

Bildgebung kardialer Chlorome

Chlorome, nach pathomorphologischer Nomenklatur auch granulozytäre Sarkome (engl. myeloid / granulocytic sarcoma) oder „grüner Tumor“ genannt, treten in Zusammenhang mit myeloproliferativen Neoplasien oder im Rahmen myelodysplastischer Erkrankungen auf und sind dabei vor allem mit der akuten myeloischen Leukämie (AML) assoziiert [Mawad R et al. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 2511–2514; Anders M et al. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 282–286]. Sie gelten als maligne extramedulläre Tumoren. Da sie sowohl im Verlauf einer myeloischen Neoplasie, als auch als Erstmanifestation auftreten können, spielt die adäquate Bildgebung eine zentrale Rolle [Cash T et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: e330–e332].

Epidemiologie & Lokalisation

Chlorome kommen insgesamt in 2,5–9,1 % aller AML-Patienten vor, wobei kardiale Manifestationen mit <1 % eine Seltenheit darstellen [Mawad R et al. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 2511–2514]. Diese werden oft lediglich post mortem in Autopsien nachgewiesen. Dabei wurde über eine Präferenz des rechten Atriums berichtet. Leukämische Zellen können nahezu jedes Organ infiltrieren, am häufigsten sind jedoch Haut, Lymphknoten und Gastrointestinaltrakt befallen. Bei Kindern sind besonders häufig die Augenhöhlen betroffen [Mawad R et al. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 2511–2514; Cash T et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: e330–e332; Matkowskyj KA et al. *J Hematop* 2010; 3: 41–46]. Chlorome können sowohl im Zusammenhang mit der typischen medullären Manifestation einer AML, als auch isoliert – z. B. nach erfolgreicher allogener Stammzelltransplantation – ausschließlich extramedullär auftreten.

Klinik

Klinisch stehen oft die Symptome der AML bzw. des Blastenschubs einer chronisch myeloischen Leukämie (CML) im Vorder-

grund. Auch durch eine unspezifische und wenig eindrückliche Symptomkonstellation wird die klinische Diagnose erschwert [Kara IO et al. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1081–1084]. Zu den in Fallberichten am häufigsten genannten Symptomen zählt der Thoraxschmerz mit Dyspnoe. Möglicherweise präsentieren sich kardiale Chlorome mit Tachykardien bzw. Arrhythmien oder einem Pulsus paradoxus. Bei Invasion des Gefäßsystems kann eine obere Einflusstauung resultieren [Mawad R et al. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 2511–2514; Kim JG et al. *QJM* 2014; 107: 381–382; Antic D et al. *Acta Dermatovenol Croat* 2015; 23: 134–137].

Histopathologie

Makroskopisch stellt sich der Tumor hellbraun mit grünlichem Belag dar, was auf die enthaltene Myeloperoxidase zurückgeführt wird [Antic D et al. *Acta Dermatovenol Croat* 2015; 23: 134–137]. Das histopathologische Bild des Chloroms entspricht einer umschriebenen und homogenen Masse vergrößerter, unreifer Zellen der myeloiden Reihe mit hoher Nukleus-Zytoplasma-Relation und prominenten Nukleoli [Mawad R et al. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 2511–2514]. Wie in der Bildgebung kann auch histologisch die Differenzierung von einem Lymphom eine Herausforderung darstellen, da auch Chloromzellen aberrante T- und B-Zell-Marker (vor allem CD43) exprimieren. Die exakte Diagnose ist daher nur unter Einbeziehung des Immunphänotyps, aber auch von molekular-zytogenetischen Aspekten möglich. Dabei wurden insbesondere die Monosomien 7 und 8 identifiziert. Außerdem scheinen solche Aberrationen relevant, die den core binding factor (CBF) Transkriptionsfaktor-Komplex stören, bei Kindern vor allem die Translokation t(8;21)(q22;q22) [Mawad R et al. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 2511–2514; Hagen PA et al. *Hematol Rep* 2015; 7: 5709]. Zudem zählen die FAB-Subtypen M4 und M5 zu den prädisponierenden Faktoren [Cash T et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: e330–e332].

