

Lymphangioliomyomatose als Differenzialdiagnose zum metastasierten malignen Melanom

Lymphangioliomyomatosis – A Differential Diagnosis to Metastatic Melanoma

Autoren

S. Hüning¹, M. Malek¹, T. Reuter², M. Uszynska-Jast³, P. Dücker¹

Institute

¹ Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Dortmund gGmbH

² Pathologie, Klinikum Dortmund gGmbH

³ Hautarztpraxis Wetter

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-109583>
Akt Dermatol 2016; 42: 328–331
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Svea Hüning
Klinik für Dermatologie
und Allergologie
Klinikum Dortmund gGmbH
Beurhausstraße 40
44137 Dortmund
svea.huening@klinikumdo.de

Zusammenfassung

Das metastasierte maligne Melanom gehört zu den gängigen Diagnosen in der Dermatologie. In Assoziation mit einem Melanom müssen metastasensuspekte Befunde in der bildgebenden Diagnostik sorgsam bewertet werden. Wir stellen eine Patientin mit einem Melanom im Stadium IA nach AJCC vor, bei der im Staging multiple metastasensuspekte Lymphknoten sowie eine zystische verdrängende Raumforderung

im Unterbauch gefunden wurden. Durch fachübergreifende Diagnostik inklusive der Entnahme einer Histologie konnte die seltene Diagnose einer Lymphangioliomyomatose gestellt werden. Eine Therapie mit dem mTor-Inhibitor Sirolimus wird hier propagiert. Die Studienlage bezüglich einer Therapie mit Sirolimus bei Melanompatienten ist noch nicht ausreichend geklärt, wenngleich ein positiver Effekt bereits publiziert wurde.

Einleitung

Die Lymphangioliomyomatose (LAM) ist eine seltene Erkrankung, welche fast ausschließlich Frauen betrifft [1,2] und sich hauptsächlich im reproduktionsfähigen Alter manifestiert [3,4]. Die im Rahmen dieser Erkrankung auftretende Lymphadenopathie leitete im Falle unserer Melanompatientin radiologisch zunächst zur Verdachtsdiagnose von Melanommetastasen. Durch die gute interdisziplinäre Diagnostik konnte jedoch diese widerlegt und die seltene Diagnose der LAM gestellt werden.

Jahre zuvor an. Pulmonale Grunderkrankungen in der Familie wurden verneint.

Anamnese

Die 41-jährige Patientin bemerkte seit ca. 3 Monaten einen sich verändernden Naevus am Fußrücken links. Ambulant erfolgte eine Exzision mit dem histologischen Ergebnis eines malignen Melanoms, non in toto exzidiert, TD 0,75 mm, CLIII, pT1a, keine Mitosen. Nebenbefundlich bemerkte die Patientin eine Lymphadenopathie im Halsbereich.

Prästationär

Auf unsere Empfehlung hin stellte sich die Patientin präoperativ bei einem Pulmologen vor, welcher eine restriktive Ventilationsstörung diagnostizierte. Eine transthorakale Echokardiografie und ein Röntgenbild des Thorax waren bis auf sichtbare streifige Veränderungen unauffällig. Bei letztlich unklarer Tumordicke aufgrund der ambulanten R1-Resektion wurden eine Nachexzision und eine Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation geplant. In Absprache mit unseren Anästhesisten wurde ergänzend bei nicht klarem Lungenbefund eine Computertomografie des Thorax (s.u.) durchgeführt. Diese zeigte eine thorakale Lymphadenopathie und emphysematische Veränderungen der Lunge bei gleichzeitig unauffälligen Blutgaswerten.

