

Fulminantes Rechtsherzversagen bei pulmonaler mikroskopischer Tumorzelembolie – eine seltene Differenzialdiagnose

S. Yilmaz¹
J. Galle²
L. Welker¹
G. Kanzow¹

Right Heart Failure Due to Pulmonary Tumor Microembolism – a Rare Differential Diagnosis

Zusammenfassung

Wir berichten über einen 69-jährigen Patienten, der mit progredienter Dyspnoe und Hämoptysen unter dem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom stationär eingewiesen wurde. Der Patient verstarb am 12. Behandlungstag unter dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer fulminanten Lungenembolie an den Folgen eines Rechtsherzversagens. Die Autopsie erbrachte den Nachweis von disseminierten mikroskopischen pulmonalen Tumorzelembolien auf dem Boden eines bronchogenen Adenokarzinoms des linken Oberlappens mit Befall der mediastinalen Lymphknoten. Hinweise auf eine venöse Thromboembolie ergaben sich nicht. Wenn bei Tumorpatienten mit Dyspnoe das Röntgenbild die Symptomatik nicht ausreichend erklärt, sollte frühzeitig an das Vorliegen von Tumorembolien gedacht werden, um im Zweifelsfalle eine belastende Diagnostik oder falsche Therapie vermeiden zu können.

Abstract

A 69-year-old man presented with progressive dyspnea, hemoptysis and fatigue for the previous 4 weeks. Chest radiograph and CT-scan were suggestive of lung cancer. The patient's condition worsened and within in few days he developed respiratory failure and acute cor pulmonale. Despite intensive care measures directed at suspected lung thromboembolism, the patient died on day 12. Autopsy revealed disseminated obstruction of small pulmonary arteries by microscopic tumor emboli. No signs of venous thromboembolism were found. Pulmonary tumor microembolism should be considered whenever a patient with malignancy presents with unexplained progressive dyspnea or pulmonary hypertension.

Falldarstellung

Ein 69-jähriger ehemaliger Molkereiarbeiter wurde uns wegen einer seit vier Wochen zunehmenden Belastungsdyspnoe mit Leistungsabfall und seit drei Tagen bestehenden Hämoptysen (ca. 100 ml/Tag) unter dem Verdacht auf das Vorliegen eines

Bronchialkarzinoms zugewiesen. Ernsthafte Vorkrankheiten ließen sich anamnestisch nicht erfragen. Keine regelmäßige Medikamenteneinnahme, keine Angabe von Fieber, Nachtschweiß oder Ödemen. Der Patient berichtete einen langjährigen inhalativen Nikotinkonsum bis zum Aufnahmetag (kumulativ 50 pack-years) und einen täglichen Konsum von 3 Flaschen Bier.

Institutsangaben

¹Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Magnussen), Großhansdorf
²Forschungszentrum Borstel, Pathologie (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. E. Vollmer), Borstel

Widmung

Herrn Professor Dr. H. Magnussen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Korrespondenzadresse

Dr. Georg Kanzow · Krankenhaus Großhansdorf · Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie · Wöhrendamm 80 · 22927 Großhansdorf

Eingang: 31. März 2004 · **Angenommen:** 19. April 2004

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 400–403 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-818458
ISSN 0934-8387

Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich ein leptosomer Patient in reduziertem Allgemeinzustand mit Dyspnoe bereits beim An- und Auskleiden. Bis auf eine Blässe der Haut und der einsehbaren Schleimhäute war der weitere Untersuchungsbe- fund unauffällig.

In der Laboruntersuchung fand sich eine makrozytäre Anämie (Hämoglobin 9,1 g/dl, MCV 100 fl). Das C-reaktive Protein betrug 7,9 mg/l (normal <5 mg/l), die Serum-Laktatdehydrogenase 501 U/l (normal 135–225 U/l), das Serum-Bilirubin 1,8 mg/dl (normal <1,0 mg/dl). Die übrigen Laborparameter waren unauf- fällig. In der Blutgasanalyse zeigte sich eine schwergradige respi- ratorische Partialinsuffizienz (pO_2 53 mmHg, pCO_2 30mmHg), die durch Gabe von 2 l/min Sauerstoff über eine Nasensonde aus- geglichen werden konnte. Der Tuberkulin-Stempeltest war un- auffällig.

