

Atemnot bei Astrozytom

Daniel Mayer^a, Richard Cathomas^a, Gallus Gadiant^b, Max Kuhn^a


Kantonsspital Graubünden, Chur


^aDepartement für Innere Medizin, ^bInstitut für Pathologie und Rechtsmedizin

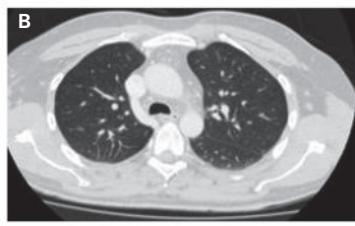
Fallbeschreibung

Ein 46-jähriger Mann wurde im Frühsommer 2009 vom Hausarzt wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und neu aufgetretener interstitieller Zeichnungsvermehrung im Thoraxröntgenbild zugewiesen.

Anamnestisch bestand seit einem Monat ein trockener Husten sowie Anstrengungsdyspnoe NYHA II. Eine ambulante antibiotische Therapie mit Augmentin[®] ergab keine Besserung. Bei Eintritt fand sich ein CRP von 200 mg/l (Norm <5 mg/l), das Procalcitonin und die Leukozytenzahl waren im Normbereich. Die arterielle Blutgasanalyse zeigte eine respiratorische Partialinsuffizienz. Weder in den Blutkulturen noch im Uricult[®] oder im Sputum liess sich ein Keimnachweis erbringen. Legionellen- und Pneumokokkenantigene im Urin waren negativ. Beim Patienten war seit 2003 ein fibrilläres Astrozytom WHO Grad II bekannt. Nach wiederholten Tumorextirpationen wurde aufgrund einer erneuten Tumorprogredienz im Sommer 2008 eine palliative Chemotherapie mit Temozolomid (150 mg/m² Tag 1–7 alle 14 Tage) während insgesamt acht Monaten durchgeführt. Darunter kam es zu einer Stabilisierung des Tumorleidens. Die Therapie wurde abgesehen von mässiggradiger Myelosuppression sehr gut toleriert. Auf Wunsch des Patienten wurde das Temozolomid abgesetzt. Dies geschah vier Wochen vor Auftreten der respiratorischen Symptome.

Aufgrund der unklaren interstitiellen Zeichnungsvermehrung im Thoraxröntgenbild wurden weiterführende Untersuchungen vorgenommen. Dabei zeigte die Computertomographie ausgedehnte Milchglasinfiltrate im Sinne einer diffusen Lungenparenchymerkrankung mit Betonung der Oberlappen (Abb. 1A ). Die Lungenfunktionsuntersuchung ergab eine leichte restriktive Ventilationsstörung mit deutlicher Verminderung der Diffusionskapazität. Die Echokardiographie und ein Antikörperscreening waren unauffällig.

Bronchoskopisch war der Befund inspektorisch unauffällig. Die bronchoalveoläre Lavage zeigte bei erhöhter Zellzahl eine Lymphozytose von 45% mit einem unauffälligen CD4/CD8-Quotienten von 1,0. Es konnten weder maligne Zellen noch *Pneumocystis jiroveci*, säurefeste Stäbchen oder Pilze nachgewiesen werden. Alle Kulturen waren negativ. Histologisch ergab sich aus den transbronchialen Biopsien das Bild einer organisierenden Pneumonie (COP: *cryptogenic organizing pneumonia*) mit Nachweis von typischen Masson-Körperchen (Abb. 2 .

Unter symptomatischer Therapie mit peroralem Prednisolon von 50 mg täglich und Antibiotikagabe (Tienam[®]) kam es innerhalb von 48 Stunden zu einer schlagartigen klinischen Besserung der Beschwerden. Die Steroidtherapie wurde über die nächsten zwei Monate ausgeschlichen, ohne dass es zu einer erneuten Exazerbation kam. Die Verlaufskontrolle nach drei Monaten ergab eine Normalisierung der Lungenfunktion und eine vollständige Regredienz der interstitiellen Lungenparenchymveränderungen. (Abb. 1B .

