

*Kasuistik / Casuistic*

## **Tödliche Lungenblutung bei komplexer pulmonaler Angiodysplasie in einem Fall von Mongolismus**

**S. Ogbuihi and P. Zink**

Gerichtlich-medizinisches Institut der Universität Bern, Bühlstrasse 20, CH-3012 Bern, Schweiz

### **Fatal Haemorrhage from Dysplastic Pulmonary Blood Vessels in a Case of Down Syndrome**

**Summary.** A case of sudden and unexpected death of a boy with Down-Syndrome is reported. Death was due to acute excessive haemorrhage from the lungs. There were no cardiac anomalies. Histology revealed in addition to mediahyperplasia, intimaproliferation and occlusions, multiple foci of anomalous ectatic blood vessels predominantly in the lungs, some of which ruptured and bled into adjacent airways. Evidence of previous less severe bleeding episodes was present. Further investigation showed a familial occurrence of the blood vessel anomaly.

**Key words:** Down-Syndrome – Pulmonary blood vessel anomalies, Down-Syndrome – sudden unexpected death, haemorrhage from dysplastic pulmonary blood vessels

**Zusammenfassung.** Es wird über den plötzlichen und unerwarteten Tod eines mongoloiden Knaben berichtet. Die Todesursache war Verblutung aus der Lunge. Die Histologie zeigte an den kleineren Gefäßen von Lunge, Niere, Leber und Gehirn multifokale Mediahyperplasie, Intimaproliferation, Obliterationen und multiple Angiektasien. In den Lungen fanden sich zusätzliche frische Rupturen von angiektatischen Gefäßen mit Einbruch der Blutungen in benachbarte Luftwege, außerdem Residuen älterer Blutungen. Nachforschungen ergaben eine autopsich gesicherte familiäre Häufung von Gefäßmißbildungen.

**Schlüsselwörter:** Down-Syndrom – Mongolismus – Lungengefäßmißbildungen bei Mongolismus – plötzlicher unerwarteter Tod, Verbluten aus der Lunge bei Mongolismus

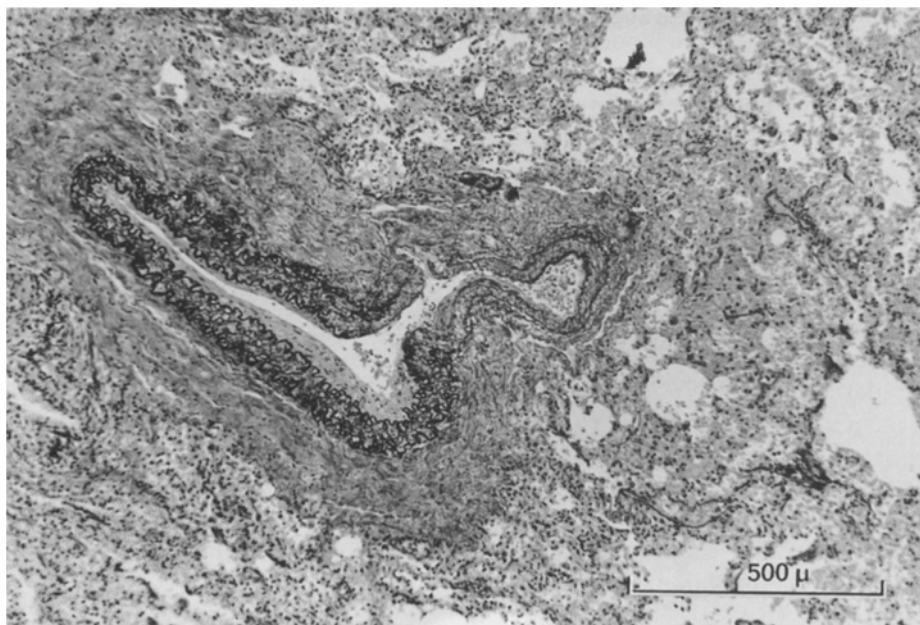
Das Down-Syndrom tritt relativ häufig in Kombination mit einer Reihe von Mißbildungen und Anomalien auf. An erster Stelle stehen die Herzmißbildungen. Erhöhte Infektanfälligkeit sowie überhöhtes Leukämierisiko stellen weitere dispositionelle Anomalien mit ungünstiger Prognose dar. Der Tod kann bei mongoloiden Individuen plötzlich und unerwartet eintreten – ein Anlaß zur rechtsmedizinischen Klärung der Todesursache. Dies gilt in besonders hohem Maße für Fälle, bei denen die finalen Ereignisse mit den bekannten bzw. vermuteten Organveränderungen nicht ohne weiteres in Einklang zu bringen sind.

