Kasuistischer Beitrag zur immunzytochemischen Differentialdiagnostik von serösen Ergüssen und Zystenflüssigkeiten

A.		Ammon ^a
T.		Graewe ^b

^aAbt. Hämatologie/Onkologie, Zentrum Innere Medizin, Universität Göttingen

^bAbt. Hämato- und Knochenpathologie, Zentrum Pathologie, Universität Göttingen

Sonderdruckbestellungen an: Dr. med. A. Ammon, Med. Univ.-Klinik, Abt. Hämatologie/Onkologie, Robert-Koch-Straße 40, D-3400 Göttingen

Einleitung

Die zytomorphologische Differentialdiagnose von serösen Ergüssen und zystischen Raumforderungen bereitet häufig Schwierigkeiten, insbesondere wenn die vorhandenen Zellen regressive Veränderungen aufweisen oder, bedingt durch die Zusammensetzung des umgebenden Milieus, sich atypisch darstellen.

Eine entscheidende Hilfestellung kann hier der Nachweis bestimmter Zellantigene mittels monoklonaler Antikörper im Rahmen immunzytochemischer Untersuchungen leisten [1]. Dies soll hier anhand einer Kasuistik aufgezeigt werden.

Im jetzt durchgeführten retrograden Pyelogramm ließ sich nur die untere Kelchgruppe der linken Niere und von hier ausgehend ein Fistelgang in den drainierten zystischen Prozeß darstellen. In der gewonnenen Zystenflüssigkeit waren weder Tumorzellen noch eine spezifische Entzündung nachzuweisen, und alle zu diesem Zeitpunkt abgenommenen Kulturen waren steril (siehe Abb. 1).

Fallbeschreibung

Ein 62jähriger Patient wurde wegen einer großen links-retroperitonealen Raumforderung und Mikrohämaturie aufgenommen. Subjektiv bestanden eine Leistungsminderung sowie ein Gewichtsverlust von 4 kg in den letzten 6 Wochen. Die Vorgeschichte des Patienten ist bis auf eine 12 Jahre zurückliegende operative Korrektur einer Aorten-Isthmusstenose unergiebig. Sonographisch schien der 30 × 20 cm messende, unverschiebliche Tumor des linken Ober- bis Mittelbauches von der linken Niere auszugehen und zystisch, teils solide strukturiert zu sein. Szintigraphisch und computertomographisch wurde dieser Tumor ebenfalls der linken Niere zugeordnet, stellte sich im CT jedoch im Gegensatz zur Sonographie als homogen zystische Struktur dar. Die Röntgenaufnahme des Thorax erbrachte zu diesem Zeitpunkt zwei ca. 0,5 cm durchmessende Rundherde im linken Oberfeld, die als Metastasen bzw. differentialdiagnostisch als alte tuberkulöse Narben gedeutet wurden. Ein Skelettszintigramm ergab keinen Hinweis auf ossäre Herdsetzungen.

Die zur Operationsvorbereitung durchgeführte selektive Angiographie der linken Niere ließ dann jedoch an der Verdachtsdiagnose Hypernephrom zweifeln, da sich keine pathologischen Tumorgefäße anfärbten. Die unklare Raumforderung wurde hier am ehesten als ausgedehnte Abszeßbildung angesehen. Zusätzlich zeigten sich am oberen Pol der rechten Niere

Verkalkungen, die ebenfalls als Folge entzündlicher (evtl. tuberkulöser) Veränderungen interpretiert wurden.

Unter diesem neuen Gesichtspunkt wurde die linksseitige Nephrektomie und Tumorentfernung zunächst zurückgestellt und die zystische Raumforderung perkutan drainiert. Es entleerten sich initial 1200 ml, dann täglich ca. weitere 100 ml einer blutig rahmigen Flüssigkeit.

Abb. 2. Immunzytochemische Darstellung der in der panoptischen Färbung als Histiozyten imponierenden Zellen mit dem monoklonalen Antikörper BW 495/36 (APAAP-Technik). Die Zellen erweisen sich als deutlich positiv. Ein nahezu identisches Bild ergab die Anfärbung mit Anti-Zytokeratin.

98

Ammon, Graewe: Kurzmitteilungen/Short Communications
Kurzmitteilungen/Short Communications

Wenige Tage nach Punktion der Zyste entwickelte der Patient Temperaturen bis 38,5°C und klagte über Dyspnoe. Ein erneutes Röntgenbild des Thorax (14 Tage nach dem ersten Bild angefertigt) zeigte nun multiple, bis ca. 3 cm große, unscharf begrenzte, rundliche Herde in alien Lungenabschnitten und eine streifige hilifugale Zeichnung. Wegen dieser fulminanten Veränderung wurde in erster Linie ein entzündliches Geschehen diskutiert. Weitere diagnostische Abklärungsversuche, einschließlich Bronchoskopie mit Zytologie und Bakteriologie, kulturelle Untersuchungen von Blut, Sputum, Urin und Zystenflüssigkeit, Tuberkulosedagnostik, Virus- und Pilzserologien, erbrachten zunächst keine Klärung des Krankheitsbildes. Wegen eines leicht erhöhten Candida-Antigen-Titers von 1:8 wurden Amphotericin B® und Ancotil® verabreicht, worunter der Candida-Antigen-Titer zwar rückläufig war, sich jedoch keinerlei Besserung des pulmonalen Befundes zeigte. Trotz eines negativen Tuberkulin-Hauttests (Tine Test) wurde 14 Tage später in Anbetracht der sich weiter verschlechternden respiratorischen Situation, die die Intubation und maschinelle Beatmung erforderlich gemacht hatte, und weil sich der Patient im Multi-Test Merieux® als anerg erwies, eine tuberkulostatische Dreifach-Therapie unter Fortführung der antimykotischen Behandlung (jetzt mit Nizo-ral®) sowie der ebenfalls frühzeitig begonnenen antibakteriellen Medikation, eingeleitet.

