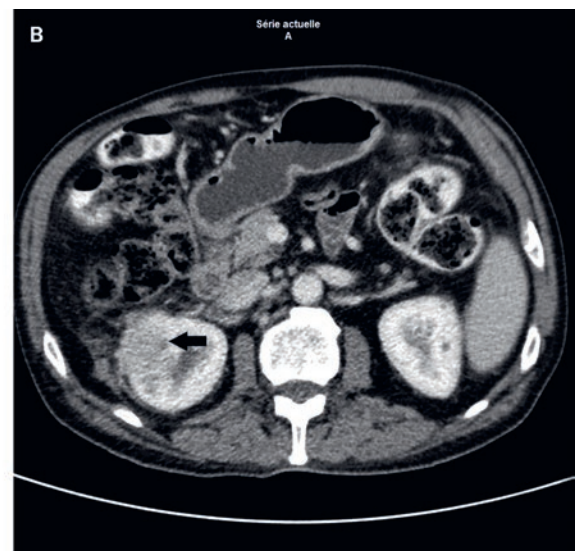
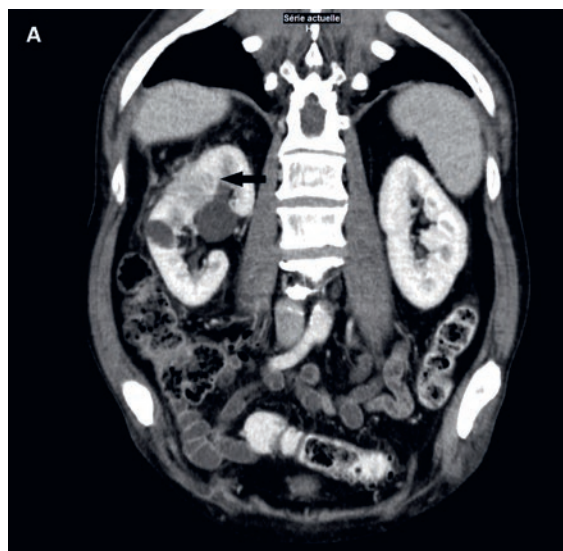


Abbildung 1: A) Das Thorax-Abdomen-Computertomogramm (schräg-koronale Rekonstruktion in der venösen Phase) zeigt eine Raumforderung am rechten oberen Nierenpol (Pfeil). B) Thorax-Abdomen-Computertomogramm (Axialschnitt) mit der Raumforderung am rechten oberen Nierenpol (Pfeil).

Diese Ergebnisse belegen eine myofibroblastische Differenzierung. Der immunhistochemische Test auf die anaplastische Lymphomkinase (ALK) verläuft negativ. Der histologische Befund deutet weder auf eine akute Nekrose, auf thrombotisches Material, auf eine Glomerulitis, eine spezifische Tubulitis noch auf ein Granulom hin. Auf einen solitären fibrösen oder einen malignen Tumor liegt kein Hinweis vor. Die histologischen Aspekte sprechen in erster Linie für einen inflammatorischen myofibroblastischen Tumor (Differenzialdiagnose: unspezifische oder Postinfarkt Narbe). Es wird keine Therapie begonnen und eine abwartende Haltung vorgeschlagen.

Drei Monate danach tritt am rechten Arm ein neuer, indolenter, 5 cm grosser Nodulus auf, der mit einem Polyurie-Polydipsie-Syndrom einhergeht. Der Patient wird hospitalisiert, um eingehende Untersuchungen vorzunehmen und eine Behandlung einzuleiten. Die klinische Eintrittsuntersuchung zeigt einen asthenischen Patienten mit einem festen, bei der Palpation indolenten Nodulus am rechten Bizeps. Die Zusatzuntersuchungen ergeben ein Entzündungssyndrom mit einer Sedimentationsgeschwindigkeit von 77 mm/h, einem C-reaktiven Protein (CRP) von 90 mg/l, einem Ferritin-Wert von 1285 µg/l, einer mikrozytären Anämie und einem Prädiabetes. Das Magnetresonanztomogramm (MRT) des rechten Arms zeigt eine ungenau begrenzte Infiltration der Weichteile durch diese Raumforderung. Nach Rücksprache mit dem Infektiologen wird angesichts der chronischen Entwicklung seit 1992 kein serologischer Test zum Nachweis atypischer Mykobakterien und des Epstein-Barr-Virus (EBV) durchgeführt. Eine Biopsie des Nodulus am rechten Arm zeigt Ende 2018 eine zelluläre Infiltration entsprechend dem oben beschriebenen Bild, der Test auf ALK-Rezeptoren fällt negativ aus.