Die Patientin zeigte keine B-Symptome, klagte jedoch über eine zunehmende Belastungsdyspnoe und Reizhusten in den letzten Monaten. Selbsterklärend führte die Patientin eine starke Rauchgasintoxikation bei einem Hausbrand wenige

Erst-/Aufnahmebefund

Die Patientin zeigte sich bei Aufnahme in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand (63 kg bei 1,78 m). Am Fußrücken links imponierte, bei Z.n. ambulanter Exzision, eine reizlose, ca. 2 cm

lange Narbe. Der restliche Hautbefund stellte sich unauffällig dar. Palpatorisch waren die Lymphknoten inguinal, axillär und submandibulär derb vergrößert, jedoch gut verschieblich. Sonografisch wurden die Lymphknoten vom Muster (längsovale Form, Solbiati-Index > 2, echoarmer Randsaum) am ehesten als reaktiv entzündlich interpretiert. Die orientierende internistische Untersuchung blieb darüber hinaus unauffällig.

Befunde diagnostischer Untersuchungen



Computertomografie des Thorax prästationär

Raumforderungen rechts paraaortal, thorakal und intraabdominell auf Höhe der Mesenterialgefäße und der linken Nierengefäße passend zu ausgedehnten Lymphknotenmetastasen. Gleichzeitig wurde der Verdacht auf axilläre und mediastinale Lymphknotenmetastasen bei entsprechenden Lymphadenopathien geäußert. Ausgeprägte emphysematöse Veränderungen der Lungen beidseits mit zusätzlich bestehenden postentzündlichen Veränderungen (● Abb. 1).

Computertomografie des Halses und des Abdomens zum weiteren Staging

Metastasensuspikte Lymphknoten rechts submandibulär und hoch zervikal links, im Bereich der übrigen zervikalen Lymphknotenstationen nach CT-Kriterien keine Lymphknotenmetastasen. Zystische, verdrängende Raumforderung im Unterbauch, linksseitig retroperitoneal. Verdacht auf ausgedehnte, zum Teil nekrotische Lymphknotenmetastasen.

Kernspintomografie des Schädels

Altersgemäße MRT des Neurocraniums ohne Nachweis einer Infarktdemarkierung. Keine Raumforderungszeichen oder Hinweise für eine Blutung.

Histologie der Nachexzision und des SLND

Leiste links: Lymphknoten mit organoide Aufbau von Kapsel, Sinus und lymphatischem Gewebe mit etwas vermehrt monozytoiden Zellen/Makrophagen und Lymphozyten intrasinuös, jedoch ohne ortsfremde oder atypische Zellen oder Zellverbände intranodal oder in den Blut- und Lymphgefäßen des perinodalen Fettgewebes. Immunhistochemisch Protein S100, Melan-A und HMB45 negativ. pNO(sn)(0/5).

Fußrücken: Geringgradige entzündliche und reparative Sekundärveränderungen in einem melanomfreien Hautnachresektat, R0.

Angiotensin-Converting-Enzym, EBV-Serologie, CMV-Serologie, Toxoplasmose-Serologie und Quantiferon-Test: negativ

Tumormarker (Protein S100, CA12-5, CA15-3, CA19-9, CEA und SCC-Ag): negativ

Histologie der CT-gesteuerten Punktion der abdominalen Raumforderung

Es zeigen sich anastomosierende Stränge von Spindelzellen mit einem blassen Zytoplasma und blanden Kernen. Die Stränge umgeben schlitzförmige Lumina, die von Epithel ausgekleidet werden, welches sich in der D2-40-Färbung positiv verhält. Fokal findet sich ein Lymphfollikel. Die Zellen selber fokal positiv innerhalb einer HMB45-Färbung. Positiv in der Caldesmon- und Desmin-Färbung sowie in der SMA-Färbung. Die Färbung gegen

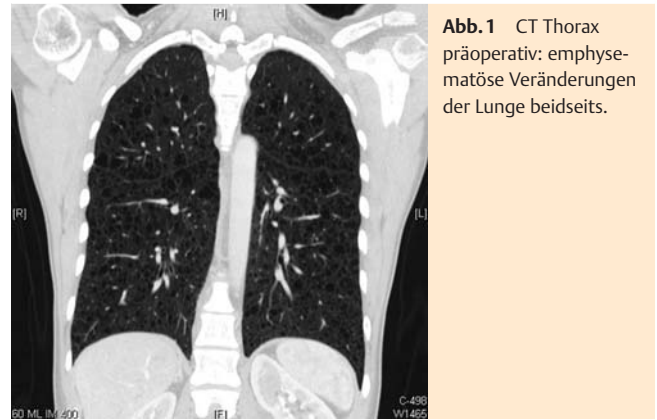


Abb. 1 CT Thorax präoperativ: emphysematöse Veränderungen der Lunge beidseits.

