

Kokzidioidomykose – überraschendes Ergebnis der Abklärung eines Lungenrundherdes

Bernhard Stamm^a, Andreas Ragaz^b

^a Pathologie und ^b Pneumologie, Kantonsspital Aarau

Summary

Coccidioidomycosis – the surprising diagnosis of a lung infiltrate

A 58-year-old male patient with mild asthmatic bronchitis was found to have a solitary pulmonary infiltrate in the lingula after presenting a normal lung image one year previously. Preoperative tests having proved inconclusive, the 2.5 cm tumour was resected and presented histologically as an encapsulated, caseous necrosis with a granulomatous tissue reaction. Within the necrosis sparse endospore-filled spherules, diagnostic of *Coccidioides immitis*, were found. Every summer and winter the patient spends several weeks in Arizona, USA, where some months earlier he had developed an acute febrile illness which can be interpreted retrospectively as a primary infection. *Coccidioidoma*, the residual stage of a primary infection with *C. immitis*, was diagnosed.

Pulmonary coccidioidomycosis is a rare disease outside endemic areas. However, it may occasionally be encountered in travellers and especially persons with impaired immune defence, in which case it may constitute a diagnostic challenge. Diagnosis is established by serology, culture, cytology or careful examination of histology.

Fallbeschreibung

Ein 58jähriger Mann wird pneumologisch untersucht wegen leichter asthmatischer Bronchitis, die auf eine chronische Refluxkrankheit zurückgeführt werden kann. Die Thoraxaufnahme zeigt infiltratfreie Lungen.

Ein Jahr später wird wegen chronischen Hustelns erneut eine Thoraxaufnahme angefertigt und diese, wie auch ein CT, lassen überraschenderweise einen neu aufgetretenen, malignitätsverdächtigen, 2,5 cm grossen subpleuralen Tumor in der Lingula erkennen. Er ist nicht verkalkt, die mediastinalen Lymphknoten sind nicht vergrössert, und es besteht kein Pleuraerguss.

Die erneute Bronchoskopie ist unauffällig. Bronchoalveoläre Lavage und Feinnadelaspiration zeigen lediglich einige wenige Epitheloidzellen, und man

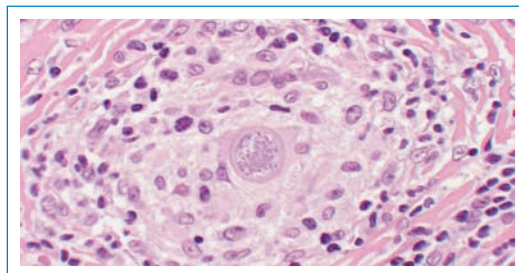




Abbildung 1
Granulom im Lungenparenchym ausserhalb der Nekrose. Die Struktur im Zentrum entspricht einer kleinen Sphäre von *Coccidioides immitis*, welche typischerweise eine granulomatöse Gewebereaktion hervorruft (HE, rund 400fach).

entschliesst sich zu einer CT-gesteuerten Nadelbiopsie. Histologisch besteht der so gewonnene 0,7 cm lange Gewebszylinder aus Nekrose mit nur einem schmalen Randsaum von epitheloiden Zellen und Riesenzellen, die unmittelbar den Verdacht auf ein Tuberkulom erwecken.

Die Suche nach säurefesten Stäbchen sowohl in der Färbung nach Ziehl-Neelsen als auch mittels PCR aus dem Restgewebe im Paraffinblock und alle weiteren mikrobiologischen Untersuchungen zum Nachweis von Mykobakterien bleiben aber ergebnislos. Weil auch die Anamnese an einer Tuberkulose zweifeln lässt und der Tumorverdacht nicht vollständig ausgeräumt ist, entschliesst man sich zur Resektion.

Thorakoskopisch liegt der Tumor am Übergang vom Segment V zum Segment VI und hat in diesem Bereich die Pleuraspalte verlötet. Er wird mit einer Wedge-Resektion entfernt und der Eingriff damit beendet, da die Schnellschnittuntersuchung kein Tumorgewebe erkennen lässt. Auch das Operationspräparat zeigt lediglich eine abgekapselte, käsige Nekrose.

