

Aussergewöhnliche paraneoplastische Bluteosinophilie

Stefanie Nicolaus, Matthias Weiss, Carlo Mordasini, Michele Zoppi, Hans Peter Kohler

Spital Netz Bern, Klinik für Innere Medizin Tiefenau Ziegler, Bern

Fallbeschreibung

Ein 73-jähriger Mann wurde wegen rechtsseitiger atemabhängiger Thoraxschmerzen ohne Fieber oder Husten hospitalisiert. Seine persönliche Anamnese war sonst bis auf einen Nikotinabusus von 20 pack years und eine leichte Hypercholesterinämie unauffällig. Im konventionellen Thoraxbild und in der zum Ausschluss einer Lungenembolie durchgeführten Angio-CT-Untersuchung fanden sich infiltrative Veränderungen im Unter- und Mittellappen sowie ein kleiner begleitender Pleuraerguss. Die Leukozytenzahl war mit 9,7 G/l normal mit unauffälliger Differenzierung, und das CRP betrug 67 mg/l. Unter Ibuprofen und Amoxicillin-Clavulansäure ging es dem Patienten rasch besser, und er wurde auf eigenes Verlangen nach vier Tagen ohne weitere Abklärungen auf Zusehen hin nach Hause entlassen.

Vier Wochen später wurde er mit Verdacht auf therapierefraktäre Lungenentzündung erneut hospitalisiert. Er klagte wiederum über atemabhängige Schmerzen und neu zeitweise Fieber. Bei Spitaleintritt war der Patient afebril, der Blutdruck betrug 125/73 mm Hg, die Herzfrequenz 78/min und die transkutan gemessene Sauerstoffsättigung bei Atmung an Zimmerluft 95%. Bei der Lungenuntersuchung fanden sich eine rechtsbasale Dämpfung und wenige Rasselgeräusche. In der Laboruntersuchung fielen eine ausgeprägte Leukozytose von 43,1 G/l mit 63% Eosinophilen, 21% Neutrophilen und 2% Stabkernigen auf. Das CRP betrug 94 mg/l. Im Thoraxröntgen kamen wiederum ein Pleuraerguss rechts und im Vergleich zum Vormonat ein rückläufiges pneumonisches Infiltrat zur Darstellung. Die Thorax-CT bestätigte die Zunahme des Pleura-

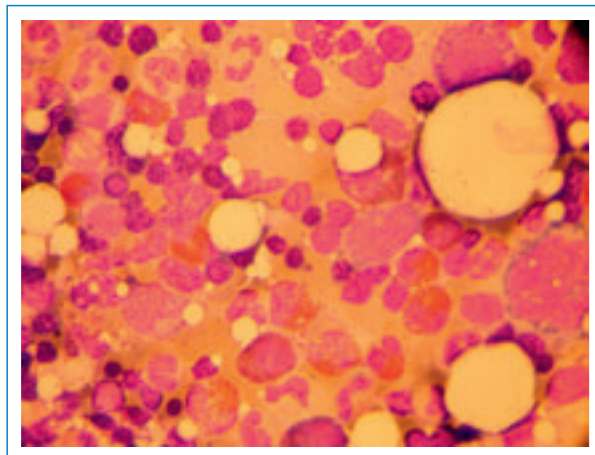


Abbildung 1
Knochenmarksausstrich mit deutlicher Vermehrung der Eosinophilen.

ergusses und zeigte noduläre Veränderungen der viszeralen und parietalen Pleura. Es wurde initial eine antibiotische Behandlung mit Ceftriaxon und Clarithromycin begonnen sowie angesichts der massiven Bluteosinophilie eine hochdosierte Steroidtherapie mit Prednison. Untersuchungen auf Pneumokokken- und Legionellenantigen im Urin waren negativ, die Blutkulturen blieben steril. Die diagnostische Pleurapunktion ergab einen lymphozyten- und plasmazellreichen Erguss sowie eine leichte Vermehrung der Eosinophilen. Maligne Zellen wurden mikroskopisch und immunzytochemisch (Avidin/Biotin-System mit Peroxidase/DAB) nicht nachgewiesen. Zur Abklärung der Eosinophilie erfolgten Stuhluntersuchungen auf Darmparasiten sowie ein HIV-Test, welche negativ ausfielen. Allergologisch-immunologische Untersuchungen ergaben eine normale Tryptase, ein leicht erhöhtes Gesamt-IgE und ein erhöhtes eosinophiles kationisches Protein von 50,9 µg/l. In der Vaskulitisabklärung waren lediglich atypische pANCA (ohne Antikörper gegen Myeloperoxidase) mit einem Titer von 1:160 positiv.