Therapie

Insgesamt stellt die Therapie einer kardialen Manifestation bei myeloproliferativen Erkrankungen – insbesondere in Zusammenhang mit einem isoliert extramedullären Rezidiv nach Stammzelltransplantation – hämatologisch eine Herausforderung dar. Entsprechend ihrer Seltenheit sind für kardiale Chlorome keine leitlinienerorientierten Therapieregime etabliert [Kim JG et al. QJM 2014; 107: 381–382]. Es wurde ein Ansprechen von Chloromen auf Radiotherapie und systemische Chemotherapie beschrieben. Insbesondere bei lokal begrenztem Befall und in kritischen Lokalisationen scheint die Bestrahlung vorteilhaft, zumal das Auftreten eines Chloroms auf einen chemotherapierefraktären Verlauf hinweisen kann [Mignano JE et al. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31: 977–979]. Bei kombiniertem Vorgehen richtet sich die Chemotherapie nach der myeloproliferativen Grunderkrankung [Anders M et al. Fortschr Röntgenstr 2000; 172: 282–286]. Die zügige Einleitung einer Therapie ist vor allem aufgrund der schlechten Prognose mit einem medianen Überleben von 8 Monaten bis etwa 2 Jahren relevant. Bei gutem Ansprechen auf die Induktionstherapie kann dann eine Knochenmarkstransplantation die Langzeitprognose verbessern [Hagen PA et al. Hematol Rep 2015; 7: 5709].

Bildgebung

Eine multimodale Bildgebung, die sich maßgeblich aus der Echokardiografie, CT und MRT zusammensetzt, ist für die Beurteilung unerlässlich. Initial können im Röntgenbild eine verbreiterte Herzsilhouette und begleitende Pleuraergüsse auffallen [Antón E. Am J Hematol 2006; 81: 382–383]. Bezüglich des Nachweises einer intrakardialen Raumforderung gehört die Echokardiografie zur Basisdiagnostik. Das Chlorom stellt sich dabei als amorphes, hypoechogenes Areal mit irregulärer Begrenzung dar (◉ Abb. 1) [Kara IO et al. Leuk Lymphoma. 2005; 46: 1081–1084; Kozelj M et al. Int J Hematol 2008; 88: 101–103]. Die Echokardiografie zeigt häufig einen begleitenden Perikarderguss (◉ Abb. 1) und kann zudem segmental hypokinetische Wandareale nachweisen, die eine kardiale Funktionseinschränkung bedingen.

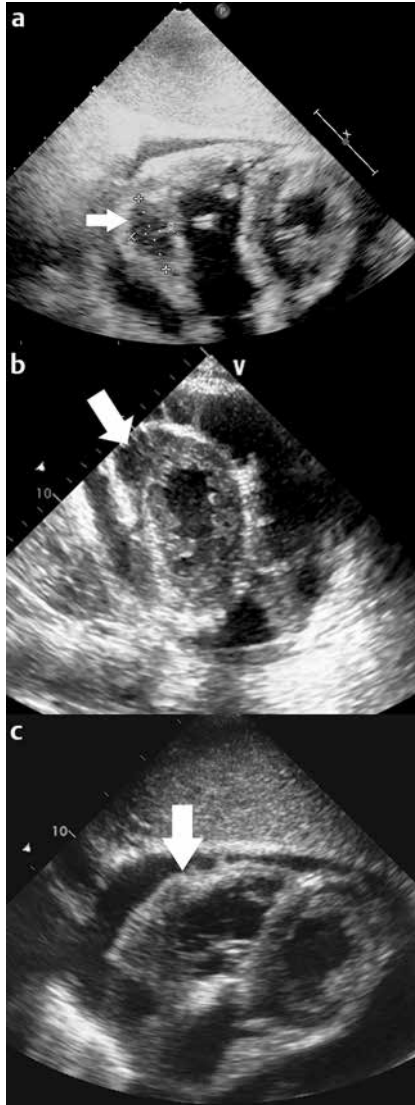


Abb. 1 55-jähriger Patient mit AML-Rezidiv mit histologisch gesicherten kardialen Chloromen. Die transthorakale Echokardiografie weist ein umschriebenes Areal inhomogen echoarmer Textur im Bereich des rechtsventrikulären Myokards auf. Zudem zeigt sich ein zirkulärer, teils organisierter Perikarderguss.

