

Rezidivierende Hämoptysen und periphere Nervus-peronaeus-Parese

Jana Geiss^a, Esther Mueller-Garamvölgyi^b, Albrecht Breitenbücher^c

^a Pneumologische Abteilung, Spital Bern-Tiefenau


^b Pathologisches Institut, Universität Bern

^c Medizinische Universitätsklinik Bruderholz

Fallbeschreibung

Der 75jährige Nichtraucher litt seit fünf Monaten an Husten und rezidivierenden Hämoptysen und nahm ungewollt zehn Kilogramm an Gewicht ab. Seit vier Wochen bestand eine Fussheberschwäche links. In der persönlichen Anamnese waren fokale epileptische Anfälle des rechten Armes vor zehn Jahren zu eruieren. In einem Schädel-MRI fand sich damals eine rundliche, Kontrastmittel aufnehmende Läsion mit perifokalem Ödem im Gyrus cinguli links. Eine anschließende stereotaktische Biopsie in Lokalanästhesie hatte nekrotisches Hirngewebe mit Einblutung und ein vorwiegend perivaskuläres Infiltrat aus überwiegend T-Lymphozyten ergeben. Weiter sind eine koronare Herzkrankheit mit Status nach Myokardinfarkt vor vierzehn und eine aortokoronare Bypass-Operation vor neun Jahren sowie ein nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II seit zwei Jahren zu erwähnen.

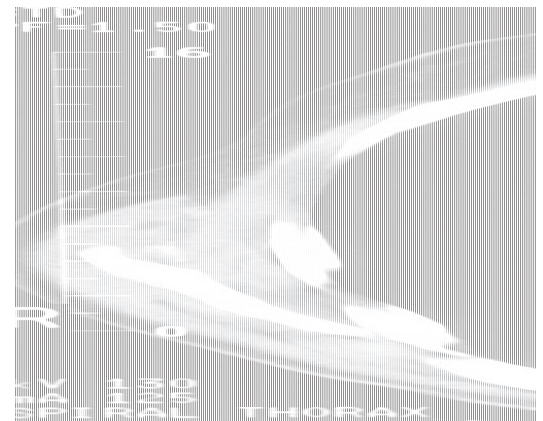
Im *Eintrittsstatus* fand sich ein kachektischer Patient (BMI = 19 kg/m²) mit einem abgeschwächten Atemgeräusch links und einer peripheren Nervus-peronaeus-Parese links. Es waren weder vergrößerte periphere Lymphknoten noch eine Hepatosplenomegalie nachweisbar.

Im *Thoraxröntgenbild* zeigte sich eine Hilusvergrößerung links, der gemäss dem *CT* eine zentrale Raumforderung mit Ummantelung des linken Hauptbronchus und seiner Lobärbronchusabgänge zu Grunde lag. Die Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster waren grenzwertig, die übrigen mediastinalen Lymphknoten nicht vergrößert (Abb. 1 .

Im *Labor* fiel eine normochrome, normozytäre Anämie (Hb 116 g/L) bei normaler Leukozytenzahl auf. Die Blutsenkungsreaktion war mit 40 mm und das CRP mit 86 mg/L erhöht. Zudem bestand eine Hypoproteinämie (Gesamtprotein 58 g/L [Norm: 63–83 g/L] mit einer Hypalbuminämie von 28 g/L [Norm: 37–53 g/L]). Die Immunglobuline lagen im Normbereich und die Auto-Antikörper waren negativ. Hingegen fiel ein erhöhtes β_2 -Mikroglobulin (5,9 mg/L [Norm: <3,0 mg/L]) auf. Der HIV-Test war negativ. Die Knochenmarkpunktion und -biopsie zeigten unspezifische reaktive Veränderungen.



A




B

Abbildung 1.