Unter diesem Aspekt und wegen der ungewöhnlichen Befundkonstellation wird im folgenden über einen Fall von Mongolismus berichtet, bei dem der Tod plötzlich und unerwartet unter den Zeichen einer massiven Hämatemesis eintrat.

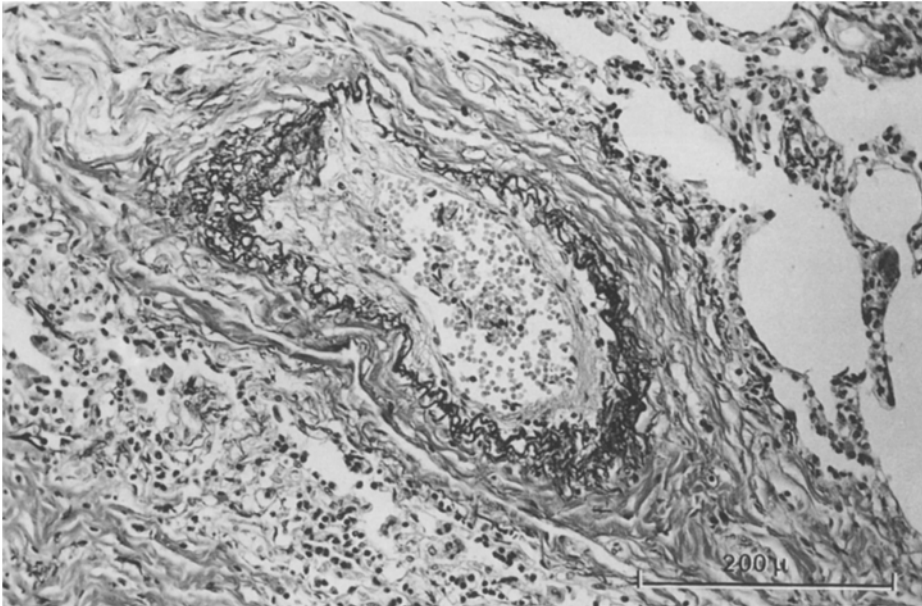
### Kasuistik

Bei einem 12 Jahre alt gewordenen mongoloiden Knaben war während eines Spazierganges massive Hämatemesis aufgetreten, worauf der Knabe innerhalb kurzer Zeit zusammenbrach. Die kurz darauf vom herbeigerufenen Notarzt ergriffenen Reanimationsmaßnahmen (Herzmassage und künstliche Beatmung während einer Zeit von etwa 50 min) blieben erfolglos.

18 Tage zuvor war der Knabe wegen leichter Hämatemesis unklarer Genese zur klinischen Untersuchung gewesen; gastroduodenoskopisch o.B., Magen-



**Abb. 1.** Pulmonales Blutgefäß mit unregelmäßiger Wandstruktur, abwechselnd arterienähnlich (*links*) und venenähnlich (*rechts*). Abruptes Ende der stark geschlängelten elastischen Elemente am Übergang. (Elastica-van-Gieson)



**Abb. 2.** Unregelmäßig strukturiertes Pulmonalgefäß mit Aufsplitterung und zarter Fibrose der glatten Muskulatur der Media. Intraluminale Bindegewebsproliferation and endothelial ausgekleidete Hohlräume. (Elastica-van-Gieson)

Darm-Passage und Gerinnungsstatus normal; eine Ursache für diese überlebte Hämatemesis wurde damals nicht gefunden.

