

Pulmonale Rundherde – tumoröse oder infektiöse Genese?

Claudia Kathan^a, Patrizia Quadranti^a, Roland Zweifel^b, Reto Laffer^c

Kantonsspital Aarau

^a Innere Medizin, ^b Pathologie, ^c Infektiologie

Fallbeschreibung

Ein 65-jähriger Patient mit bekannter Osteomyelofibrose wird vom Hausarzt wegen Fieber und Schwäche ins Spital eingewiesen. Bereits zwei Wochen zuvor war er mit Verdacht auf einen pulmonalen Infekt hospitalisiert und bei fehlendem mikrobiologischem Erregernachweis während acht Tagen empirisch mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt worden. Radiologisch fand sich kein Infiltrat. Aufgrund eines Sweet-Syndroms erhielt der Patient seit zwei Monaten Prednisolon, bei Eintritt noch 20 mg täglich.

Neun Tage nach Austritt waren erneut Fieberschübe und Schwäche aufgetreten, aber ohne Husten. Ein Infektfokus liess sich klinisch bei wieder deutlich erhöhtem CRP von 165 mg/l (bei Austritt 19,5 mg/l) nicht eruieren. Neu fand sich konventionell-radiologisch eine



Abbildung 1
CT-Thorax: Konsolidation im linken Oberlappen (Pfeil).

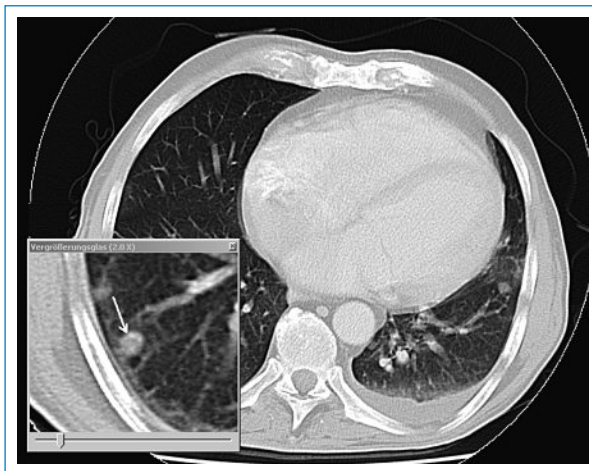




Abbildung 2
CT-Thorax: peripherer Rundherd (Pfeil).

diskrete Transparenzminderung rechts basal. Unter der empirischen Therapie mit Ceftriaxon war das CRP regradient (73 mg/l am 6. Hospitalisationstag), wobei die täglichen Fieberzacken bis 41 °C persistierten. Im Differentialblutbild zeigte sich ein Anstieg des Blastenanteils von 3,8% auf 6,5%, weshalb am 8. Hospitalisationstag eine Knochenmarksbiopsie erfolgte. Diese bestätigte die Verdachtsdiagnose einer Transformation der Osteomyelofibrose in eine akute myeloische Leukämie.

In den folgenden zwei Tagen stieg das CRP bei gleichzeitiger AZ-Verschlechterung auf 234 mg/l. Im CT-Thorax/Abdomen konnten eine Raumforderung im linken Oberlappen sowie multiple Lungenrundherde beidseits mit maximal 8 mm Durchmesser, teils mit zentralem Luftschluss, dokumentiert werden (Abb. 1, 2 ). Im Material der BAL (Abb. 3 ) und der CT-gesteuerten Feinnadelpunktion der Oberlappenraumforderung konnten histologisch Kryptokokken nachgewiesen werden. Die mikrobiologische Kultur ergab *Cryptococcus neoformans*, die entsprechende Serologie war ebenfalls positiv (1:256). Alle Blutkulturen, insgesamt 19 Paare, blieben ohne Wachstum. Unter der am 11. Hospitalisationstag begonnenen Therapie mit Fluconazol 2 × 400 mg i.v. täglich entfieberte der Patient in den folgenden zehn Tagen, so dass er am 22. Hospitalisationstag mit oral fortgesetzter Therapie nach Hause entlassen werden konnte. Fluconazol wurde für sechs Wochen in der oben genannten Dosis weitergeführt und eine Sekundärprophylaxe in reduzierter Dosis (400 mg pro Tag) angeschlossen.