CD117 fällt negativ aus, ebenso die Färbung gegen Melan-A. In der Ki67 sind weniger als 5% der Zellen proliferationsaktiv.

Diagnose: Lymphangioliomyomatose.

Epikritische Bewertung: Der Befund zeigt eine Lymphangioliomyomatose und passt somit gut zum klinischen Bild. Kein Nachweis einer Melanommetastase (● Abb. 2 a–d).

Therapie und Verlauf



Die junge Patientin stellte sich in domo zur Nachexzision sowie Sentinel-Lymphknotenexstirpation bei nicht sicher vollständig exzidiertem Melanom mit einer Tumordicke von 0,75 mm am Fußrücken links vor.

Eine anamnestic Belastungsdyspnoe und striäre Veränderungen im Röntgen-Thorax veranlassten zur Computertomografie des Thorax. Neben emphysematischen Veränderungen der Lunge ließ eine ausgedehnte Lymphadenopathie unter anderem an Melanommetastasen denken. Ein erweitertes Staging (MRT Schädel und CT Hals, Abdomen) zeigte zusätzliche suspektive Lymphknoten sowie eine zystische verdrängende Raumforderung im Unterbauch. Differenzialdiagnostisch wurden zunächst ein Lymphom, ein Zweitmalignom, eine Tuberkulose, eine Mononukleose sowie eine Sarkoidose in Erwägung gezogen.

Die Histologie der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und der Protein-S100-Wert zeigten keine pathologischen Veränderungen. Hingegen ergab die histologische Untersuchung einer CT-gesteuerten Punktion der abdominalen Raumforderung eine charakteristische Zellmorphologie für eine Lymphangioliomyomatose mit positiver Immunreaktion auf SMA, HMB45, Caldesmon und Desmin.

In Zusammenschau des histologischen Bildes und der typischen Lungenveränderungen in der Computertomografie des Thorax wurde die Diagnose einer Lymphangioliomyomatose gestellt.

Es erfolgte eine Überweisung in eine Lungenfachklinik. Aufgrund des systemischen Befalls wurde eine Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus gewählt. Es wurde am 1.1.2016 eine Therapie mit Sirolimus 1 g einmal täglich eingeleitet, welche nach einem Monat auf 2 g täglich gesteigert werden soll. Die Patientin fühlt sich seither subjektiv deutlich leistungsfähiger.