Kommentar

Temozolomid (Temodal[®]) ist ein alkylierendes Zytostatikum der zweiten Generation, das in der Therapie von malignen Gliomen, vor allem beim Glioblastoma multiforme, eingesetzt wird [1]. Temozolomid ist eine inaktive Vorstufe, die im systemischen Kreislauf bei physiologischem pH chemisch schnell zum aktiven Wirkprinzip, dem MTIC (Monomethyl-triazin-imidazolcarboxamid) umgebaut wird. Die zytotoxische Wirkung des MTIC beruht auf der Methylierung des Guanins, primär an der O⁶-Position, teilweise auch der N⁷-Position.

Bei anderen alkylierenden Substanzen wie Cyclophosphamid, Busulfan oder Chlorambucil ist eine Lungentoxizität bekannt, aber selten [2]. Eine dem Temozolomid sehr eng verwandte Substanz, das Dacarbazin (DTIC), führte einzig in Kombination mit Fomestustin im Rahmen einer Studie zu Lungenfibrose [3].

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Temozolomid sind Nausea, Obstipation, periphere Ödeme und vor allem Hämatoxizität. Aufgrund einer CD4-selektiven Lymphozytopenie besteht ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen [4]. Es gilt die allgemeine Empfehlung zur Durchführung einer Prophylaxe gegen *Pneumocystis jiroveci*. Eine Lungentoxizität durch Temozolomid ist sehr selten. In der Literatur finden sich einzig drei Fälle, in denen Temozolomid entweder zu einer

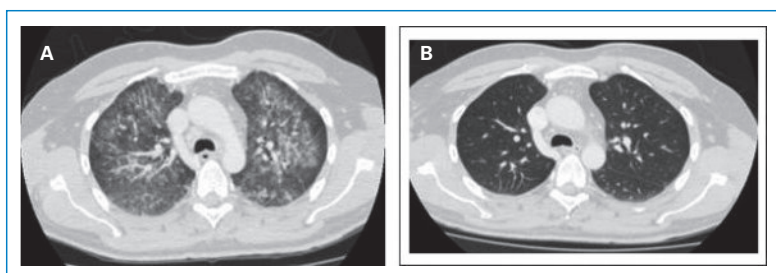


Abbildung 1

CT-Thorax.

A bei Spitaleintritt: symmetrische ausgedehnte Milchglasinfiltrate beider Lungenflügel.

B nach drei Monaten: vollständige Regredienz der Infiltrate.

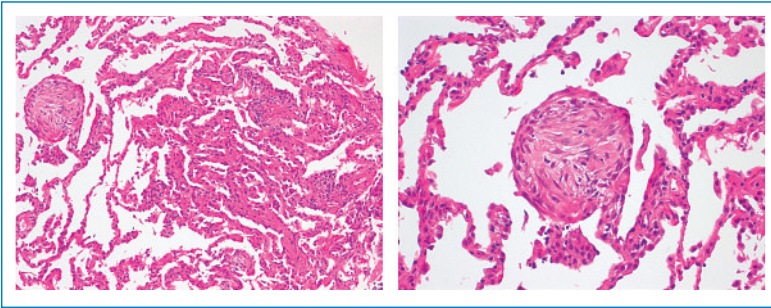


Abbildung 2
Transbronchiale Biopsie mit dem Bild einer organisierenden Pneumonie (HE, 100x).
In der Vergrößerung rechts ein typisches Masson-Körperchen (200x).

interstitiellen Pneumonitis oder einer organisierenden Pneumonie führte [5–7].

Eine ausgezeichnete Übersicht über die *Cryptogenic organizing pneumonia* (COP) erschien vor wenigen Jahren [8]. Es handelt sich dabei um einen Reparaturvorgang der Lunge als Reaktion auf verschiedene Noxen, wobei sich histologisch typischerweise knospenförmig einwachsendes (bud = Knospe) intraalveoläres Granulationsgewebe findet (Abb. 2, rechts). Die zelluläre Infiltration des interstitiellen Lungengewebes ist meistens gering. Granulome, eine Vaskulitis oder eine Eosinophilie sind definitionsgemäss nicht nachweisbar. Früher sprach man von der BOOP (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*). Da histologisch fast immer die intraalveoläre organisierende Pneumonie im Vordergrund steht bevorzugt man heute den Begriff der COP. Die verschiedensten Ursachen können zum histologisch typischen Bild der COP führen: Infektionen, Medikamente oder eine Radiotherapie. Dann kann eine COP im Rahmen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bei rheumatischen Leiden oder bei transplantierten Patienten auftreten.