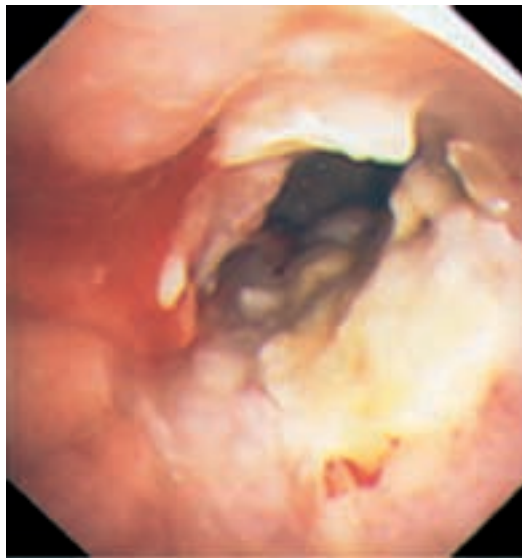
A Thoraxbild p.a.: leichte Hilusvergrößerung links.

B Thorax-CT: peribronchiale Raumforderung um den linken Hauptbronchus.

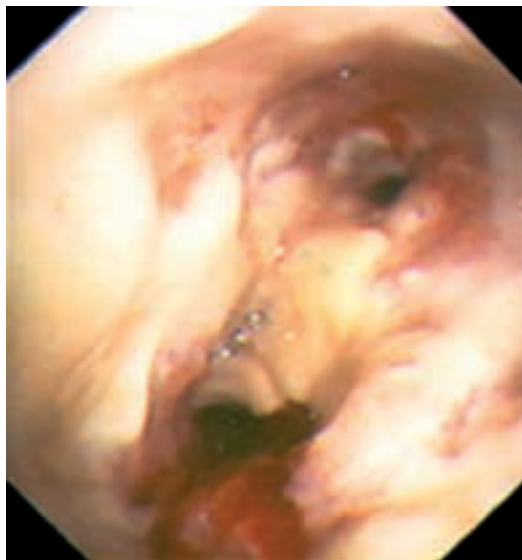
Auswärts waren bereits *zwei flexible Bronchoskopien* durchgeführt worden, welche nicht diagnostisch waren. In den relativ kleinen Biopsiestücken fanden sich jeweils Anteile von nekrotischem Gewebe und einer unspezifischen Entzündung. Der Patient wurde uns deshalb zu einer *starrten Bronchoskopie* oder einer *Thorakotomie* zugewiesen, in der grössere Gewebeproben entnommen werden sollten.

Wir entschieden uns für die *starre Bronchoskopie*, bei der man *makroskopisch* eine zirkuläre Infiltration mit Ulzerationen des linken Hauptbronchus und der Lappenabgänge sah (Abb. 2 .

Histologisch fand sich ein lymphoproliferativer Prozess mit Nekroseherden und einem auffälligen angiozentrischen bzw. angiodestruktiven Wachstum. Das polymorphzellige Infiltrat bestand aus lymphoiden Zellen und eingestreuten Blasten mit zum Teil prominenten Nukleolen. Immunhistochemisch entsprachen die lymphoi-



A




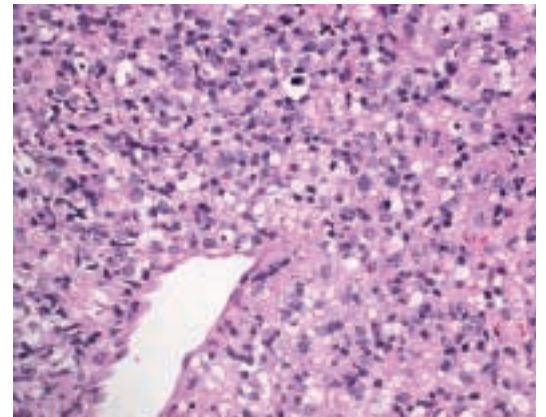
B

Abbildung 2.