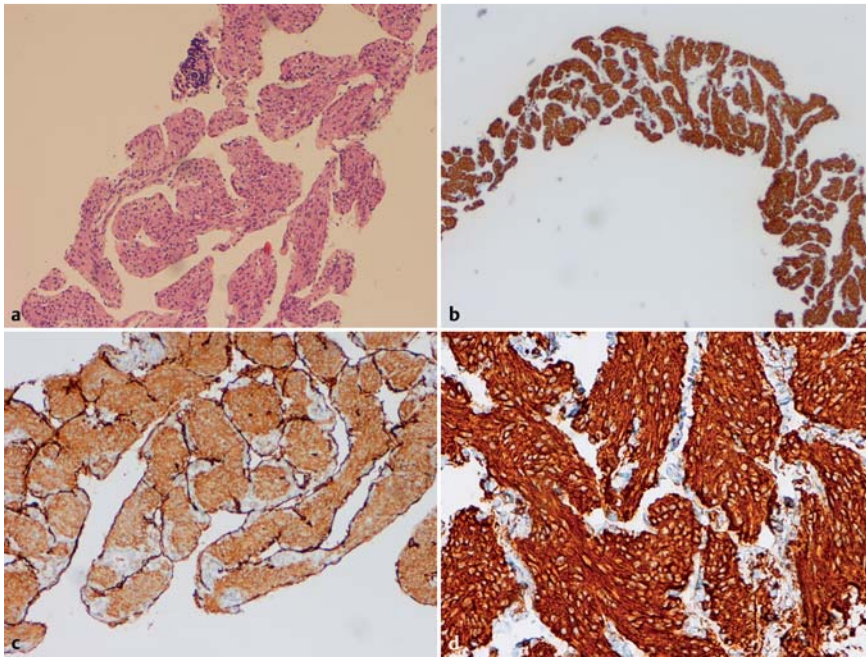


Abb. 2 a–d Stanzzyylinder aus der abdominalen Raumforderung in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (a), Caldesmon-Färbung (b), D2-40-Färbung (c) und SMA-Färbung (d).

Diskussion

Die palpatorisch und radiologisch diagnostizierte Lymphadenopathie ließ, bei aktuell diagnostiziertem Melanom, an Metastasen denken. Bei negativem Sentinelbefund und der im Rahmen der Nachexzision bestätigten Tumordicke von 0,75 mm war aufgrund der sehr umfangreichen, symmetrischen, auffälligen Lymphknoten ein sekundäres Malignom zu berücksichtigen. Im Hinblick auf das Alter der Patientin und unter Berücksichtigung der zystisch verdrängenden Raumforderung im Becken wurden gynäkologische Tumoren zunächst ausgeschlossen. Es fand sich ebenfalls kein Hinweis auf infektiologische Differenzialdiagnosen wie eine Tuberkulose oder eine Mononukleose. Eine Sarkoidose wurde bei gleichzeitig striären Lungenverdichtungen und emphysematischem Bild ausgeschlossen, wie sich auch keine Hinweise auf eine Sklerodermie fanden.

Ausschlaggebend für die Diagnose der Lymphangioliomyomatose war letztendlich das histologische Punktionsergebnis der abdominalen Raumforderung in Zusammenschau mit den CT-morphologischen Veränderungen der Lunge.

Die Lymphangioliomyomatose (LAM) ist eine seltene Erkrankung, welche fast ausschließlich Frauen betrifft [1,2] und sich hauptsächlich im reproduktionsfähigen Alter manifestiert [3,4]. Es sind zwei Formen der LAM bekannt, die sporadische Form, die nicht vererbt wird, und die im Zusammenhang mit der tuberösen Sklerose auftretende, vererbte Form [5,6].

Die LAM geht mit einer hamartomatösen Proliferation der glatten Muskulatur einher und ist mit zystischen Lungenveränderungen assoziiert. Die Lungenveränderungen zeigen einen progredienten Verlauf und können in einer respiratorischen Insuffizienz enden [1]. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung zumeist mit Pneumothorax, zunehmender Luftnot, chylösen Pleuraergüssen [7] und zeitweise Hämoptysen [4]. Zusätzlich können Patientinnen, die von der sporadischen LAM betroffen sind, renale Angiomyolipome (AML) und retroperitoneale sowie abdominale Lymphadenopathien entwickeln [5].

Da die Erkrankung hauptsächlich Frauen betrifft, wurde sie zunächst mit anti-östrogenen Medikamenten behandelt. Bedauerli-

cherweise sind bislang erst wenige Langzeitstudien zur Therapie der LAM publiziert. Eine Metaanalyse von Eliasson et al. zeigte, dass eine Progesterongabe oder eine Ovariectomie effiziente Behandlungsansätze darstellen [8]. Eine randomisierte doppelblinde Vergleichsstudie mit Sirolimus, einem mTOR-Inhibitor, vs. Placebo zeigte bei den Probandinnen (n=89) eine Stabilisierung der Lungenfunktion sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [9]. In einer neueren Publikation aus dem Jahr 2015 von Freitas et al. wurden vier Fälle von LAM-Patienten erfolgreich mit Sirolimus (1–4 mg/d) behandelt. Eine signifikante Verbesserung, vor allem der extrapulmonalen Manifestation, im Sinne einer deutlichen Volumenreduktion der retroperitonealen Lymphangioliomyome, wurde erzielt [10]. Randomisierte Langzeitstudien zur Behandlung der Lymphangioliomyomatose stehen noch aus.