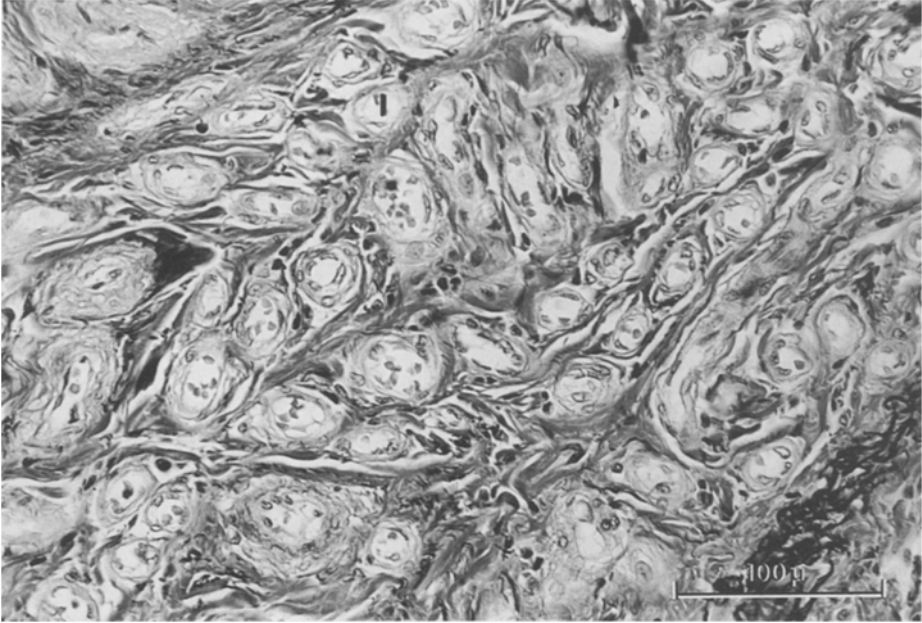
#### *Wesentliche Sektionsbefunde*

Äußerlich etwas kleinwüchsig (128 cm), auffällig schlaffer Bauch und schlanke obere und untere Extremitäten. Nach lateral ansteigender Augenlidachsenverlauf, gering ausgeprägter medialer Epicantus, plumpe Nase. Makroglossie. Kurzer breiter Hals. Angedeutete Vierfingerfurche. Kleine Hoden.

Ca. 750 ml z. T. locker geronnenes nicht hämatiniertes Blut in Magen und Duodenum. Blutige Benetzung der Oesophagusschleimhaut. Blut in Kehlkopfeingang, Trachea und Bronchialbaum, stellenweise mit vollständig obturierenden lockeren Koagula. Disseminierte, grobfleckige, frische umschriebene Blutungen und Bluteinatmungsherde (?) im Lungenparenchym, z. T. palpatorisch etwas induriert. Hochgradige Anämie der inneren Organe. Keine Schleimhautläsionen in Oesophagus, Magen und Duodenum. Keine Brüche oder Kontusionen am Brustkorb. Keine Mißbildungen an Herz und großen Gefäßstämmen.

#### *Histologische Befunde*

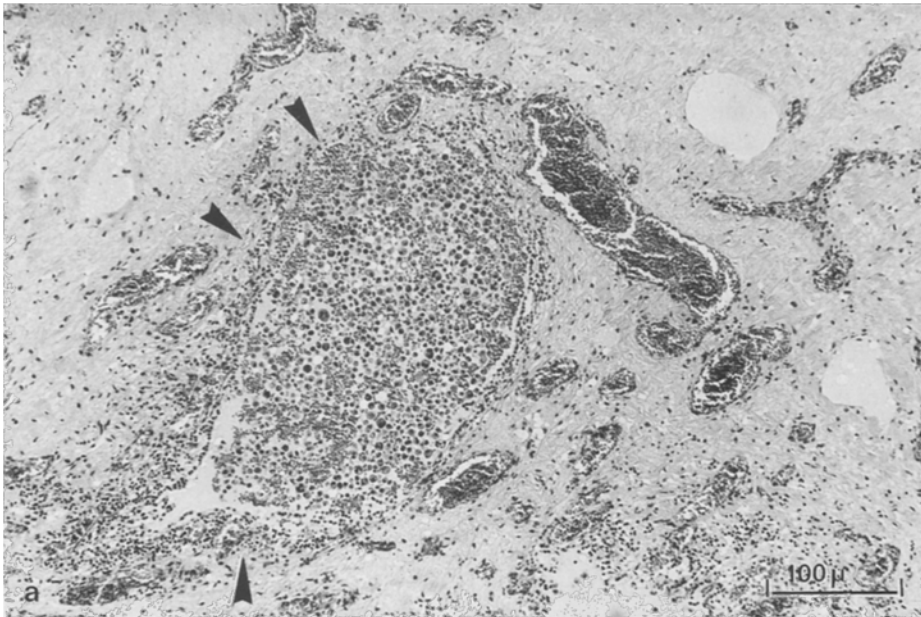
Die Lungen zeigen neben frischen Blutungen in Interstitium, terminalen Bronchiolen und Alveolen auch eine kräftige Hämosiderose als Zeichen älterer Blutungen. Innerhalb und in der unmittelbaren Umgebung der Blutungen finden