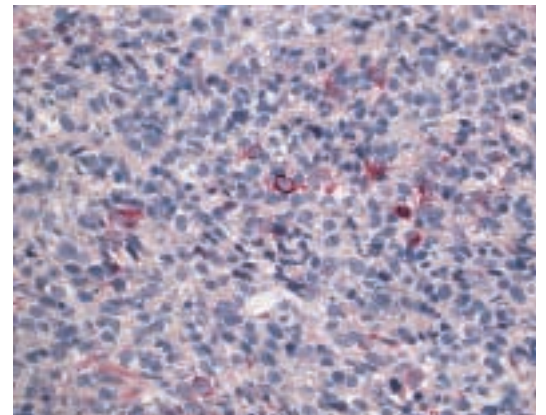
A Bronchoskopischer Blick in den linken distalen Hauptbronchus: zirkuläre Infiltration der Schleimhaut durch knotiges Gewebe mit oberflächlichen Nekrosen.

B Bronchoskopischer Blick auf die Aufzweigung in den linken Ober- und Unterlappenbronchus: die Oberlappen-Carina ist zerstört, stattdessen findet sich eine Nekrosehöhle und die abgehenden Lobärbronchien sind stenosiert.

den Zellen T-Zellen (CD3) und die Blasten B-Zellen (CD20), wobei sich zusätzlich eine Immunreaktivität für den Marker des latenten Membranproteins des Epstein-Barr-Virus (EBV-LMP) fand. Ausserdem konnte mittels In-situ-Hybridisierung EBER (Epstein-Barr-Virus «Early RNA») nachgewiesen werden (Abb. 3 ). Molekularbiologisch fand sich neben der klonalen B-Zell-Population auch eine oligoklonale T-Zell-Popu-



A



B


Abbildung 3.

A HE-Färbung: Infiltration und Destruktion (Nekrosen) eines Gefässes durch ein polymorphzelliges lymphoides Infiltrat.

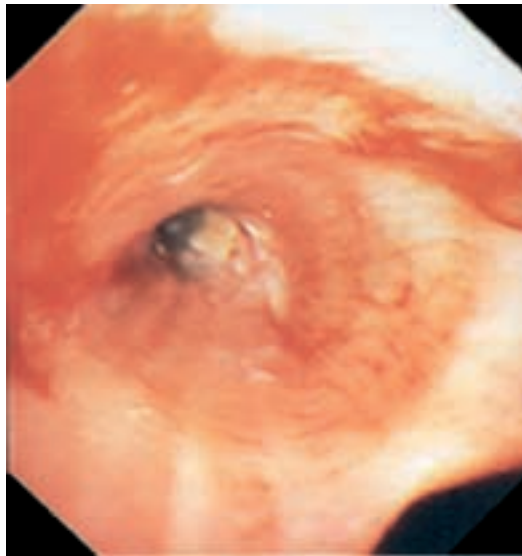
B Immunhistochemische Färbung für das latente Membranprotein des Epstein-Barr-Virus (EBV-LMP): immunreaktive B-Blasten.

lation. Aufgrund dieser Befunde wurde die Diagnose einer *lymphomatoiden Granulomatose*, einer EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung mit Befall der Lunge und des Nervensystems gestellt. Die EBV-Serologie zeigte deutlich erhöhte IgG- und EBNA-1-AK-Titer als Zeichen einer durchgemachten Infektion. Anlässlich der aktuellen Hospitalisation wiederholten wir das MRI des Schädels, das nur noch narbige Residuen, jedoch kein Rezidiv der oben erwähnten linksseitigen Läsion ergab.

Wir behandelten den Patienten mit einer Chemotherapie nach dem *CHOP-Schema* (Famorcubicin 25 mg/m² i.v., Endoxan 430 mg/m² i.v., Oncovin

1 mg i.v. und Prednison 50 mg p.o.). Bereits nach dem ersten Zyklus waren die Ulzerationen im linken Hauptbronchus regredient, jedoch entwickelte sich eine hochgradige entzündliche und narbige Stenose im distalen Hauptbronchus. Mittels ambulanter *flexibler Bronchoskopie* wurde eine Ballon-Katheter-Dilatation durchgeführt und ein selbstexpandierender *Metalstent* in den linken Hauptbronchus eingelegt (Abb. 4 ). Die Nervus-peroneus-Parese bildete sich nicht zurück.