Behandlung und Verlauf

Eine Kortikoidtherapie in mittlerer Dosierung (aufgrund des dekompensierten Diabetes) wird begonnen. Nach einigen Tagen stellt der Patient bereits fest, dass der Nachtschweiss vollständig ausbleibt und keine Schmerzen mehr bestehen. Auch das Entzündungssyndrom klingt nach zweiwöchiger Behandlung ab (Sedimentationsgeschwindigkeit 38 mm/h, CRP 23 mg/l, Ferritin 479 µg/l). Der Nodulus am Arm ist nach sechs Wochen vollständig verschwunden. Angesichts der günstigen klinisch-biologischen Entwicklung wird keine weitere Abdomen-CT durchgeführt.

Diagnose

Das klinische und paraklinische Bild deuten auf einen ALK-negativen inflammatorischen myofibroblastischen

Tumor hin («inflammatory myofibroblastic tumor» [IMT], ORPHA 178342).

Diskussion

Die Klassifizierung des IMT als echte Neoplasie oder als Pseudotumor war in der Vergangenheit Gegenstand von Debatten. Um einen Bezug zu postinfektiösen Prozessen herzustellen, wurde der Ausdruck «inflammatorischer Pseudotumor» verwendet. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat allerdings entschieden, die Erkrankung aufgrund des Rezidivrisikos und des Metastasierungspotenzials als Neoplasie mit intermediärem biologischem Potenzial einzustufen [2].

Die Inzidenz bleibt unbekannt, wird aber je nach Studie auf 0,04 bis 0,7% [3] geschätzt. Jede Altersgruppe kann betroffen sein, allerdings liegt das Prädilektionsalter laut Fachliteratur im Kindes- und Jugendalter, ohne dass ein Geschlecht stärker betroffen ist. Risikofaktoren sind nicht bekannt. Die Prädilektionsstellen der Erkrankung sind pulmonal, abdominopelvin und retroperitoneal. Ein multifokales Auftreten ist möglich. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch eine vorübergehende, indolente Verhärtung, für die betroffene Region spezifische Symptome sowie konstitutionelle Symptome.

Die pulmonale Manifestation tritt häufiger vor dem zweiten Lebensjahrzehnt auf und ist mit einer weniger aggressiven Prognose assoziiert. Extrapulmonale Formen betreffen dagegen ältere Personen und verlaufen aggressiver. Maxillofaziale Läsionen sind selten (auch wenn sie unser Patient aufwies). Der IMT sollte eine Ausschlussdiagnose bei älteren Personen bleiben.

Um welche Art von Erkrankung es sich beim IMT handelt, ist nicht eindeutig, er wird jedoch nunmehr als Neoplasie mit intermediärem biologischem Potenzial eingestuft. Veränderungen des *ALK*-Gens wurden bereits bei anderen Krebserkrankungen des Menschen beschrieben, etwa beim anaplastisch-grosszelligen Lymphom, Neuroblastom und einigen Lungentumoren. Genetische Analysen haben ergeben, dass diese Gentranslokation in rund 50% der Fälle von IMT auftritt, besonders bei jüngeren Personen [4]. Hinsichtlich der Entzündungsursache ist die Tatsache aufschlussreich, dass virologische Analysen das EBV sowie das Humane Herpesvirus 8 (HHV-8) nachweisen konnten. Die Belege bleiben allerdings unzureichend und die Pathogenese ist weiter umstritten, vor allem seit der Entdeckung der genannten zytogenetischen Anomalien.