Auch hierunter war keinerlei Besserung zu erzielen, und der Patient verstarb 3 Tage später an einer zunehmenden kardialen Insuffizienz und einer präfinal aufgetretenen bakteriellen Infektion mit Temperaturen um 40°C. Kurz vor dem Exitus letalis ließ sich Streptokokkus viridans aus dem Sekret der zystischen Raumforderung anzüchten. Die Diagnose der Grunderkrankung gelang erst 48 h vor dem Tod des Patienten: Die immunzytochemische Untersuchung von Zellen aus dem Zystensekret zeigte eine starke Bindung der monoklonalen Antikörper BW 495/36 und Anti-Zytokeratin, und die daraufhin durchgeführte ultraschallgezielte Feinnadelpunktion der linken Niere im mutmaßlichen Bereich der mittleren Kelchgruppe ergab die Diagnose eines Karzinoms.

Die Autopsie bestätigte ein großes zystisch nekrotisierendes Hypernephrom der linken Niere mit Metastasen in Lunge, Perimyokard und Leber sowie ein Hypernephrom im oberen Pol der rechten Niere. Die Tumorzellen zeigten in alien immunzyto- bzw. immunhistochemisch untersuchten Anschnitten eine deutliche Bindung des monoklonalen Antikörpers BW 495/36 (siehe Abb. 2).

Diskussion

Die zytomorphologische Diagnostik von Ergüssen und Zystenflüssigkeiten ergibt nicht selten falsch-negative oder falsch-positive Befunde. Durch den Einsatz immunzytochemischer

Methoden [1-3] läßt sich diese Diagnostik verbessern. Die immunologische Darstellung spezieller Zellantigene ist unabhängig von Morphologie und Erhaltungszustand der Zellen, erlaubt noch bei stark geschädigten Zellen eine Organ-bzw. Gewebezuordnung und ist selbst bei kleinen Zellverbänden, z.B. für die unter therapeutischen Aspekten entscheidende Differentialdiagnose zwischen einem undifferenzierten Karzinom und einem Lymphom, aussagefähig [4]. Ob in einem Präparat überhaupt maligne Zellen vorhanden sind, läßt sich mit Antikörpern gegen die bekannten sezernierten tumorassoziierten Antigene wie das karzinoembryonale Antigen (CEA) oder CA19-9 [1-3] sowie mit Antikörpern gegen verschiedene Zellmembranantigene von malignen Zellen (CA 2, CA 3 u.a.) untersuchen [1,2,5]. Bei dem hier verwendeten monoklonalen Antikörper BW 495/36 handelt es sich um einen von den Behringwerken/Marburg entwickelten murinen IgG3/Kappa-Antikörper, der ein hoch-molekulares, membranassoziiertes Protein epithelialer Tumorzellen erkennt. Nur wenige nichtmaligne Zellen (Alveolar-, Gallen- und Pankreasgangepithel) tragen es in geringer Menge [6]. Dieser Antikörper ist nicht nur für die immunzytochemische Untersuchung von Ergüssen und Zystenflüssigkeiten interessant, sondern scheint uns vor allem auch für die immun-histochemische Aufarbeitung metastasenverdächtiger Lymph-knoten wertvoll zu sein, da er mit normalem Lymphknoten-gewebe keinerlei Reaktion zeigt und schon einzelne Karzinom-zellen sicher erkannt werden können. Im Gegensatz dazu ist Zytokeratin kein Tumor-, sondern ein Gewebemarkers für Zellen epithelialer Herkunft. In Ergüssen erlaubt es die Abgrenzung epithelialer von histiozytären Zellen.

Da bisher keine absolut tumorspezifischen Antigene bekannt sind, kann durch immunzytochemische Methoden die Malignität einer Zelle zwar nicht bewiesen, jedoch so wahrscheinlich gemacht werden, daß erneute und gezieltere morphologische Untersuchungen gerechtfertigt sind.

Bei zweifelhafter Zytomorphologie sollte deshalb frühzeitig an die immunologische Untersuchungsmöglichkeit des gewonnenen Materials gedacht werden.

Literatur

Ghosh, A.K.; Sriggs, A.I.; Taylor-Papadimitriou, J.; Mason, D.Y.: Immunocytochemical staining of cells in pleural and peritoneal effusions with a panel of monoclonal antibodies. J. clin. Path. 36: 1154-1164 (1983).

Ghosh, A.K.; Mason, D.Y.; Spriggs, A.I.: Immunocytochemical staining with monoclonal antibodies in cytologically «negative» serous effusions from patients with malignant disease. J. clin. Path. 36: 1150-1153 (1983).

Sehested, M.; Ralfkjaer, E.; Rasmussen, J.: Immunoperoxidase demonstration of carcinoembryonic antigen in pleural and peritoneal effusions. Acta cytol. 27: 124-127 (1983).

Feller, A.C.: Monoklonale Antikörper in der Diagnostik maligner Lymphome. Diagnose & Labor 35: 23-35 (1985).

Bramwell, M.E.; Ghosh, A.K.; Smith, W.D.; Wiseman, G.; Spriggs, A.I.; Harris, F.L.: Ca 2 and Ca 3. New monoclonal antibodies evaluated as tumor markers in serous effusions. Cancer 56: 105-110 (1985).

Exposé der Behringwerke AG/Marburg: Monoklonaler Antikörper BW 495/36 (BI 51.018) gegen ein universelles Karzinom-assoziiertes hochmolekulares Glykoprotein (1986).