Ein zweiter Chemotherapiezyklus konnte wegen Leukopenie nur verzögert und mit reduzierter Dosis durchgeführt werden (Famorubicin 18 mg/



A



B


Abbildung 4.

A Blick in den distalen Hauptbronchus links mit entzündlicher und narbiger Stenose nach dem ersten Chemotherapiezyklus.

B Blick in den distalen Hauptbronchus links nach Stenteinlage.

m² i.v., Endoxan 370 mg/m² i.v.). Dennoch trat eine schwere, protrahierte Panzytopenie auf und der Patient verstarb vier Monate nach Diagnosestellung an einer Sepsis.

Diskussion

Obwohl ein Bronchialkarzinom die häufigste Ursache einer pulmonalen Raumforderung darstellt, sind immer auch andere Ursachen in die Differentialdiagnose mit einzubeziehen, insbesondere bei einem Nichtraucher (Tab. 1 ).

In unserem Fall lag eine lymphomatoide Granulomatose vor, eine *EBV-assoziierte, lymphoproliferative Erkrankung, welche vorwiegend die Lunge, die Haut und das Nervensystem befallt*. Sie wurde erstmals 1972 von Liebow beschrieben, der rein morphologisch eine gewisse Ähnlichkeit zum Morbus Wegener beobachtete [1, 2]. Heute wird die lymphomatoide Granulomatose in der WHO-Klassifikation als Non-Hodgkin-Lymphom gedeutet und zu den B-Zell-Proliferationen mit unsicherer Dignität gezählt. Im Gegensatz zu den anderen angiozentrischen immunoproliferativen Läsionen, z.B. dem letalen Mittelinien-Granulom, handelt es sich nicht um eine T-/Natural-Killer-Zell-Proliferation, sondern um eine EBV-positive (50–75%) B-Zell-Proliferation mit exzessiver (polyklonaler) T-Zell-Reaktion.

Histologisch und immunhistochemisch finden sich angiozentrische und -destruktive polymorphzellige lymphoide Infiltrate. Die vaskulären Veränderungen bestehen aus einer Infiltration durch reaktive und atypische Lymphozyten und können zu Nekrosen der Gefässe führen. Neben dem inflammatorischen Hintergrund aus vorwiegend T-Lymphozyten finden sich in unterschiedlicher Anzahl beigemischte EBV-positive B-Blasten, welche Immunoblasten und gelegentlich Hodgkin-Zellen ähnlich sehen können [4–6]. Die histologische Gradierung in Grad I–III erfolgt aufgrund des Gehalts an EBV-positiven Zellen in der In-situ-Hybridisierung (EBER) [3]. Grad III entspricht morphologisch und in der Regel auch klinisch einem hochmalignen diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, WHO-Klassifikation 2001). In unserem Fall entsprachen die Befunde einem Grad II. *Molekularbiologische Untersuchungen* bezüglich Klonalität erlauben die Abgrenzung gegenüber anderen lymphoproliferativen Erkrankungen, namentlich denen der T-Zell-Reihe. Wie in unserem Fall lässt sich in den meisten Fällen eines Grad II oder III eine monoklonale B-Zell-Population nachweisen. Die bei uns zusätzlich vorhandene oligoklonale T-Zell-Population (mehrere Banden) ist ungewöhnlich, lässt sich jedoch als ausgeprägte reaktive T-Zell-Komponente interpretieren.

Die *klinische Präsentation* ist bei dieser seltenen Krankheit bisher nur in wenigen Studien erfasst

Tabelle 1. Differentialdiagnose pulmonaler Raumforderungen.