Gleichzeitig wird über die Behandlung debattiert. Die fokale Form wird bevorzugt chirurgisch behandelt (bei unserem Patienten zwischen 1992 und 2007 mehrere

Operationen an der Kieferhöhle mit teilweiser Gesichtskonstruktion). Die medikamentöse Behandlung ist Patientinnen und Patienten mit systemischer Erkrankung vorbehalten, bei denen eine Exzision nicht möglich ist [5]. Laut manchen Studien wird die alleinige Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika empfohlen (besonders bei ALK-negativen Fällen). Die anekdotisch beschriebene Verwendung von ALK-Inhibitoren weist auf die Beteiligung eines ALK-vermittelten Signalwegs hin, der eine wichtige Rolle für die Tumorkaktivität spielt. Chemo- und Radiotherapie wurden ebenfalls versucht.

Die Prognose des IMT ist gekennzeichnet durch ein Rezidivrisiko und das Metastasierungspotenzial. In Verbindung mit der extrapulmonalen Form kann die

Mortalität bis zu 4% erreichen [3]. Das Rezidivrisiko variiert je nach betroffener Stelle und Behandlung, wird in der Fachliteratur aber zwischen «sehr selten» und 15% eingeschätzt [3,5]. Metastasen sind selten und treten in weniger als 5% der Fälle auf [2]. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass bestimmte Fusionspartner des ALK-Gens sowie ALK-negative Tumoren mit einem Metastasierungsrisiko verbunden sind, während die Rezidivrate von der ALK-Expression unabhängig ist [6].

Verdankung

Wir danken Dr. med Jérôme Allen, Chefarzt Radiologie am HFR Riaz, für die Abdomen-CT-Bilder.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Brunn H. Two interesting benign lung tumors of contradictory histopathology. Remarks on the necessity for maintaining the chest tumor registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1939;9(2):119–31.
- 2 Coffin CM, Fletcher JA. Inflammatory myofibroblastic tumour. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PC, Mertens F (Eds.). *WHO classification of tumours of soft tissue and bone.* 4th ed. Lyon: WHO Press; 2013. pp. 83–4.
- 3 Andrade NN, Mathai P C, Kamil R, Aggarwal N. Inflammatory myofibroblastic tumour: A case report and a clinical update. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2017;7(3):219–22.
- 4 Coffin CM, Patel A, Perkins S, Elenitoba-Johnson KS, Perlman E, Griffin CA. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol.* 2001;14(6):569–76.
- 5 Kovach SJ, Fischer AC, Katzman PJ, Salloum RM, Ettinghausen SE, Madeb R, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors. *J Surg Oncol.* 2006;94(5):385–91.
- 6 Takeda S, Onishi Y, Kawamura T, Maeda H. Clinical spectrum of pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(4):629–33.

Korrespondenz:

Dr. med. Titus Bihl Lainsbury
HFR Hôpital Cantonal
Fribourg
Chemin des Pensionnats 2–6
CH-1752 Villars-sur-Glâne
titus.bihl[at]h-fr.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Der inflammatorische myofibroblastische Tumor (IMT) ist eine seltene Krankheit, deren Prädilektionsalter im Kindes- und Jugendalter liegt und deren klinisches Bild je nach betroffener Stelle variiert. Die Krankheit kann multifokal auftreten.
- Die Pathogenese ist ungeklärt; der Nachweis ALK-positiver Formen von IMT (rund 50% der Fälle) deutet auf eine Neoplasie hin.
- Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Die Diagnose erfordert eine histologische Analyse.
- Die Behandlung ist Gegenstand von Debatten und hängt von den individuellen Merkmalen des Tumors ab.
- Der Verlauf eines IMT ist gekennzeichnet durch ein Rezidivrisiko (unabhängig vom ALK-Status) und das Metastasierungspotenzial (höher bei ALK-negativen Formen).