Die Schnittbildgebung mittels CT und MRT (◉ Abb. 2–5) bietet ein im Vergleich zum echokardiografischen Schallfenster uneingeschränktes Sichtfeld und den Vorteil die lokale Ausdehnung der weichteildichten Raumforderung abschätzen und eine etwaige Gefäßbeteiligung nachweisen zu können. Diesbezüglich kann eine Ummauerung von Koronarien (◉ Abb. 2b und 3a) oder großen Arterien bzw. ein Wachstum in das pulmonale Venensystem (◉ Abb. 5b) oder die Venae cavae beobachtet werden. Dementsprechend können auch Anteile des Bronchialbaums involviert sein. Gegebenenfalls kann das

Ausmaß einer vaskulären Kollateralisierung eingeschätzt werden. Aufgrund des langsamen Tumorwachstums ist darüber hinaus auch eine mediastinale oder perikardiale Beteiligung möglich (◉ Abb. 3b) [Mawad R et al. Leuk Lymphoma 2012; 53: 2511–2514; Mignano JE et al. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31: 977–979].

Die moderne Perfusions-CT bietet mit ihrer kurzen Messzeit (ca. 40s) und Algorithmen zur Bewegungskorrektur auch ohne EKG-Triggerung die Möglichkeit zur Quantifizierung der Gewebepfusion. Kardiale Chlorome stellen sich in der Perfusions-CT gegenüber dem besonders stark perfundierten Myokard als umschriebene relativ minderperfundierte Areale dar (◉ Abb. 4 und 5). Einen zusätzlichen Nutzen weist die Methode bei der Differenzierung zwischen kardialen Tumoren und intrakavitären Thromben auf [Schulze M et al. Acta Radiol 2013; 54: 895–903].

Als Goldstandard zur Charakterisierung kardialer Tumoren gilt jedoch – aufgrund ihres guten Weichteilkontrasts – die Kardio-MRT. In der Literatur wird das Signalverhalten von Chloromen in der MRT als iso- bis hypointens in T1-gewichteten Sequenzen und iso- bis leicht hyperintens in T2-gewichteter Darstellung beschrieben. Zudem weisen sie oft aufgrund der hohen Zelldichte und der großen Zellkerne eine Diffusionsrestriktion auf [Anders M et al. Fortschr Röntgenstr 2000; 172: 282–286; Chaudhry AA et al. J Comput Assist Tomogr 2016; 40: 61–66]. In dem in ◉ Abb. 2b–d dargestellten Fall zeigen die Raumforderungen ein abweichendes Signalverhalten. Bezüglich des Kontrastmittelverhaltens ist die Raumforderung bei allgemein nur mäßiger Kontrastmittelaufnahme schwer von anderen tumorösen Prozessen zu differenzieren. Der Hauptnachteil der kardialen MRT liegt in der langen Messzeit und der schwer kontrollierbaren Herzfrequenz die z.T. für erhebliche Artefakte sorgt. Die meisten Patienten mit Herzchloromen fallen klinisch durch Herzrhythmusstörungen auf. Chlorome zeigen im FDG-PET eine gesteigerte Traceraufnahme [Mawad R et al. Leuk Lymphoma 2012; 53: 2511–2514; Makis W et al. Clin Nucl Med 2010; 35: 706–709]. Die PET/CT ist insbesondere wichtig, um festzustellen, ob es sich um einen isolierten Tumor handelt oder primär ok-