Drei Wochen nach Spitalaustritt wurde eine palliative Therapie der AML mit Azacitidin begonnen, welche der Hausarzt zwei Monate später bei progredientem Kräfteverfall auf Wunsch des Patienten sistierte. 14 Tage später verstarb der Patient zu Hause.

Kommentar

Kryptokokken sind Hefen, die weltweit im Erdboden und Vogelmist vorkommen. Sie verursachen bei Gesunden nur selten eine klinisch manifeste Infektion. Die Mehrheit der betroffenen Patienten ist immunkompromittiert und hat häufig eine disseminierte Kryptokokkose. Nach der Lunge ist das ZNS am zweithäufigsten betroffen.

Die Infektion erfolgt über Inhalation von Pilzsporen. Diese verursachen eine fokale Pneumonie, welche bei Immunkompetenten meist asymptomatisch verläuft [1]. Ob es zu einer Dissemination kommt, hängt von der immunologischen Kompetenz der Betroffenen ab. Eine besondere Rolle spielen dabei Alveolarmakrophagen, natürliche Killerzellen und CD4-Lymphozyten [2]. Die Polysaccharidkapsel der Kryptokokken stellt einen wichtigen

Virulenzfaktor dar. Sie bietet unter anderem einen primären Schutz vor Phagozytose. Die Hefen persistieren normalerweise in granulomatösen Komplexen im Lungenparenchym oder in Lymphknoten. Bei Patienten mit Leukämie, HIV-Infektion oder immunsuppressiver Therapie können die Granulomkomplexe zerfallen und die Kryptokokkose reaktiviert werden.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kryptokokkenpneumonie stellen nebst einer HIV-Infektion andere Ursachen einer Immunschwäche und chronische Lungenerkrankungen dar. Bei unserem Patienten bestand neben der akuten myeloischen Leukämie seit zwei Monaten eine Therapie mit Prednisolon wegen eines Sweet-Syndroms. Klinische Symptome einer Kryptokokkenpneumonie sind vor allem Husten, Dyspnoe, Fieber und Gewichtsverlust [3], wobei in unserem Fall lediglich Fieberschübe imponierten.

Zur Diagnostik der Kryptokokkose können Direktpräparate (Tuschepreparat, Zytologie), mikrobiologische Kulturen, Serologie und computertomographische Untersuchungen eingesetzt werden.

Der direkte oder kulturelle Nachweis der charakteristischen bekapselten Hefeformen gelingt manchmal bereits im Sputum, häufig ist jedoch eine bronchoalveoläre Lavage notwendig. Die histologische Untersuchung von Gewebe kann zur Bestätigung der Diagnose hilfreich sein. Grundsätzlich hilft eine Biopsie jedoch, ein Malignom oder einen anderen pathologischen Prozess auszuschliessen.

Der Kryptokokkenantigennachweis als Screeningtest für Kryptokokkenpneumonien ist bei immunkompromitierten Patienten häufiger positiv als bei Immunkompetenten. Ein positiver Titer ist ein Indikator für eine Infektion und suggeriert bei Immunkompetenten sogar eine extrapulmonale Streuung. In der Literatur wird eine Sensitivität des Kryptokokkenantigentests von 56% bei pulmonaler Beteiligung und 87% bei ZNS-Befall beschrieben [3].

Computertomographisch finden sich bei der pulmonalen Kryptokokkose am häufigsten einzelne oder multiple Rund-

herde, segmentale oder lobäre Konsolidationen oder eine retikulonoduläre Verschattung im konventionellen Röntgenbild. Typischerweise finden sich bei Immunkompromitierten zusätzlich Kavitationen, Lymphadenopathie und Pleuraergüsse [4].