Publikationen zum Einsatz von mTOR-Inhibitoren bei Patienten mit malignem Melanom sind noch Einzelfälle. Eine chinesische Arbeitsgruppe publizierte das Ansprechen von Lungenmetastasen beim malignen Melanom auf Rapamycin (syn. Sirolimus) [11]. Synergistische Effekte wurden auch für die Kombination von Temsirolimus und DTIC oder Cisplatin beschrieben [12]. Ebenfalls stellt sich der Einsatz eines mTOR-Inhibitors zur Verminderung der Resistenzentwicklung bei Therapien mittels BRAF- und MEK-Inhibitoren vielversprechend dar [13]. Zusammenfassend ist zu sagen, dass bislang keine Kontraindikationen für den Einsatz von Sirolimus bei Patienten mit malignem Melanom dokumentiert sind, sogar im Gegenteil zeigen einzelne Arbeiten eher synergistische Mechanismen in der Tumorzellbekämpfung. Aufgrund der eingeschränkten Therapieoptionen der Lymphangioliomyomatose wurde in diesem Fall die Therapie mit Sirolimus gewählt.

Dank der engen Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Fachabteilungen (Dermatologie, Pathologie, Radiologie und Pneumologie) konnte bei unserer Patientin innerhalb von wenigen Wochen diese sehr seltene Diagnose erkannt und eine Therapie eingeleitet werden.

Interessenkonflikt

S. Hüning: Studie LP0041-63, LEO Pharma GmbH; Studie COMBI-r, Novartis Pharma GmbH.
Dr. P. Dückler: Studie COMBI-r, Novartis Pharma GmbH.

Abstract**Lymphangioleiomyomatosis – A Differential Diagnosis to Metastatic Melanoma**

The melanoma is a common diagnosis in dermatology. Suspicious diagnostic findings have to be evaluated carefully.

We report of a melanoma patient stadium IA on AJCC, who showed multiple suspect lymphnodes as well as a cystic abdominal tumour. Because of interdisciplinary diagnostics including histopathological results we could determine the rare diagnosis of a lymphangioleiomyomatosis. A therapy with the mTor-inhibitor Sirolimus was induced. The effect of Sirolimus in patients with melanoma is not well understood and requires more studies.

Literatur

- 1 Ryu JH, Moss J, Beck GJ et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC
- 2 Harari S, Torre O, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir Rev* 2011; 20: 34–44. DOI: 10.1183/09059180.00011010
- 3 Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Med Sci* 2001; 321: 17–25
- 4 Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 573–582. DOI: 10.1016/j.ccm.2004.05.003
- 5 Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Chapter 1 Tumours of the Lung, Mesenchymal tumours. Genf: WHO Press; 2015: 117–119
- 6 Tattersfield AE, Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis A national registry for a rare disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1–2. DOI: 10.1164/rccm.2510002
- 7 Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052–1057. DOI: 10.1136/thorax.55.12.1052
- 8 Eliasson AH, Philipps Y, Tenholder M. Treatment of Lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1989 Dec; 96 (6): 1352–1355
- 9 McCormack FX, Yoshikazu I, Moss J et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011 Apr 28; 364 (17): 1595–1606
- 10 Freitas CSG, Baldi BG, Araújo MS et al. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol* 2015 May-Jun; 41 (3): 275–280
- 11 Yang Z, Lei Z, Li B et al. Expression and up-regulating apoptosis signaling. *Cancer Sci* 2010 Feb; 101 (2): 494–500
- 12 Sinnberg T, Lasithiotakis K, Niessner H. Inhibition of PI3K-AKT-mTOR signaling sensitizes melanoma cells to Cisplatin and Temozolomide. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1500–1515
- 13 Klinac D, Gray ES, Millward M et al. Advances in personalized targeted treatment of metastatic melanoma and non-invasive tumor monitoring. *Front Oncol* 2013 Mar 19; 3: 54. DOI: 10.3389/fonc.2013.00054