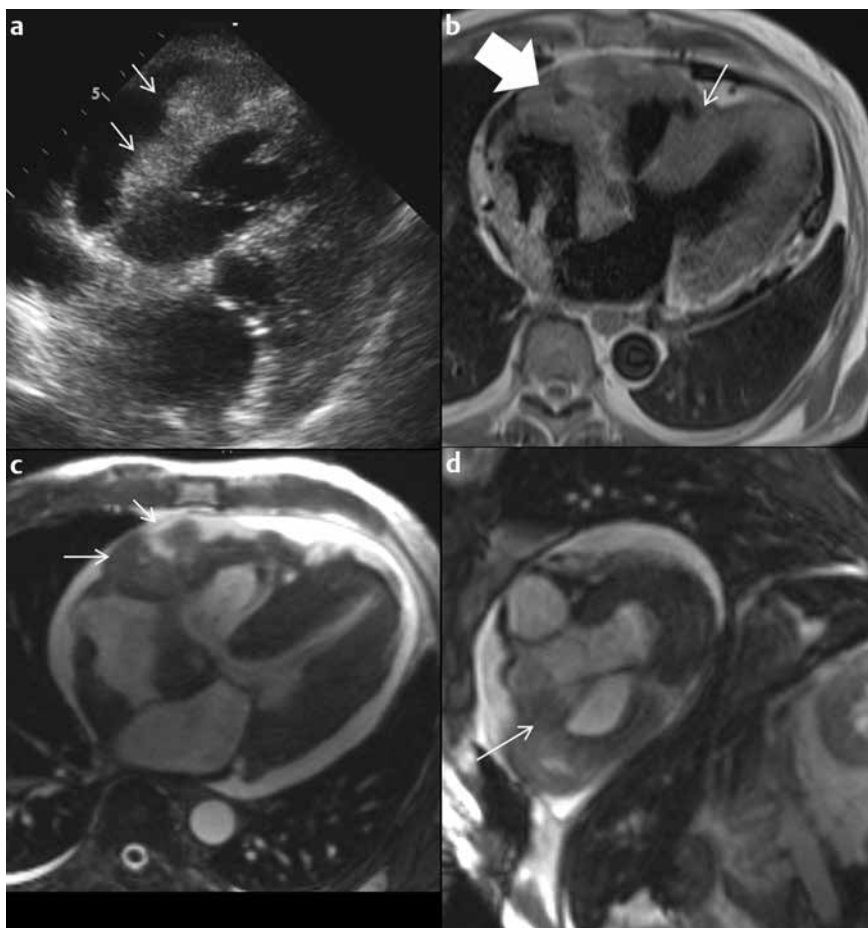


Abb. 2 Dieser 69-jährige Patient mit AML-Frührezidiv nach allogener Stammzelltransplantation zeigt echokardiografisch (a) myokardiale Verdickungen (Pfeile) im rechten Vorhofs mit auffälliger Echotextur. Der zirkuläre Perikarderguss ist auch MR-tomografisch (b-d) nachweisbar. In der axialen HASTE-Sequenz stellt sich der epikardiale Tumor (b, dicker Pfeil) an der rechten Ventrikelwand mit Infiltration des Myokards und Umarmung der rechten Koronararterie dar. Zudem ist eine Manifestation des histologisch gesicherten Chloroms (b, dünner Pfeil) im Sulcus interventricularis anterior zu erahnen. In den CINE-SSFP-Sequenzen (c, d) stellen sich nahezu myokardisointense Raumforderungen (Pfeile) ventral der rechtsseitigen Herzräume (c) und unterhalb des linksventrikulären Ausflusstrakts dar (d).

kulte Manifestationen in weiteren Organen vorliegen [Cunningham I et al. Am J Hematol. 2016; 91: 379–384].

