

Eine nicht alltägliche Ursache

Reversible invalidisierende Dyspnoe

Simone Braun Semadeni, Thomas Hess

Kantonsspital Winterthur, Pneumologie

Abstract

Eine 62-jährige Patientin mit bekannter CLL (chronisch lymphatischer Leukämie) stellte sich mit massivem Husten und über acht Monate progredienter, invalidisierender Dyspnoe sowie Wheezing ohne Ansprechen auf Bronchodilatoren und Steroidtherapie vor. Lungenfunktionell zeigte sich bei formal fehlender Obstruktion eine zweigipflige Flussvolumenkurve, die hinweisend war auf das Vorliegen eines expiratorischen zentralen Atemwegskollapses. Dieser konnte bronchoskopisch und mittels dynamischer CT bestätigt werden. Ursächlich für die akquirierte schwere Instabilität der zentralen Atemwege waren rezidivierende respiratorische Infekte bei massivem Immunglobulinmangel im Rahmen der Grunderkrankung. Nach sechsmonatiger Immunglobulin-Substitutionstherapie ist die Patientin weitestgehend beschwerdefrei bei deutlich regredienten Atemwegswiderständen.

Hintergrund

Unter dem Begriff expiratorischer zentraler Atemwegskollaps (ECAC) fasst man zwei morphologisch und pathophysiologisch verschiedene Entitäten zusammen, die zum Teil auch gleichzeitig auftreten können [1]. Früher wurden sie unter dem Begriff Tracheobronchomalazie vereint. Heute differenziert man die eigentliche Tracheobronchomalazie (TBM) vom exzessiven dynamischen Atemwegskollaps (EDAC). Bei Ersterem kommt es durch Schwächung/Zerstörung der Knorpelstrukturen der zentralen Atemwege, bei Zweiterem durch ein das physiologische Mass überschreitendes Prolabieren der Pars membranacea ins Atemwegslumen bei jedoch stabilen Knorpelstrukturen zum expiratorischen Kollaps der Atemwege.

Bei Patienten mit COPD (chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) und Asthma tritt der EDAC als Konsequenz der peripheren Atemwegsobstruktion, bei morbidem Adipositas aufgrund der Restriktion und des positiven Pleuradrucks gehäuft auf [1]. Computertomografisch wurde in einem Kollektiv von COPD-Patienten bei 20% ein EDAC (definiert als >80%-ige Lumenreduktion während der Expiration, verglichen zur Inspiration) nachgewiesen [2]. Ein zufallsbefundlich dokumentierter EDAC bei COPD-Patienten muss jedoch nicht zwingend klinisch relevant sein.

Die Symptome des ECAC sind unspezifisch und können das Vorliegen einer obstruktiven Atemwegserkrankung imitieren.

Typischerweise präsentieren sich die Patienten mit starkem, teilweise bis zu Synkopen führendem Husten, Anstrengungsdyspnoe, gelegentlich Orthopnoe und Wheezing. Ätiologisch stehen akquirierte Formen der TBM und des EDAC im Vordergrund [3]: Prolongierte Intubation/Tracheotomie ist eine häufige Ursache einer meist segmentalen Tracheomalazie. Ebenso können Kompressionen der zentralen Atemwege durch intrathorakale Tumoren/Gefässanomalien oder Traumata zu TBM führen. Ältere Berichte aus den 70er Jahren machen chronische Entzündungen und Noxen wie Zigarettenrauch oder Aspiration/Reflux für die Entstehung von zentralen Atemwegsinstabilitäten verantwortlich. Die seltene Autoimmunerkrankung *Relapsing Polychondritis* kann zur diffusen TBM führen. Sehr selten ist die sich erst im Erwachsenenalter manifestierende kongenitale Form der idiopathischen Tracheobronchomegalie (Mounier-Kuhn-Syndrom).