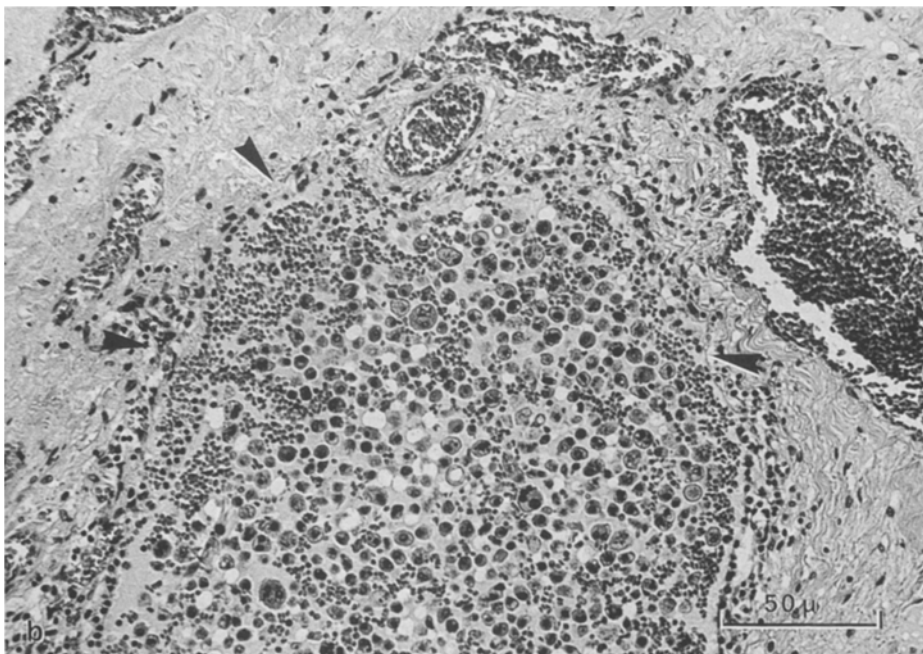
**Abb. 3.** Konglomerate von kleinkalibrigen, unregelmäßigen Blutgefäßen in der Lunge mit engen Lichtungen und dicken Wänden (hyperplastische glatte Muskelfasern). Septenartiges, zartes Bindegewebe ohne zelluläre Infiltrate zwischen den Gefäßen. (H.-E.)



**Abb. 4.** Gruppierung erweiterter, dünnwandiger Blutgefäße in der verbreiterten Submucosa eines Bronchiolus. (H.-E.)



**Abb. 5a.** Gruppierung erweiterter, blutgefüllter, dünnwandiger Gefäße um einen ektatisch umgewandelten peripheren Luftwegsast mit perlschnurartig angeordneten kuboiden Zellen (*Pfeil*) ausgekleidet und mit Makrophagen, Zellschutt und Erythrozyten gefüllt. (H.-E.)



Ausschnitte aus Abb. 5a: Kontinuitätsunterbrechung der perlschnurartig angeordneten Zellen des Luftwegs im Bereich von Erythrozytenansammlungen, die aus Kapillaren ins Luftwegslumen eingebrochen sind (*Pfeil*). (H.-E.)

sich stellenweise unregelmäßig fibrosierte Bezirke, in die mehrere stark deformierte und dicht aneinandergelagerte Blutgefäße eingebettet sind. Diese Gefäße haben eine unregelmäßige Wandarchitektur, unregelmäßige Dicke der Intima und Media, z. T. mit deutlicher Hypertrophie, sowie unterschiedlichen Gehalten an elastischen Fasern und glatter Muskulatur; sie zeigen abwechselnd venenähnliche und arterienähnliche Wandstruktur (Abb. 1).