Bei der histologischen Aufarbeitung finden sich ausserhalb der Nekrose einige kleine Granulome, worunter eines im Zentrum eine hefeartige Struktur enthält (Abb. 1 ) , was nun den Verdacht auf einen Pilzinfekt lenkt. Tatsächlich fördert die weitere Suche innerhalb der Nekrose vereinzelte grössere, zum Teil leere und zum Teil mit Endosporen gefüllte Sphärulen zutage, das diagnostische Bild einer Kokzidioidomykose (Abb. 2 ). Die Diagnose konnte serologisch bestätigt werden. Für eine Pilzkultur stand kein Gewebe mehr zur Verfügung.

Der Patient verbringt tatsächlich seit vielen Jahren im Winter und im Sommer regelmässig mehrere Wochen in Arizona, und die Anamnese konnte ergänzt werden durch eine dort vor knapp einem Jahr durchgemachte, heftige grippeartige Erkrankung von wenigen Tagen Dauer mit Gliederschmerzen, Fieber, Inappetenz und Durchfall, welche rückblickend als Ausdruck eines Primärinfektes interpretiert werden kann, auch wenn keine respiratorischen Symptome erinnerlich sind. Einen Arzt habe er damals nicht aufgesucht.

Kommentar

Coccidioides immitis, der Erreger der Kokzidioidomykose, ist ein weitverbreiteter Bodenbewohner warmer und trockener Gegenden Nord- und Südamerikas, ungefähr zwischen dem vierzigsten nördlichen und dem vierzigsten südlichen Breitengrad, vor allem in Kalifornien, Arizona, Texas, Mexiko sowie Zentral- und Südamerika [1].

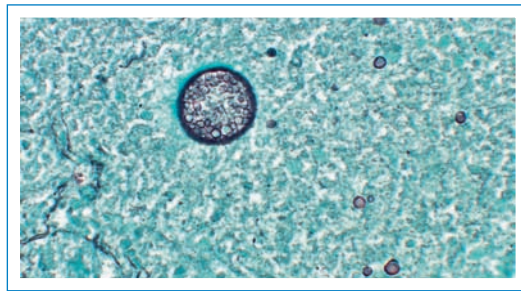


Abbildung 2

Diagnostische, mit Endosporen angefüllte Sphärule von *Coccidioides immitis* und einige freiliegende Endosporen im nekrotischen Gewebe (Grocott, rund 200fach).

Die Ansteckung geschieht in aller Regel über inhalierte Arthrokonidien (Arthrosporen), die zur Ausbildung eines Primärherdes in der Lunge führen. Dieser Erstkontakt kann subklinisch verlaufen oder sich als respiratorischer Infekt unterschiedlichen Schweregrades mit Allgemeinsymptomen manifestieren. Falls vorerst verkannt, kann er auch, wie bei unserem Patienten, später als tumorverdächtiger Rundherd oder als Kaverne in Erscheinung treten [1, 2]. Schwerer verlaufende Infektionen, die vor allem bei immungeschwächten Patienten zu befürchten sind, können sich in beide Lungen ausbreiten und andere Organe involvieren, vor allem Meningen, Knochen, Gelenke, Weichteile und Haut [1, 3].

Während in Endemiegebieten wie Arizona ein Drittel der ausserhalb des Spitals erworbenen Pneumonien durch *C. immitis* verursacht sind, kommt dieser Erreger in Europa nur sehr selten und ausschliesslich bei Patienten vor, die sich im Endemiegebiet aufgehalten haben [4, 5]. Diagnostisch wegleitend ist deshalb die Anamnese. Die serologische Untersuchung, die spezifisch, aber nicht sehr sensitiv ist, kann die Verdachtsdiagnose bestätigen, ebenso wie die PCR aus infiziertem Gewebe oder Sekret. Wird der Verdacht erst am histologischen Schnitt erhoben, muss damit gerechnet werden, dass die Sensitivität der PCR durch Fixation in Formalin und Paraffineinbettung erheblich vermindert wurde.