Unter der Therapie waren die Entzündungsparameter rückläufig, aber es kam nach Reduktion der Steroiddosis rasch zu einem Wiederanstieg der Eosinophilenzahl. Zur weiteren Ursachenklärung erfolgten eine Knochenmarksaspiration und -biopsie, welche ebenfalls eine ausgeprägte Eosinophilenvermehrung (>50%), jedoch keine Infiltration mit neoplastischen Zellen aufzeigten (Abb. 1). Eine zusätzliche molekulargenetische Untersuchung mittels PCR für die Fusionstyrokinase FIP1L1-PDGFRa fiel negativ aus. Aufgrund der ungewöhnlichen Eosinophilie und des lymphozytenreichen Pleurapunktats führten wir eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage durch, welche weder maligne Zellen noch Infektionserreger nachweisen konnte. Anschliessend erfolgte eine thorakoskopische Untersuchung mit einer Lungen-Wedge-Resektion. Makroskopisch wurde der thorakoskopische Befund als hochgradig verdächtig auf eine Pleurakarzinose beurteilt (Abb. 2). Die histologische Untersuchung ergab ein mittelgross- bis grosszelliges undifferenziertes Karzinom unklarer Primärlokalisation in der Pleura mit perifokaler chronischer lymphoplasmazellulärer histiozytärer und teilweise eosinophilenreicher Entzündung (Abb. 3). Ein malignes Mesotheliom, eine lymphoproliferative Erkrankung sowie ein malignes Melanom konnten aufgrund des Immunphänotyps weitgehend ausgeschlossen werden. Zur Lokalisation des Primärtumors wurde eine PET-CT-Untersuchung durchgeführt, welche hypermetabole, pleuraständige Raumforderungen im Bereich

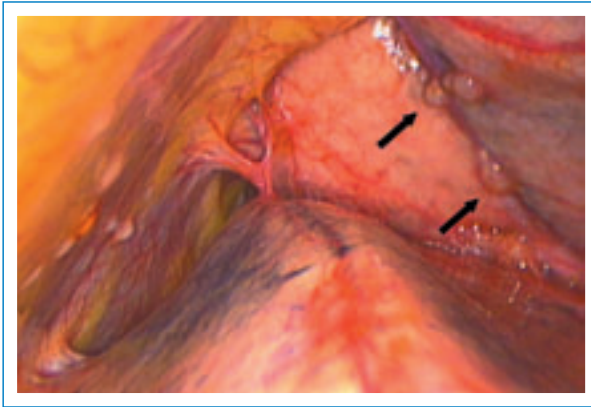


Abbildung 2
Thorakoskopische Darstellung der neoplastischen nodulären Pleuraveränderungen (Pfeile).

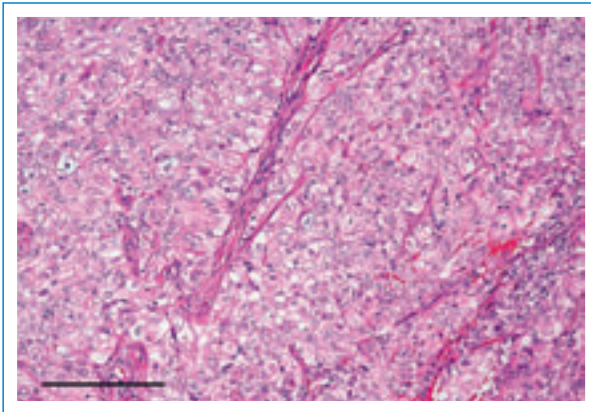


Abbildung 3
Mittelgrosszelliges bis grosszelliges undifferenziertes Karzinom in der Pleurabiopsie (HE-Färbung; Massstab = 200 Mikrometer).

der rechten Thoraxhälfte nachwies. Extrathorakale malignomsuspekte Befunde fanden sich nicht. Mit dem beschwerdearmen Patienten wurden in der Folge die therapeutischen Optionen besprochen. Auf eine erweiterte rechtsseitige Pleuropneumonektomie wurde verzichtet, ebenso vorläufig auf eine palliative Chemotherapie. In einem Kontroll-CT mehrere Monate später zeichnete sich eine leichte Progredienz des Tumors ab. Die Steroidtherapie wurde fortgeführt, da es nach probatorischem Absetzen erneut zu Fieber, Schmerzen und Anstieg der Eosinophilen gekommen war.