In der Literatur wird entsprechend dem Schweregrad der Kryptokokkenpneumonie und der Komorbidität entweder eine Amphotericin-B-Therapie, gefolgt von Fluconazol, oder eine Fluconazol-Monotherapie empfohlen. Weil prospektive Studien fehlen, besteht kein eindeutiger Konsens, wann mit welcher antifungalen Therapie begonnen werden soll. Prinzipiell wird jedoch geraten, bei schweren Symptomen und Komorbidität mit Amphotericin B zu beginnen. In der Literatur wird bei immunkompromitierten HIV-negativen Patienten mit Kryptokokkenpneumonie, welche initial mit Amphotericin B und Flucytosin behandelt wurden, eine Rückfallquote von 28,6% beschrieben, verglichen mit einer Rezidivrate von 12,7% bzw. 11,1% der Patienten, welche mit Fluconazol oder Amphotericin B allein behandelt wurden [3]. Bezüglich Dauer der antimykotischen Therapie mit Fluconazol bei Immunkompromitierten wird von der Infectious Diseases Society of America eine Therapiedauer von sechs bis zwölf Monaten, bei HIV-positiven Patienten eine lebenslängliche Therapie empfohlen [5]. Bei Patienten unter erfolgreicher antiretroviraler Therapie und mit CD4-Zellen über 200 kann die Fluconazol-Therapie analog zu nichtimmunkompromitierten Patienten gestoppt werden (<http://www.hiv.ch/rubriken/therapie/the.htm>).

Zusammenfassend gilt festzuhalten, dass bei persistierendem Fieber auch seltene Infektionserreger mittels invasiver Diagnostik (BAL, Feinnadelpunktion) ausgeschlossen werden sollten. Bei immunsupprimierten Patienten mit pulmonaler Raumforderung ist eine zytologische oder histologische Abklärung zur Differenzierung einer Neoplasie oder infektiösen Genese notwendig.

Dank

Wir bedanken uns bei den Kollegen der Radiologie des Kantonsspitals Aarau für die Bereitstellung der CT-Bilder sowie bei Herrn Dr. med. A. Ragaz, Pneumologie, für die Durchführung der BAL. Ein Dank gilt auch dem Hausarzt Dr. med. A. Zurbuchen in Dürrenäsch für die Information über den weiteren Verlauf.

Korrespondenz:

Dr. med. Reto Laffer
Oberarzt Infektiologie
Kantonsspital
CH-5001 Aarau
reto.laffer@ksa.ch

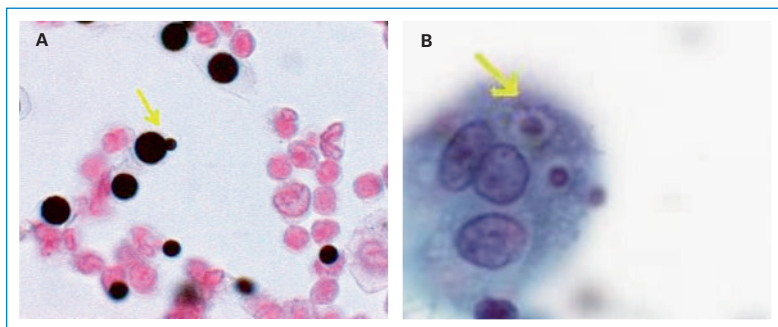


Abbildung 3

BAL:

- A Grocott-Färbung, Vergrößerung 1:1000, schwarz gefärbte Hefen, teils sporulierend (Pfeil).
B Papanicolaou-Färbung, Vergrößerung 1:1000, Kryptokokken im Zytoplasma eines mehrkernigen Makrophagen (Pfeil).

Literatur

- 1 Chu HQ, Li HP, He GJ. Analysis of 23 cases of pulmonary cryptococcosis. *Chin Med J. (Engl)* 2004;117(9):1425–7.
- 2 Huffnagle GB, Traynor TR, McDonald RA, Olszewski MA, Lindell DM, Herring AC et al. Leukocyte recruitment during pulmonary Cryptococcus neoformans infection. *Immunopharmacology*. 2000;48(3):231–6.
- 3 Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patient in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;33:690–9.
- 4 Fox DL, Muller NL. Pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients: CT findings in 12 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185(3):622–6.
- 5 Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2000;30(4):710–8.