Differenzialdiagnosen

Im Rahmen der initialen Bildgebung, etwa der Echokardiografie, sind differenzialdiagnostisch bei den sonst stärksten immunokompromitierten Patienten auch inflammatorische bzw. infektiöse Prozesse in Betracht zu ziehen [Mawad R et al. Leuk Lymphoma 2012; 53: 2511–2514]. In der MRT lässt die intrakardiale Raumforderung mit ihrer multilobulierten Binnenstruktur auch an ein Lymphom oder ein primäres kardiales Sarkom denken. Eine Differenzierung von anderen kardialen Tumoren, insbesondere Sarkomentitäten, ist auf alleiniger Grundlage der teils un-

spezifischen Bildbefunde kaum möglich [Kim JG et al. QJM 2014; 107: 381–382]. Unter Kenntnis einer myeloproliferativen Grunderkrankung, insbesondere jedoch bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und nach Ausschöpfung der oben genannten Modalitäten sind die Befunde zwar suggestiv für ein Herzchlorom, jedoch bedarf es zur Sicherung der insgesamt seltenen Diagnose einer histologischen Untersuchung. Die Biopsie kann etwa echokardiografisch gesteuert erfolgen [Kozelj M et al. Int J Hematol 2008; 88: 101–103].

Zusammenfassung

Kardiale Chlorome stellen eine seltene extramedulläre Manifestation myeloproliferativer und -dysplastischer Erkrank-

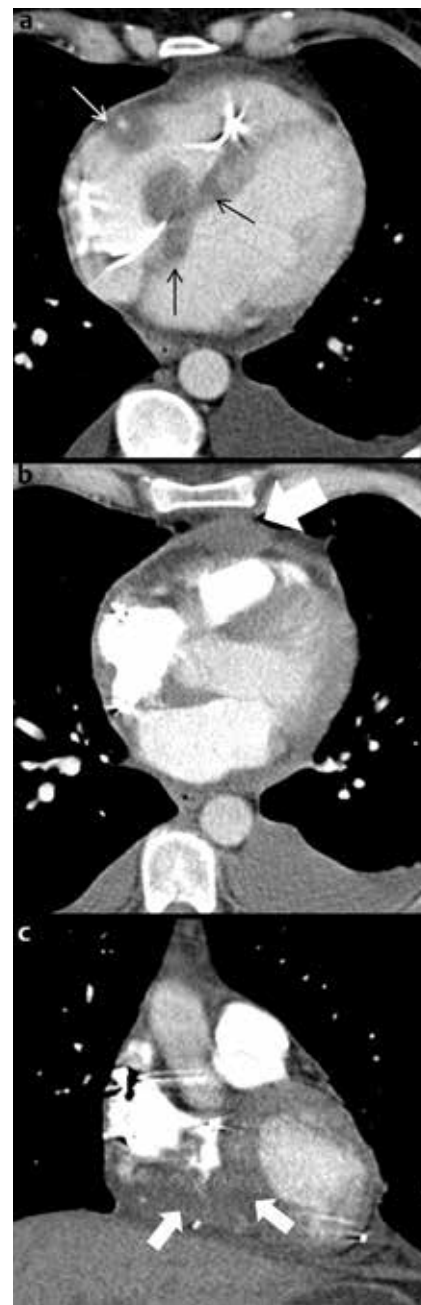


Abb. 3 Die kontrastmittelangehobene CT eines 41-jährigen Patienten mit CML-Rezidiv nach fremdallogener Stammzelltransplantation zeigt in axialer Schichtführung hypodense intrakavitäre Raumforderungen des rechten Vorhofs und des Septum interatriale (a, Pfeile) angrenzend an die Trikuspidalklappe und eine Beteiligung des Sinus coronarius (weißer Pfeil) mit Umarmung der rechten Koronararterie. Auch im Bereich der rechten Ventrikelwand und des ventralen parietalen Perikardblattes (b, Pfeil) ist eine Chlorommanifestation abgrenzbar. Der Befall ist auch in koronarer Rekonstruktion (c) nachvollziehbar. Zudem kann hier eine Infiltration des ventrobasisalen Perikards vermutet werden.