Kommentar

Bei diesem Patienten mit vorerst unklarem rechtsseitigem Pleuraerguss und massiver Bluteosinophilie ergaben die Abklärungen eine isolierte Pleurakarzinose durch ein undifferenziertes mittel- bis grosszelliges Karzinom. Ein Primärtumor liess sich nicht finden. Andere wichtige Eosinophilieursachen [1] wie beispielsweise eine allergische Reaktion, eine parasitäre Infektion (Helminthen), eine Vaskulitis oder eine lympho- oder myeloproliferative Erkrankung wurden weitgehend ausgeschlossen. Die hier vorliegende sehr ausgeprägte, vermutlich paraneoplastische Eosinophilie ist ein seltenes Phänomen und wird in der Literatur vor allem bei hämatologischen Neoplasien

und weniger häufig auch bei soliden Tumoren der Schilddrüse, der Brust, des Magen-Darm-Traktes, des Urogenitaltraktes und der Lunge beschrieben [2]. Klinisch kann sie unter anderem ein Löffler-Syndrom mit Husten und Fieber imitieren. Pathogenetisch geht man derzeit davon aus, dass in erster Linie Interleukin-5 (IL-5), aber auch Interleukin-3 und hämatologische Wachstumsfaktoren (GM-CSF und G-CSF) vom Tumor produziert werden und zu einer verstärkten Proliferation der Eosinophilen führen. IL-5 ist ein von T-Lymphozyten gebildetes Zytokin, das für die Produktion und Differenzierung der eosinophilen Granulozyten essentiell und spezifisch ist. Kürzlich ist ein Fall eines undifferenzierten grosszelligen Bronchuskarzinoms mit exzessiver Bluteosinophilie beschrieben worden, bei dem IL-5 im Tumorgewebe und in sehr hoher Konzentration auch im Blut nachgewiesen werden konnte. Nach der Tumorsektion normalisierte sich die IL-5-Konzentration, und die Bluteosinophilie bildete sich zurück [3]. Die prognostische Bedeutung der erheblichen Bluteosinophilie bei malignen Erkrankungen ist unklar. In der Literatur wird sie teilweise mit einem aggressiven Tumorverhalten assoziiert [3]. In unserem Fall blieb der Patient ohne spezifische Behandlung mehr als sechs Monate nach der Diagnose praktisch beschwerdefrei, und in der Thorax-CT fand sich nur eine diskrete Progredienz der Pleurakarzinose. Ebenfalls unklar ist, ob die paraneoplastische Eosinophilie einen vom Tumor unabhängigen Krankheitswert hat. Ein solcher ist bei massiver Eosinophilenvermehrung und relativ langsamem Tumorwachstum denkbar. Bekanntlich können eosinophile Granulozyten durch Infiltration und die Produktion von besonderen Proteinen (unter anderem *major basic protein*, eosinophiles kationisches Protein, *eosinophil-derived neurotoxin*) toxisch für zahlreiche Organsysteme sein. In unserem Fall haben die Glukokortikoide nicht nur die Eosinophilenzahl normalisiert, sondern auch das Fieber und die lokalen Schmerzen bisher gut unterdrückt.

Danksagung

Wir danken Dr. med. S. Birrer (Chefarzt Chirurgie, Spital Netz Bern) für die Durchführung und Fotodokumentation der Thorakoskopie sowie Dr. med. M. von Gunten (Pathologisches Institut Universität Bern) für die histologischen Präparate.

Korrespondenz:

Dr. Matthias Weiss
Leitender Arzt
Morillonstrasse 75
Postfach
CH-3001 Bern
matthias.weiss@spitalnetzbern.ch

Literatur

- 1 Ebnöther M, Schoenenberger R. Eosinophilie – was kommt in Frage? Schweiz Med Forum. 2005;5(28):735–44.
- 2 El-Osta H, El-Haddad P, Nabbout N. Lung carcinoma associated with excessive eosinophilia. J Clin Oncol. 2008;26(20):3456–7.
- 3 Pandit R, Scholnik A, Wulfekuhler L, Dimitrov N. Non-small-cell lung cancer associated with excessive eosinophilia and secretion of interleukin-5 as a paraneoplastic syndrome. Am J Hematol. 2007;82(3):234–7.