Die Diagnose eines ECAC sollte bei entsprechender Klinik und insbesondere bei fehlendem Ansprechen auf eine etablierte Asthma/COPD-Therapie in Betracht gezogen werden. Eine Lungenfunktionsprüfung kann hinweisend sein. Die Diagnose wird mittels dynamischer Computertomographie (Low-dose-CT in Inspiration und während forcierter Expiration) oder durch dynamische Bronchoskopie gestellt [1], wobei eine objektive Quantifizierung mittels CT einfacher ist.

Kasuistik

Eine 62-jährige Nichtraucherin (Schweizerin, ehemalige Sekretärin) stellte sich im Mai 2014 in unserem pneumologischen Ambulatorium vor. Sie litt unter einem seit acht Monaten progredienten, zum Schluss massivsten Husten. Zudem bestand eine progrediente Dyspnoe, initial lediglich bei starker körperlicher Belastung, zuletzt aber bereits beim Ankleiden oder Duschen. Seit einiger Zeit auch Orthopnoe und bei kleinster Belastung konstant präsenten Wheezing. In den letzten zwei Jahren gehäuftes Auftreten von respiratorischen Infekten (Sinusitiden, Bronchitiden und einmalige Pneumonie) mit achtmaligem Bedarf einer Antibiotika-Therapie in den letzten sechs Monaten. In der Annahme eines Asthma bronchiale wurde die Patientin mit Atrovent®, Ventolin®, Pulmicort® und

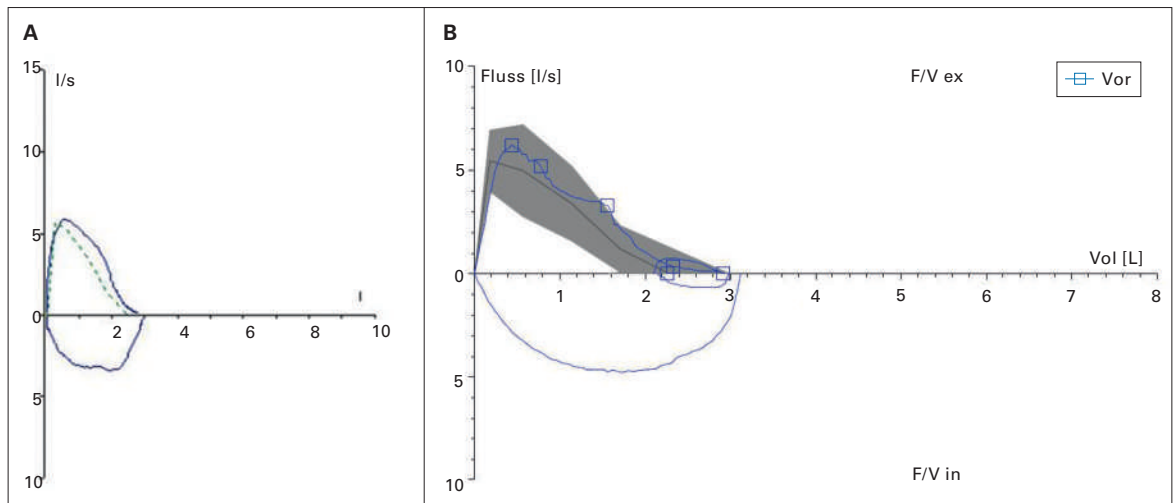


Abbildung 1: Spirometrie.

A 5/2008: Normalbefund.

B 5/2014: FEV₁/VC = 75%, FEV₁ 111%, VC 119%. Formal keine obstruktive Ventilationsstörung, jedoch im Verlauf neu aufgetretene Zweigipfligkeit der Fluss-Volumen-Kurve als Hinweis auf eine zwischenzeitlich aufgetretene fokale Atemwegsobstruktion mit folglich dyssynchroner expiratorischer Entleerung verschiedener Lungenabschnitte und daher Auftreten zweier zeitlich verschobener Expirationskurven. FEV₁: Einsekundenkapazität, VC: Vitalkapazität.

systemischen Steroiden behandelt, dies ohne Erfolg. In der persönlichen Anamnese erwähnenswert ist ein niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe/CLL Stadium IVB, Erstdiagnose 1997. Status nach mehreren Chemotherapien, zuletzt im Mai 2013. 2008 hatten wir die Patientin bereits aufgrund eines hartnäckigen Hustens in unserer Sprechstunde gesehen. Die Untersuchungen zeigten eine normale Lungenfunktion (Abb. 1A) und einen negativen Metha-

cholin-Bronchoprovokationstest. Der Husten war damals unter hochdosierter Protonenpumpeninhibitor-Therapie vollständig regredient.