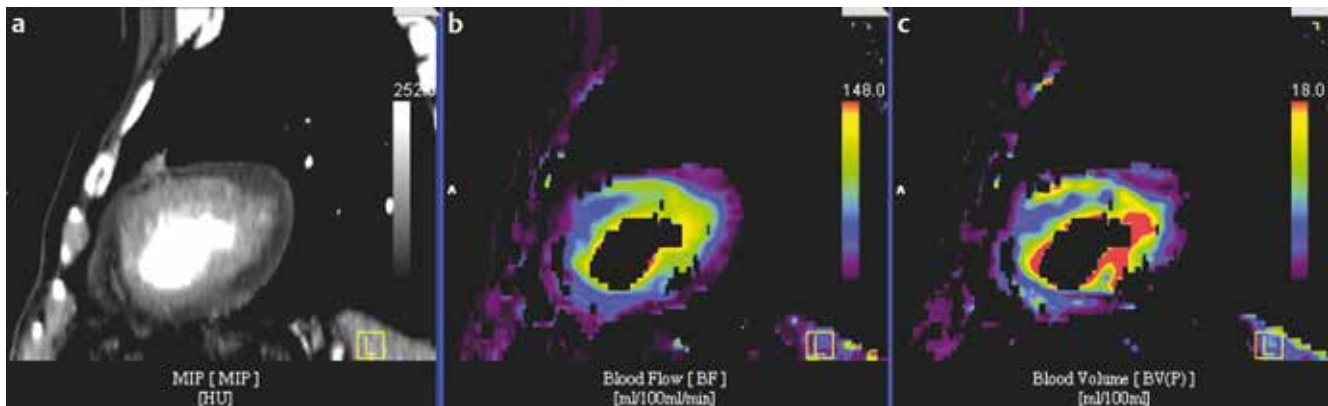


Abb. 4 Patient mit histologisch gesicherten Herzchloromen. In der Perfusions-CT (**b-c**) ist in den Parameterfarbkarten (**c**: Blutfluss; **d**: Blutvolumen) eine Perfusion der betreffenden Areale nachweisbar, es erscheinen jedoch deutlich die relativ minderperfundierten Areale des rechten Vorhofs und Ventrikels, sodass hier von einem Tumorbefall ausgegangen werden kann. Unter alleiniger Berücksichtigung der MIP-Darstellung (**a**) sind diese Areale bei linksventrikulärer Hypertrophie nicht eindeutig zu identifizieren.