In der Lungenfunktionsprüfung fand sich eine leichtgradige ob- struktive Ventilationsstörung (VC 4,1 l, entsprechend 85% des Sollwertes, FEV_1 2,4 l, entsprechend 68% des Sollwertes, FEV_1/VC 59%). Wegen der hochgradigen Dyspnoe konnte die Diffusions- kapazität nicht gemessen werden. Im Röntgenbild der Thoraxor- gane (Abb. 1) stellte sich ein etwa 3 cm großes, unscharf begrenz- tes Infiltrat in Projektion auf den linken Lungenoberlappen dar. Die Lungenhili wirkten beidseits verplumpt. Das Herz war un- auffällig konfiguriert. Im von auswärts mitgebrachten Compu- tertomogramm des Thorax sah man einen tumorverdächtigen Knoten mit streifigen Ausläufern im linken Oberlappen. Die medi- astinalen und hilären Lymphknoten waren vergrößert (Abb. 2). Hinweise auf das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa oder von Lungenembolien ergaben sich nicht.

Bei der Bronchoskopie fand sich eine leichte Blutung aus dem rechten Oberlappenbronchus, der endobronchiale Befund war ansonsten unauffällig. Im Bronchialsekret und im perbronchia- len Punktat eines subkarinalen Lymphknotens waren keine Tumor- zellen nachweisbar, die mikroskopische Untersuchung auf Mykobakterien war unauffällig. Wegen anhaltender Hämopty- sen wurde eine Ösophagogastrroduodenoskopie durchgeführt, die keinen auffälligen Befund zeigte. Bei der endosonographisch gesteuerten Punktion eines rechts-mediastinalen Lymphknotens wurden dann Einzelzellen eines malignen Tumors nachgewie- sen, die nicht genau zugeordnet werden konnten. Differenzial- diagnostisch wurde auch an ein malignes Lymphom gedacht. Die Beckenkammibiopsie zeigte entzündungs- und tumorfreies Knochenmark. Als nächster diagnostischer Schritt war eine Medi- astinoskopie geplant.

Der weitere Verlauf zeichnete sich durch zunehmende Dyspnoe und körperliche Schwäche aus. Die Hämoptysen persistierten, sodass Bluttransfusionen erforderlich wurden. Es entwickelten sich Zeichen einer Rechtsherzdekompensation mit beidseitigen Unterschenkelödemen und einer Lebervenenstauung. Der Pa- tient verstarb am 12. Behandlungstag trotz intensivmedizinischer Maßnahmen unter dem klinischen Verdacht einer fulmi- nanten Lungenembolie.

Bei der Obduktion fand sich in der linken Oberlappenspitze ein 3,2 cm großes, subpleural gelegenes, niedrig ausdifferenziertes Adenokarzinom der Lunge mit teilweise stark dissoziierten Ein-



Abb. 1 Röntgenbild der Thoraxorgane mit Verschattung im linken Oberfeld und prominenten Lungenhili.

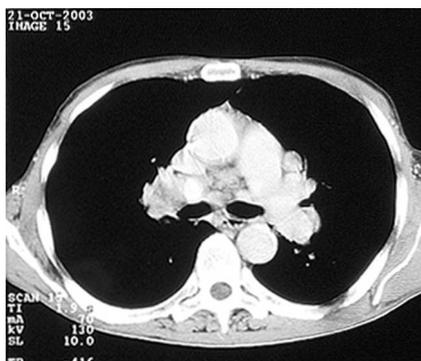


Abb. 2 Das Compu- tertomogramm (Weichteilfenster) zeigt vergrößerte mediastinale Lymph- knoten.

zelzellverbänden sowie peribronchialen und paratrachealen Lymphknotenmetastasen. Weiterhin fielen in beiden Lungen in mittel- und kleinkalibrigen arteriellen und venösen Pulmonalge- fäßen disseminierte Tumorembolien auf, die in den Arterien viel- fach von einer verschließenden Intimafibrose begleitet waren (Abb. 3a/b). Durch die Okklusion der pulmonalen Strombahn kam es zu einem finalen Rechtsherzversagen. Eine venöse Thrombembolie konnte nicht nachgewiesen werden.

Diskussion

Unser Patient wurde unter dem Verdacht auf ein Bronchialkarzi- nom eingewiesen. Zytologisch konnten im Punktat aus einem mediastinalen Lymphknoten Tumorzellen nachgewiesen wer- den. Innerhalb weniger Tage kam es zu einer progredienten Rechtsherzdekompensation, und der Patient verstarb unter dem Verdacht auf eine Lungenembolie. Durch die Autopsie konnte ein bronchogenes Adenokarzinom nachgewiesen werden, als Todes- ursache fanden sich pulmonale mikroskopische Tumorzellembolien in beiden Lungen. Auffällig waren im Primärtumor stark dis-