Radiologisch finden sich bilaterale und periphere alveoläre und milchglasartige Infiltrate, häufig mit Luftbronchogramm, die typischerweise im Verlauf der Krankheit wechselnde Lokalisationen aufweisen. Lungenfunktionell zeigt sich eine leichte restriktive Ventilationsstörung mit einer verminderten Diffusionskapazität. Der diagnostische Goldstandard ist die thorakoskopische Lungenbiopsie. In unserem Fall war die transbronchiale Biopsie diagnostisch. Charakteristisch für die COP ist das ausgezeichnete Ansprechen auf systemische Steroide. Empfohlen wird die Gabe von 1 mg Prednison pro kg Körpergewicht täglich. Über die genaue Therapiedauer finden sich keine eindeutigen Empfehlungen in der Literatur. Da es nach Absetzen der Steroide gerne zu einem Rezidiv kommt, wird die Behandlung meist während einiger Monate durchgeführt.

Bei fehlendem Nachweis einer infektiösen Genese trotz ausgedehnten Abklärungen sowie dem raschen und kompletten Ansprechen auf die Steroidbehandlung er-

scheint die Diagnose einer medikamentös induzierten organisierenden Pneumonie in diesem Fall sehr wahrscheinlich. Dies, obwohl das Temozolomid bereits seit mehreren Wochen abgesetzt worden war. Es kann spekuliert werden, dass der durch das Medikament gesetzte Lungenschaden sich erst allmählich ausbildete, was eine gewisse Latenz erklären könnte.

Wie bei allen Fällen, in denen eine medikamentös induzierte Pneumopathie diskutiert wird, handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Es ist jedoch immer wichtig, diese Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen, da mittels Steroidbehandlung oft sehr rasch eine Besserung erzielt werden kann. Dieser Fall zeigt wieder einmal, wie wichtig die Anamnese zur Gewichtung von unklaren und divergierenden klinischen Befunden ist.

Zusammenfassung

Temozolomid wird als Chemotherapeutikum beim Glioblastoma multiforme eingesetzt. In seltenen Fällen kann es zur Lungentoxizität kommen. Eine mögliche pulmonale Manifestation ist die kryptogene organisierende Pneumonie (COP), die ein typisches histopathologisches und computertomographisches Bild aufweist. Der diagnostische Goldstandard ist die thorakoskopische Lungenbiopsie. Charakteristisch für die COP ist das ausgezeichnete Ansprechen auf systemische Steroide, wobei allerdings nicht selten nach Absetzen der Medikamente ein Rezidiv auftritt.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Max Kuhn
Leitender Arzt für Pneumologie
Kantonsspital Graubünden
CH-7000 Chur
max.kuhn@ksg.ch

Literatur

- 1 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96.
- 2 Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25:53–64.
- 3 Gérard B, Aamdal S, Lee SM, et al. Activity and unexpected lung toxicity of the sequential administration of two alkylating agents – dacarbazine and fotemustine – in patients with melanoma. *Eur J Cancer.* 1993;29A: 711–9.
- 4 Su YB, Sohn S, Krown SE, et al. Selective CD4+ lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. *J Clin Oncol.* 2004;22:610–6.
- 5 Maldonal F, Limper AH, et al. Temozolomide-associated organizing pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:771–3.
- 6 Koschel D, Handzhiev S, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with the use of temozolomide. *Eur Resp J.* 2009;33:93–4.
- 7 Guilleminault L, Carré P, Diot P, et al. Alveo-interstitial pneumonia due to Temozolomide. *Revue Mal Resp.* 2008;25:880–4.
- 8 Cordier J-F. Cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Resp J.* 2006;28: 422–46.