Im Gewebe bildet der biphasisch wachsende *Coccidioides immitis* diagnostische, mit Endosporen gefüllte Sphärulen. Wenn diese eine Grösse von etwa 100 µm erreicht haben, geben sie die Endosporen frei und treten dann als teilweise entleerte Säcklein oder nur noch als leere Hüllen in Erscheinung. Die freiliegenden, nur 2–5 µm grossen Endosporen können mit Sporen anderer Pilze, besonders mit *Blastomyces* oder Kryptokokken, verwechselt werden, bilden aber keine Knospen. Sie wachsen ihrer-

seits wieder zu neuen Sphärulen aus. Die gewebliche Reaktion ist granulomatös auf Sphärulen, aber eitrig auf frisch entlassene Endosporen, also besonders in der aktiven Phase oft gemischt. Gelegentlich soll das Infiltrat auch durch vermehrte eosinophile Granulozyten auffallen [2].

Mikroskopisch können Endosporen und Sphärulen in aller Regel in einer einfachen Hämatoxylin-Eosin-Färbung erkannt werden, sind aber vor allem in älteren Krankheitsherden oft nur in geringer Anzahl vorhanden und deshalb nicht einfach zu finden. Hilfreich ist eine Versilberung nach Grocott; PAS (Periodic Acid Schiff) soll reife Sphärulen hingegen nur schlecht anfärben.

Die Therapie richtet sich nach der Klinik. Bei unkomplizierten Infekten ist keine Behandlung nötig, und auch bei asymptomatischen Patienten mit einem pulmonalen Myzetom genügen radiologische Verlaufskontrollen. Ausgedehnte pneumonische Infiltrate und schwere Allgemeinsymptome erfordern hingegen eine monatelange Behandlung mit Antimykotika (empfohlen werden Fluconazol oder Itraconazol). Bei sehr schweren Erkrankungen wird auch Amphotericin B parenteral verabreicht. Die Therapie muss bei immunsupprimierten Patienten unter Umständen jahrelang aufrechterhalten werden [6].

Da nur die Arthrokonidien infektiös sind, kann die Gefahr einer Übertragung von Mensch zu Mensch vernachlässigt werden. In der Kultur bildet der Pilz aber wieder infektiöse Arthrokonidien wie in seinem natürlichen Reservoir (Erde und Staub). Deshalb müssen die Kulturen mit grösster Vorsicht behandelt werden. Selten sollen auch vom Patienten kontaminierte Gegenstände dem Pilz die günstigen Umstände zur erneuten Ausbildung von Arthrokonidien geboten haben.

Schlussfolgerung

Unser Patient zeigt, dass die Kokzidioidomykose als seltenes Ereignis auch ausserhalb ihres Endemiegebietes auftritt und durch gezielte Anamnese und serologische Abklärung oder durch die pathologisch-anatomische Untersuchung diagnostiziert werden kann.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Dr. P. Bosshard vom Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich für die Hilfe bei der Beurteilung der histologischen Präparate und für den mykoserologischen Befund.

Literatur

- 1 Stevens DA. Current concepts: Coccidioidomycosis (review article). *N Engl J Med*. 1995;332:1077–82.
- 2 Pappagianis D, Chandler FW. Coccidioidomycosis. In: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, Manz HJ, Lack EE. *Pathology of infectious diseases*. 1997. Appleton Lange, Stamford, Conn. Chapter 105, p. 977–87.
- 3 Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1174–8.

- 4 Gino-Moor S, Paz A, Pick N, Potasman I. Pulmonary coccidioidomycosis acquired during travel – a diagnostic and therapeutic challenge. *Travel Med Infect Dis*. 2003;1:53–7.
- 5 Desai SA, Minai OA, Gordon SM, O'Neill B, Wiedemann HP, Arroliga AC. Coccidioidomycosis in non-endemic areas: a case series. *Respir Med*. 2001;95:305–9.
- 6 Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DH et al. Infectious Diseases Society of America. Coccidioidomycosis. Review. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1217–23.