Luminal weisen viele der Gefäße zartes Bindegewebe mit endothelial ausgekleideten Hohlräumen auf, wie bei organisierten und rekanalisierten Thromben (Abb. 2).

Es finden sich stellenweise im Interstitium Konglomerate von kleinkalibrigen unregelmäßigen Blutgefäßen mit engen Lichtungen und auffällig dicken Wänden. Zwischen den Gefäßen ziehen vorwiegend zarte septenartige Bindegewebszüge ohne zelluläre Infiltrate (Abb. 3).

Gruppen stark erweiterter dünnwandiger Blutgefäße von teleangiektatischem Charakter finden sich in der Schleimhaut einiger Bronchien (Abb. 4), sowie auch im fibrosierten Bindegewebe in der unmittelbaren Nachbarschaft der Luftwege.

Diese Gefäße zeigen frische Rupturstellen und kommunizieren so mit den benachbarten Luftwegen – erkennbar an der Kontinuitätsunterbrechung der kuboiden Zellen (wahrscheinlich proliferierte P II) und dem reichlichen Austritt von Erythrozyten per rhexis (Abb. 5).

In Myokard, Duodenum, Leber und Nieren finden sich in weit geringerer Häufigkeit und Ausprägung ähnliche Gefäßformationen, jedoch ohne frische oder ältere Blutungen.

### *Zur Familienanamnese*

In Zusammenhang mit einer Familientragödie (erweiterter Suizid) einige Jahre zuvor wurden die anderen Mitglieder der Familie im hiesigen Institut autoptisch untersucht. Mutter, Bruder und Schwester verstarben infolge Polytrauma, der Vater infolge einer Intoxikation.

Obwohl sie zu Lebzeiten ohne Symptome waren, fanden sich histologisch – in geringer Zahl und Ausprägung – ähnliche teils teleangiektatische und teils angiodysplastische Veränderungen bei Vater, Bruder und Schwester vorwiegend in den Lungen und Nieren. Bei der Mutter wurden keine derartigen Veränderungen festgestellt.

### **Diskussion**

Die Besonderheit des beschriebenen plötzlichen Todesfalles ist das Zusammenreffen von Mongolismus und Gefäßmißbildungen.

Durch die Chromosomendiagnostik sind verschiedene Formen der Chromosomenaberration beim Mongolismus bekannt. Unabhängig von der Art der Aberration treten in etwa 40% der Fälle congenitale cardio-vaskuläre Defekte auf (Rowe und Uchida 1961; Spicer 1984). Bei ca. 30% der Fälle mit Herzmißbildungen handelt es sich um multiple Mißbildungen (Park et al. 1977). Die hohe

Morbidität und Mortalität ist meistens auf protrahierte biventrikuläre Herzinsuffizienz, Pulmonalhochdruck und Verschlüsse der Pulmonalgefäße zurückzuführen (Greenwood und Nadas 1976; Masaki et al. 1981; Park et al. 1977; Rowe und Uchida 1961; Spicer 1984; Yamaki et al. 1983).

Anhaltspunkte für derartige typischerweise mit Mongoloismus assoziierte Herzmißbildungen und deren Folgeveränderungen hat unser Fall nicht geboten. Stattdessen fanden sich multiloculäre, teils fragile, teleangiektatische und teils angiodysplastische Veränderungen in einigen inneren Organen mit Schwerpunkt in den Lungen. Aus den teleangiektatischen Blutgefäßen hat es multifocal massiv in die Bronchioli eingeblutet. Als Ursache der Gefäßrupturen dürfte die vom Notarzt durchgeführte erfolglose Reanimation nicht in Frage kommen. Das ausgehustete Blut wurde z. T. verschluckt, erbrochen und wieder aspiriert. Die inneren Organe waren hochgradig anämisch. Die Todesursache war eine akute Verblutung aus den Lungen. Zusätzlich kann eine Verlegung von Atemwegen mit Blut den Tod beschleunigt haben.