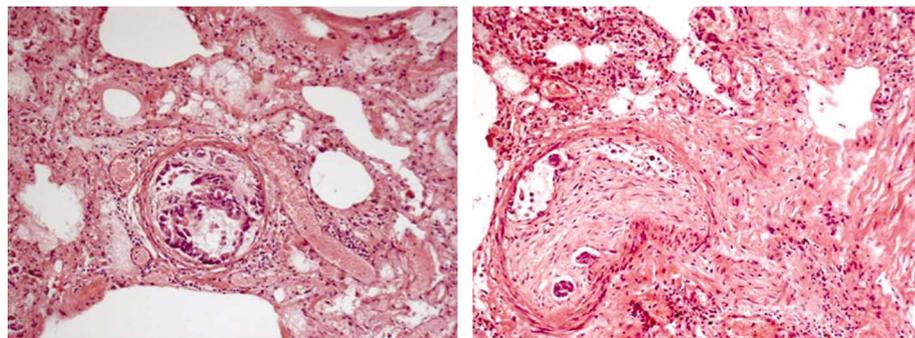


Abb. 3 a und b Arterielle Pulmonalgefäße mit Tumorzeleboli. (a) Geringgradige Intimareaktion, (b) deutliche Intimafibrose mit subtotaler Gefäßöbliteration (HE-Färbung).

soziierte Tumorzellverbände. Dieser Befund spricht möglicherweise für eine stark herabgesetzte Zelladhäsion, hierdurch könnte sich die außergewöhnlich massive Aussaat im Gefäßsystem erklären.

Pulmonale Tumorzeleboli werden zu Lebzeiten selten diagnostiziert [1,2]. Selbst bei Patienten mit gesicherter Tumorerkrankung wird die korrekte Diagnose nur in 6% der Fälle intra vitam gestellt [3]. Aus Sektionsstatistiken geht jedoch hervor, dass die Häufigkeit derartiger Embolien bei Patienten mit soliden Neoplasmen (Vorhofmyxome, Mamma-, Leber-, Magen-, Pankreas-, und Nierenkarzinom, Chorionkarzinom u. a.) bei 2,6–26% liegt und in 1–8% als Todesursache angesehen wird [4–6]. Für das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom wird die Inzidenz nach einer Autopsiestudie mit 10% angegeben [7]. Pathologisch ist die pulmonale Tumorzeleboli charakterisiert durch den Nachweis von einzelnen Tumorzellen oder Tumorzellverbänden innerhalb der pulmonalarteriellen Strombahn einschließlich der Alveolarkapillaren. Pathogenetisch werden fünf Formen der Embolisierung unterschieden [4,8]:

- große Tumorzeleboli mit Verschluss von proximalen Lungenarterienabschnitten oder von Segmentarterien
- generalisierte Tumordinfiltration der Lymphgefäße
- mikroskopische Tumorzeleboli mit Befall der kleinen Pulmonalgefäße einschließlich der Arteriolen
- Kombination von 1, 2 und 3
- diffuse Embolisierung der Alveolarkapillaren.

Tumorzeleboli treten in der Regel klinisch unter den Zeichen eines subakuten oder akuten Cor pulmonale in Erscheinung. Große Embolien, verursacht durch abgelöste Tumorzapfen, werden insbesondere bei Nierenzellkarzinomen oder Wilms-Tumoren angetroffen und führen akut zu einer Rechtsherzdekompensation wie bei einer fulminanten Thrombembolie. Bei der häufigeren mikroskopischen Tumorzeleboli kommt es hingegen meist zu einer schubweisen, subakuten Rechtsherzbelastung [3,9]. Histologisch zeigt sich nicht immer ein kompletter Verschluss des Gefäßlumens durch Tumorzellen. Es werden jedoch durch die Embolisierung komplexe Prozesse in Gang gesetzt, die neben einer Gerinnungsaktivierung mit Ausbildung von Mikrothromben auch eine entzündliche Gefäßreaktion sowie eine irreversible Intimafibrose der Gefäßwand umfassen [4,6] (Abb. 3). Folge ist eine zunehmende pulmonalarterielle Druckerhöhung. Mikrovaskuläre Embolien sind wahrscheinlich auch die Ursache der pulmonalen Lymphangiosis carcinomatosa [10]. Weniger als 1% aller Tumorzellen, die in die Blutzirkulation gelangen, überstehen die Lungenpassage. Die meisten Zellen werden durch die

Scherkräfte in der Mikrozirkulation oder durch lokale Immunmechanismen zerstört. Tumorzellen können jedoch die Wände von Lungenkapillaren durchdringen und auf diese Weise in die Lymphbahnen gelangen. Ein weiterer Metastasierungsweg führt retrograd von tumorbefallenen hilären Lymphknoten in die pulmonalen Lymphbahnen [11].