Maligne Raumforderungen	benigne Raumforderungen
Bronchuskarzinom	Infekte
Metastasen	bakterielle Lungenabszess
Mamma	Tuberkulose
HNO	Histoplasmose
Melanom	Echinokokkuszyste
Kolon	Aspergillom
Niere	Bronchiolitis obliterans mit
Sarkom	organisierender Pneumonie (BOOP)
Keimzelltumor	Morbus Wegener
Karzinoid	Churg-Strauss-Syndrom
Malignes Non-Hodgkin-Lymphom, z.B. vom Mukosa-assoziierten Typ (sogenanntes MALTOM)	Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)
Lymphomatoide Granulomatose	Sarkoideose
	Benigner Tumor
	Hamartom
	Lipom
	Fibrom
	Vaskuläre Pathologien
	AV-Missbildung
	Varikosis der Pulmonalvene
	Bronchogene Zyste
	Rundatelektase

worden [6–8]. Es können Patienten aus allen Altersgruppen befallen sein mit einem Gipfel von der 4. bis zur 6. Dekade. Prädisponierend scheinen Immundefizienzen zu sein. In den meisten Fällen ist die Lunge befallen, in je 40% die Haut und das zentrale oder periphere Nervensystem, seltener auch Nieren, Leber und Milz. Vergrösserte Lymphknoten finden sich in nur etwa 8% klinisch und 22% autoptisch. Dem Organbefall entsprechend leiden die meisten Patienten an Husten, Dyspnoe und/oder Thoraxschmerzen. Bei 35 bis 58% kommen systemische Symptome

wie Fieber, Malaise und Gewichtsverlust dazu [2]. Weniger häufig treten neurologische Symptome (30%) auf, meistens verursacht durch einen zerebralen Befall, seltener als Folge einer Infiltration peripherer Nerven [1, 2, 7]. *Radiologisch* sieht man multiple kleine bis grosse Knoten, welche selten auch Einschmelzungen aufweisen können. Meistens findet sich ein bilateraler Befall.

Im *Labor* findet sich initial ein normales Blutbild, manchmal eine leichte Anämie oder eine Leukozytose oder Leukopenie. Ein Teil der Patienten weist etwas erhöhte Gesamt-IgG oder -IgM auf. Serologisch lässt sich meistens ein früherer oder akuter EBV-Infekt nachweisen. Urinstatus und Kreatinin sind typischerweise normal.

Das *mediane Überleben* ist sehr variabel und beträgt im Schnitt 14 Monate mit einer 1-Jahres-Mortalität von etwa 50–60% [6–8]. Die häufigste Todesursache ist der progrediente pulmonale Befall. Eine spontane und dauerhafte Remission findet sich bei 14–27%. Die Prognose wird verschlechtert bei Auftreten von konstitutionellen Symptomen, neurologischen Ausfällen, einem Multiorganbefall sowie einem Alter unter 25 Jahren. Bei Krankheitsbildern mit histologischem Grad I oder II und indolentem Verlauf kann eine engmaschige Beobachtung ausreichend sein, bei aggressiveren klinischen Verläufen sind Steroide und eventuell eine Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema angezeigt [1, 7]. Falls diese Therapie nicht genügend wirkt, wird eine Umstellung auf Interferon-alpha 2b empfohlen [1, 6]. Bei HIV-Patienten ist Interferon-alpha 2b die initiale Therapie der Wahl.

Literatur

- Jaffe ES, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv* 1997;30:233–48.
- Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972;3:457–558.
- Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, et al. Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996;20:103–11.
- Guinee D Jr, Jaffe E, Kingma D, Fishback N, Wallberg K, Krishnan J, et al. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994;18:753–64.
- Katzenstein AL, Peiper SC. Detection of Epstein-Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis: analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique. *Mod Pathol* 1990;3:435–41.
- Wilson WH, Kingma DW, Raffeld M, Wittes RE, Jaffe ES. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood* 1996;87:4531–7.
- Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979;43:360–73.
- Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA, Nichols PW. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 42 patients. *Pathology* 1986;18:283–8.

Korrespondenz:
Dr. med. Albrecht Breitenbücher
Pneumologie
Medizinische Universitätsklinik
CH-4101 Bruderholz