Es erhebt sich nun die Frage, ob derartige Veränderungen, wie sie unser Fall aufwies, in Verbindung mit dem Down-Syndrom aufzutreten pflegen. In der Literatur wurde über verschieden ausgeprägte, z. T. occlusive Lungengefäßanomalie beim Down-Syndrom mit und ohne Hermißbildungen berichtet (Chi und Krovetz 1975; Wilson et al. 1979; Cooney und Thurlbeck 1982; Frescura et al. 1987), so über glomusartige, aneurysmatoide, stenosierend-muralhyperplastische und sogar hypoplastische Gefäßveränderungen. Glomusartige, obstruktive und muralhyperplastische Veränderungen wurden auch bei der Familie und in besonders starkem Maße bei dem mongoloiden Knaben gesehen. Andererseits fanden sich in der Familie teleangiektatische Gefäßveränderungen, die in Zusammenhang mit Down-Syndrom noch nicht beschrieben wurden.

Es ist nun zu prüfen, in welchen Formenkreis die in unserem Fall beobachteten Gefäßmißbildungen eingeordnet werden können. Das histologische Bild bei dem mongoloiden Kind zeigt eine Fehlbildung der mittleren und kleinen Arterien mit irregulärem Verhältnis zwischen elastischen Elementen, glatter Muskulatur und Bindegewebe. Derartige Fehlbildungen wurden erstmals als fibromuskuläre Dysplasie beschrieben (McCormack et al. 1958) und zwischenzeitlich gut dokumentiert (Hunt 1962; Wylie et al. 1962; Siderys und Schuhmacher 1963; Palubinskas und Ripley 1964; Hill und Antonisus 1965; Guthrie und Lean 1972; Rushton 1980; Mettinger und Ericson 1982; Lie und Berg 1987). Diese Anomalie geht mit Stenosierungen, dissezierenden Aneurysmen und, ähnlich wie im vorliegenden Fall, auch mit Blutungen einher. Es besteht eine familiäre Häufung im Sinne einer autosomal dominanten Vererbung (Rushton 1980; Mettinger 1982). Im Gegensatz zum vorliegenden Fall findet sich allerdings keine Beteiligung dünnwandiger Blutgefäße. Auch die Lokalisation der Befunde paßt nicht zur fibromuskulären Dysplasie, bei welcher die AA. renales mit 60% betroffen sind, die extracranialen Carotiden und Aa. vertebrales mit 34%, Aa. iliacae, u. mesenteriales mit ca. 2,5% und ganz vereinzelt die Koronararterien (Lie und Berg 1987). Eine Beteiligung der Lungengefäße ist nicht beschrieben, so daß eine Einordnung unseres Falles in die fibromuskulären Dysplasien wohl kaum möglich ist.

Dagegen passen die bei dem mongoloiden Kind festgestellten Gruppierungen von dicht aneinander gelagerten, meist dünnwandigen (kapillären), unterschiedlich stark erweiterten Blutgefäßen sowie die älteren und frischen Blutungen zu dem Formenkreis der Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica (Osler). Diese Erkrankung wird autosomal dominant vererbt. Entsprechend ist in unserem Fall das Auftreten dieser Gefäßveränderungen bei Vater und allen drei Kindern der Familie, mit besonders starker Ausprägung bei dem mongoloiden Sohn gesichert. Zwar fehlt die kutane Manifestation, auch sind die „Diagnostischen Minimalkriterien“ für den Morbus Osler nach Leiber und Olbrich (1981) nicht sicher erfüllt, jedoch sprechen die submucöse Lokalisation der teleangiektatischen Veränderungen, besonders in der Bronchialschleimhaut für eine Zugehörigkeit zum Kreis der heredofamiliären Angiomasen (vom Typ Morbus Osler). Dieses Leiden ist nämlich durch eine stark variable Expressivität gekennzeichnet und weist bisweilen eine vorwiegend pulmonale Manifestation auf. Von M. Osler betroffene Individuen können zeitlebens symptomlos bleiben – wie Vater und Geschwister –, andererseits wird wegen unbeherrschbarer Blutung eine Mortalität um 4% angegeben (Magalini und Scrascia 1981).