Diagnosesicherung

Die klinischen Symptome sind vielfältig. Am häufigsten findet sich progrediente Dyspnoe, die sich akut, über wenige Tage oder innerhalb weniger Monate entwickelt. Typisch sind Husten, Pleuraschmerz und Hämoptysen. Weiterhin können Allgemeinbeschwerden im Sinne einer tumorassoziierten B-Symptomatik vorhanden sein. Schwierigkeiten bei der Diagnostik bereitet die klinische Ähnlichkeit mit akuten Thrombembolien, die bekanntermaßen bei malignen Erkrankungen gehäuft auftreten. Zur Abgrenzung kann das Fehlen einer Emboliequelle (z. B. in den tiefen Beinvenen) und das fehlende Ansprechen auf eine medikamentöse Antikoagulation genutzt werden. Gelegentlich ist, wie bei unserem Patienten, die Tumorzeleboli die erste klinische Manifestation des zu Grunde liegenden Malignoms [12].

Die Blutgasanalyse zeigt typischerweise eine schwergradige respiratorische Partialinsuffizienz. Im EKG und in der Echokardiographie können sich Hinweise für eine Rechtsherzbelastung finden. Die konventionellen Röntgenaufnahmen sind in vielen Fällen unauffällig. Es können jedoch Zeichen der pulmonalen Hypertonie, Pleuraergüsse sowie lokalisierte oder disseminierte Lungeninfiltrate bestehen. Im Lungenperfusionsszintigramm finden sich typischerweise multiple subsegmentale Perfusionsausfälle [13]. Auch wenn dieser Befund als charakteristisch für das Vorliegen von mikroskopischen Tumorzeleboli gilt, ist er wenig spezifisch, da pulmonale Vasculitiden, die primäre pulmonale Hypertonie und Fettembolien zu einem ähnlichen Bild führen können. Die Pulmonalisangiographie dient in erster Linie dem Ausschluss einer venösen Thrombembolie. Die durch Tumormikroembolien verschlossenen Arteriolen und Kapillaren können mit dieser Methode aufgrund der begrenzten Bildauflösung nicht erfasst werden. Gelegentlich finden sich jedoch eine verzögerte Füllung von Segmentarterien, eine vermehrte Schlangelung von Gefäßen der dritten bis fünften Generation und subsegmentale, 1–2 mm messende Füllungsdefekte [14]. Ähnlich wie die Angiographie ist auch die Computertomographie aufgrund der begrenzten Auflösung in der Regel nicht in der Lage, tumorbedingte mikroembolische Gefäßverschlüsse darzustellen. Hinweisend sind dilatierte und perlschnurartig deformierte periphere Pulmonalarterien. Hiervon sind differenzialdiagnos-

tisch die perlschnurartig verdickten Septen bei Lymphangiosis carcinomatosa abzugrenzen [15]. Die Rechtsherzkatheter-Untersuchung weist in der Regel pulmonale Mitteldrucke von 50–100 mmHg nach. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck ist normal [16]. Über den in Wedge-Position geblockten Pulmonalkatheter kann darüber hinaus Blut aus der Lungenperipherie für zytologische Untersuchungen gewonnen werden. Bei Patienten mit mikroskopischen Tumorembolien können mit dieser Methode mit hoher Sensitivität Tumorzellen nachgewiesen werden [17]. Die offene oder videoassistierte thorakoskopische Lungenbiopsie gelten als Goldstandard in der Diagnostik. Die transbronchiale Lungenbiopsie birgt wegen der in der Regel bestehenden schwergradigen pulmonalarteriellen Hypertonie ein hohes Blutungsrisiko.

Therapie und Prognose

Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt. Bei chemosensiblen Tumoren wird die Überlebenszeit möglicherweise durch eine adäquate antineoplastische Chemotherapie oder Hormonbehandlung verlängert, so z. B. bei Chorionkarzinom, Brustkrebs oder Prostatakarzinom; kontrollierte Studien für diese spezielle Patientengruppe existieren jedoch nicht. In seltenen Fällen führt die komplette Resektion des Primärtumors zu einer Remission [11]. Große Tumoremboli können gelegentlich erfolgreich chirurgisch entfernt werden [18, 19]. Bei den meisten Patienten muss sich die Behandlung allerdings auf supportive Maßnahmen wie Sauerstoffgabe, Drainage von Pleuraergüssen und die Gabe von Opiaten beschränken. Auch systemische Kortikosteroide können kurzfristig zu einer Symptomlinderung führen, möglicherweise über eine Suppression der tumorinduzierten, entzündlichen Gefäßreaktion. Eine medikamentöse Antikoagulation besitzt keinen Stellenwert in der Behandlung [12].