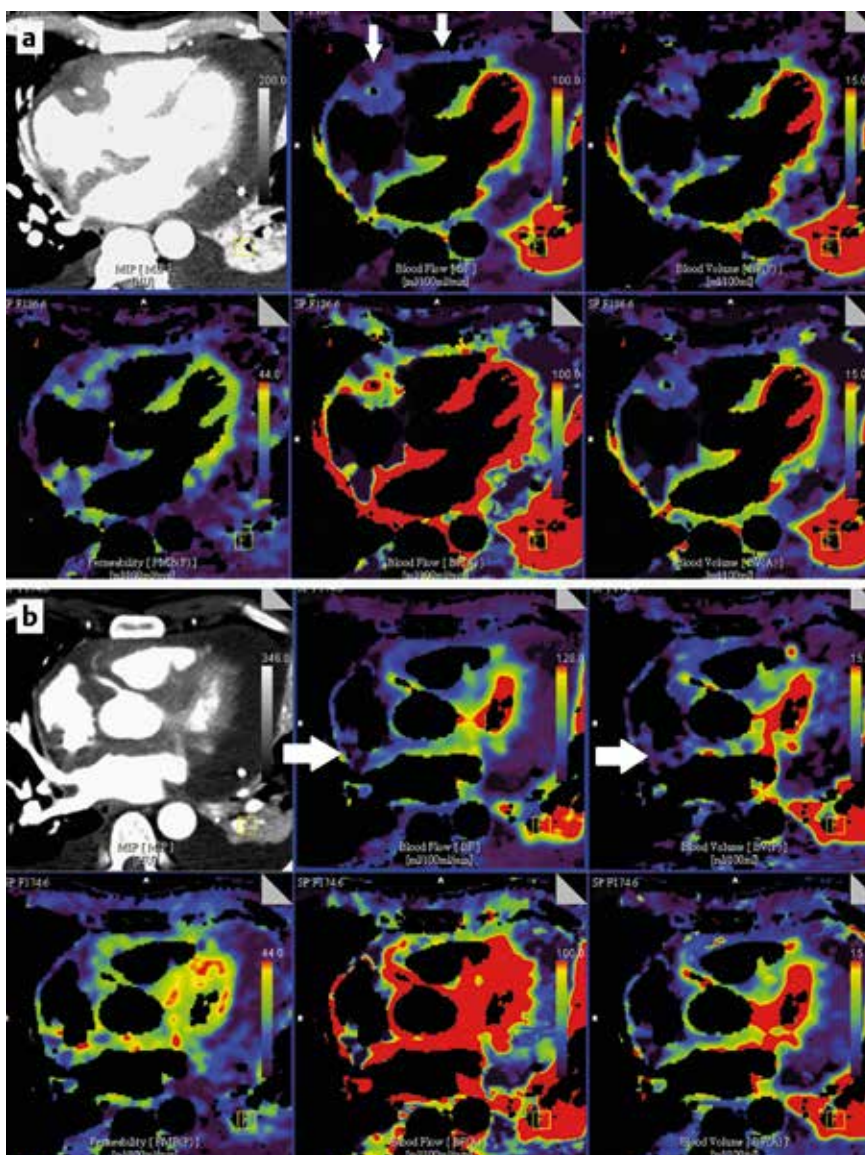


Abb. 5 Bei dem gleichen Patienten wie in **Abb. 1** offenbart die Perfusions-CT die relativ minderperfundierten Chlorominfiltrate des Myokards im Bereich der rechten Ventrikelvorderwand, sowie des rechten Atriums (**a**, Pfeile). Hypoperfundierte Bezirke finden sich auch an der rechten Vorhoffinterwand – wobei auch das Septum interatriale betroffen erscheint (**a**) – und angrenzend an die Pulmonalvenen (**b**, Pfeile). Der exzellente Kontrast zwischen Chlorom und Myokard stellt die Stärke dieses Verfahrens in der Detektion einer Herzinfiltration dar.

kungen dar. Die Diagnose ist aufgrund einer unspezifischen und möglicherweise durch die Grunderkrankung überlagerten Klinik erschwert. Daher nimmt eine adäquate Bildgebung auf Grundlage multimodaler Ansätze eine wichtige Stellung ein. Im Rahmen der Basisdiagnostik stellen sich Herzchlorome echokardiografisch amorph und hypoechogen und im CT mit weichteiläquivalenten Dichtewerten dar. Die Perfusions-CT vermag das Ausmaß einer myokardialen Infiltration durch Chlorome in Form relativ minderperfundierter Areale zu erfassen. Aufgrund der Schnelligkeit und Zuverlässigkeit dieser Methode fordert sie mittlerweile den bisherigen Goldstandard der kardialen Tumor bildgebung, die Kardio-MRT heraus. Letztendlich bedarf es zur Sicherung der insgesamt seltenen Diagnose einer histologischen Untersuchung. Differenzialdiagnostisch sind inflammatorische (Myokarditiden) wie infektiöse (z.B. mykotische) Prozesse, aber auch Lymphome in Betracht zu ziehen. Abhängig von der lokalen Ausdehnung und einer möglichen Gefäßbeteiligung ist bei insgesamt schlechter Prognose die zügige Einleitung eines individuellen Therapie-regimes aus Chemotherapie und Bestrahlung relevant.

M. Esser, D. Dörfel, I. Müller, M. Horger;
Tübingen