Insgesamt liegt somit entweder eine zufällige Koinzidenz von Down-Syndrom und einer hereditären Gefäßmißbildung (z. B. M. Osler) vor oder eine bisher nicht beschriebene Komplikation des Mongolismus. Eine Zuordnung unseres Falles zu einer dieser beiden Möglichkeiten dürfte problematisch sein. Welcher Art auch immer der Zusammenhang zwischen den Gefäßveränderungen und dem Down-Syndrom ist, fest steht, daß die tödliche Verblutung des mongoloiden Kindes von den veränderten Lungengefäßen spontan ausging und daß es sich somit um einen Tod aus natürlicher Ursache gehandelt hat.

## Literatur

- Chi TL, Krovetz J (1975) The pulmonary vascular bed in children with Down Syndrome. *J Pediatr* 86: 533–538
- Conney TP, Thurlbeck WM (1982) Pulmonary hyperplasia in Down Syndrome. *N Engl J Med* 307: 1170–1173
- Frescura C, Thiene G, Franceschini E, Talenti E, Mazucco A (1987) Pulmonary vascular disease in infants with complete atrioventricular septal defect. *Int J Cardiol* Vol 15, 1: 91–100
- Greenwood RD, Nadas AS (1976) The clinical course of cardiac disease in Down Syndrome. *Pediatrics* 58: 893–897
- Guthrie W, McLean H (1972) Dissecting aneurysms of arteries other than the aorta. *J Pathol* 108: 219
- Haworth SG (1987) Understanding pulmonary vascular disease in young children. *Int J Cardiol* 15: 101–103
- Hill LD, Antonius JJ (1965) Arterial dysplasia: An important surgical lesion. *Arch Surg* 90: 585–595
- Hunt JC (1962) Idiopathic fibrous and fibromuscular stenoses of renal arteries associated with hypertension. *Proc Mayo Clin* 37: 181–216
- Leiber B, Olbrich G (1981) Die klinischen Syndrome Band I, 6. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore
- Lie JT, Berg KK (1987) Isolated fibromuscular dysplasia of the coronary arteries with spontaneous dissection and myocardial infarction. *Hum Pathol* 18: 654–656



- Magalini S, Scrascia E (1981) Dictionary of medical syndromes. 2nd edn. J.B. Lippincott Company, Philadelphia Toronto
- Masaki M, Higurashi M, Iijima K (1981) Mortality and survival for Down Syndrome in Japan. *Am J Hum Genet* 33:629–639
- McCormack LJ, Hazard JB, Poutasse EF (1958) Obstructive lesions of renal artery associated with remediable hypertension. *Am J Pathol* 34:582
- Mettinger KL, Ericson K (1982) Fibromuscular dysplasia and the brain: observations on angiographic, clinical and genetic characteristics. *Stroke* 13:46–52
- Mettinger KL (1982) Fibromuscular dysplasia and the brain: current concepts of the disease. *Stroke* 13:53–58
- Palubinskas AJ, Ripley HR (1964): Fibromuscular hyperplasia in extrarenal arteries radiology 82:451–455
- Park SC, Mathews RA, Zuberbuhler JR (1977): Down Syndrome with congenital heart malformation. *Am J Dis Child* 131:29–33
- Rabinovitch M, Haworth SG, Vance Z (1980) Early pulmonary vascular changes in congenital heart disease studied on biopsy tissue. *Human Pathol* 11:499–509
- Rowe RD, Uchida IA (1961) Cardiac malformation in mongolism: A prospective study of 184 mongoloid children. *Am J Med* 31:726–735
- Rushton AR (1980): The genetics of fibromuscular dysplasia. *Arch Int Med* 140:233–236
- Siderys H, Schumacher HB (1963) Aneurysm of renal artery. *Am J Surg* 105:269–272
- Spicer RL (1984) Cardiovascular disease in Down Syndrome. *Pediatr Clin North Am* Vol 31 (6):1331–1343
- Wilson SK, Hutchins GM, Neill CA (1979) Hypertensive pulmonary vascular disease in Down Syndrome. *J Pediatr* 95–733
- Wylie EJ, Perloff D, Wellington JS (1962) Fibromuscular hyperplasia of renal arteries *Ann Surg* 146:592–607
- Yamaki S, Horiuchi T, Sekino Y (1983) Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in simple cardiac anomalies with the Down Syndrome. *Am J Cardiol* 51 (9):1502–1506

Eingegangen am 15. Februar 1988