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit einer malignen Neoplasie sollte bei zunächst unerklärter, progredienter Dyspnoe oder Zeichen einer pulmonalarteriellen Hypertonie an das Vorliegen einer pulmonalen Tumorzellembolie gedacht werden, insbesondere dann, wenn das Röntgenbild der Thoraxorgane die Beschwerden nicht erklärt. Bei Vorliegen einer respiratorischen Partialinsuffizienz macht ein typisches Muster in der Lungenperfusionsszintigraphie die Diagnose wahrscheinlich. Die thorakale Computertomographie kann durch den Nachweis von perlschnurartig veränderten peripheren Pulmonalarterien die Verdachtsdiagnose unterstützen. Über den Rechtsherzkatheter kann Blut aus der Pulmonalisstrombahn für eine zytologische Untersuchung gewonnen werden. Der Nachweis von Tumorzellen (Cave: Verwechslung mit Megakaryozyten!) gilt als beweisend. Goldstandard in der

Diagnostik ist die offene oder videoassistierte thorakoskopische Lungenbiopsie. Eine zielgerichtete Diagnostik kann dazu beitragen, dem Patienten unnötige Behandlungen wie Antikoagulation, Fibrinolyse oder den Einsatz eines Vena-cava-Schirms zu ersparen.

Literatur

- ¹ Schriener RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary tumor embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 143–148
- ² Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A et al. Pulmonary tumor embolism: a review of literature. *Am J Med* 2003; 115: 228–232
- ³ Goldhaber SZ, Dricker E, Buring JE et al. Clinical suspicion of autopsy-proven thrombotic and tumor pulmonary embolism in cancer patients. *Amer Heart J* 1987; 114: 1432–1435
- ⁴ Kane RD, Hawkins HK, Miller JA et al. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer* 1975; 36: 1473–1482
- ⁵ Veinot JP, Ford SE, Price RG. Subacute cor pulmonale due to tumor embolization. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 131–134
- ⁶ Soares FA, Pinto AP, Landell GA et al. Pulmonary tumor embolism to arterial vessels and carcinomatous lymphangitis. A comparative clinicopathological study. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 827–831
- ⁷ Gonzalez-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Pulmonary tumor emboli and cor pulmonale in primary cancer of the lung. *Cancer* 1976; 38: 2105–2110
- ⁸ Abbondanzo SL, Klappenbach RS, Tsou E. Tumor cell embolism to pulmonary alveolar capillaries. Cause of sudden cor pulmonale. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 1197–1198
- ⁹ Fanta CH, Compton CC. Microscopic tumor emboli to the lungs: a hidden cause of dyspnea and pulmonary hypertension. *Thorax* 1979; 43: 794–795
- ¹⁰ King MB, Harmon KR. Unusual forms of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1994; 15: 561–580
- ¹¹ Mehrishi S, Awan A, Mehrishi A et al. Pulmonary tumor microembolism. *Hosp Physician* 2004; 40: 23–30
- ¹² Montero A, Vidaller A, Mitjavila F et al. Microscopic pulmonary tumoral embolism and subacute cor pulmonale as the first clinical signs of cancer. *Acta Oncol* 1999; 38: 1116–1118
- ¹³ Sostman HD, Brown M, Toole A. Perfusion scan in pulmonary vascular/lymphangitic carcinomatosis: the segmental contour pattern. *Am J Roentgenol* 1981; 137: 1072–1074
- ¹⁴ Margolis ML, Jarrell BE. Pulmonary tumor microembolism. *South Med J* 1985; 78: 757–758
- ¹⁵ Shepard JA, Moore EH, Templeton PA et al. Pulmonary intravascular tumor emboli: dilated and beaded peripheral pulmonary arteries at CT. *Radiology* 1993; 187: 797–801
- ¹⁶ Chan CK, Hutcheon MA, Hyland RA. Pulmonary tumor embolism: a critical review of clinic, imaging, and hemodynamic features. *J Thorac Imaging* 1987; 2: 4–14
- ¹⁷ Masson RG, Ruggieri J. Pulmonary microvascular cytology. A new diagnostic application of the pulmonary artery catheter. *Chest* 1985; 88: 908–914
- ¹⁸ Keenan DJ, Morton P, O’Kane HO. Right atrial myxoma and pulmonary embolism. Rational basis for investigation and treatment. *Br Heart J* 1982; 48: 510–512
- ¹⁹ Isringhaus H, Naber M, Kopper B. Successful treatment of tumor embolism of a hypernephroma with complete occlusion of the left pulmonary artery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 35: 65–66