Im Mai 2014 präsentierte sich klinisch eine bereits nach wenigen Metern Geradeausgehen deutlich dyspnoeische Patientin mit eindrücklichem expiratorischem Wheezing. Normale Vitalparameter (BD 133/73 mm Hg, Puls 99/min, Sättigung 97% unter Raumluft). Auskultatorisch expiratorisches Giemen

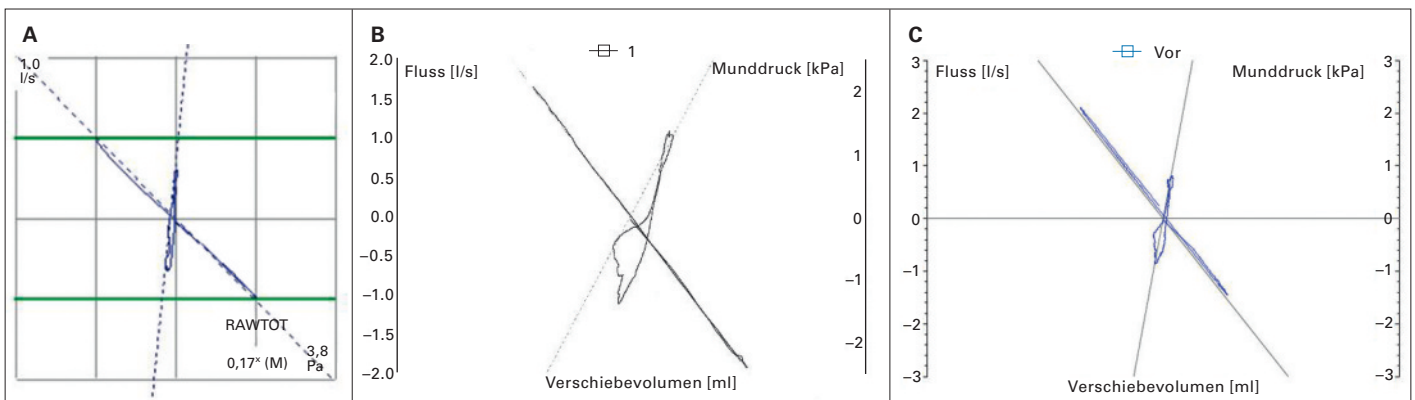


Abbildung 2: Bodyplethysmographie.

Die Aufzeichnung des Atemflusses (Ordinate [Inspiration nach oben]) gegenüber dem Kabinendruck (Abszisse) stellt die Flussdruckkurve dar. Der Atemwegswiderstand verhält sich reziprok zur Steilheit der Flussdruckkurve. Je flacher diese verläuft, desto grösser ist der Widerstand. Eine expiratorische Atemwegseinengung führt zu einem flacheren expiratorischen Kurvenverlauf und einer schlaufenartigen Aufweitung des Expirationsschenkels.

A 5/2008: RAWtot 0,17 kPa/l × s (58% Soll). Normalbefund.

B 5/2014: Im Verlauf 3,5-facher Anstieg des RAWtot auf 0,59 kPa/l × s (195% Soll), visuell ersichtlich aus der Abflachung des expiratorischen Schenkels der Flussdruckkurve und der schleifenartigen Aufweitung.

C 12/2014: Regredienz des Atemwegswiderstandes mit wieder steilerem Kurvenverlauf. RAWtot 0,36 kPa/l × s (121% Soll).

RAWtot: Atemwegswiderstand.

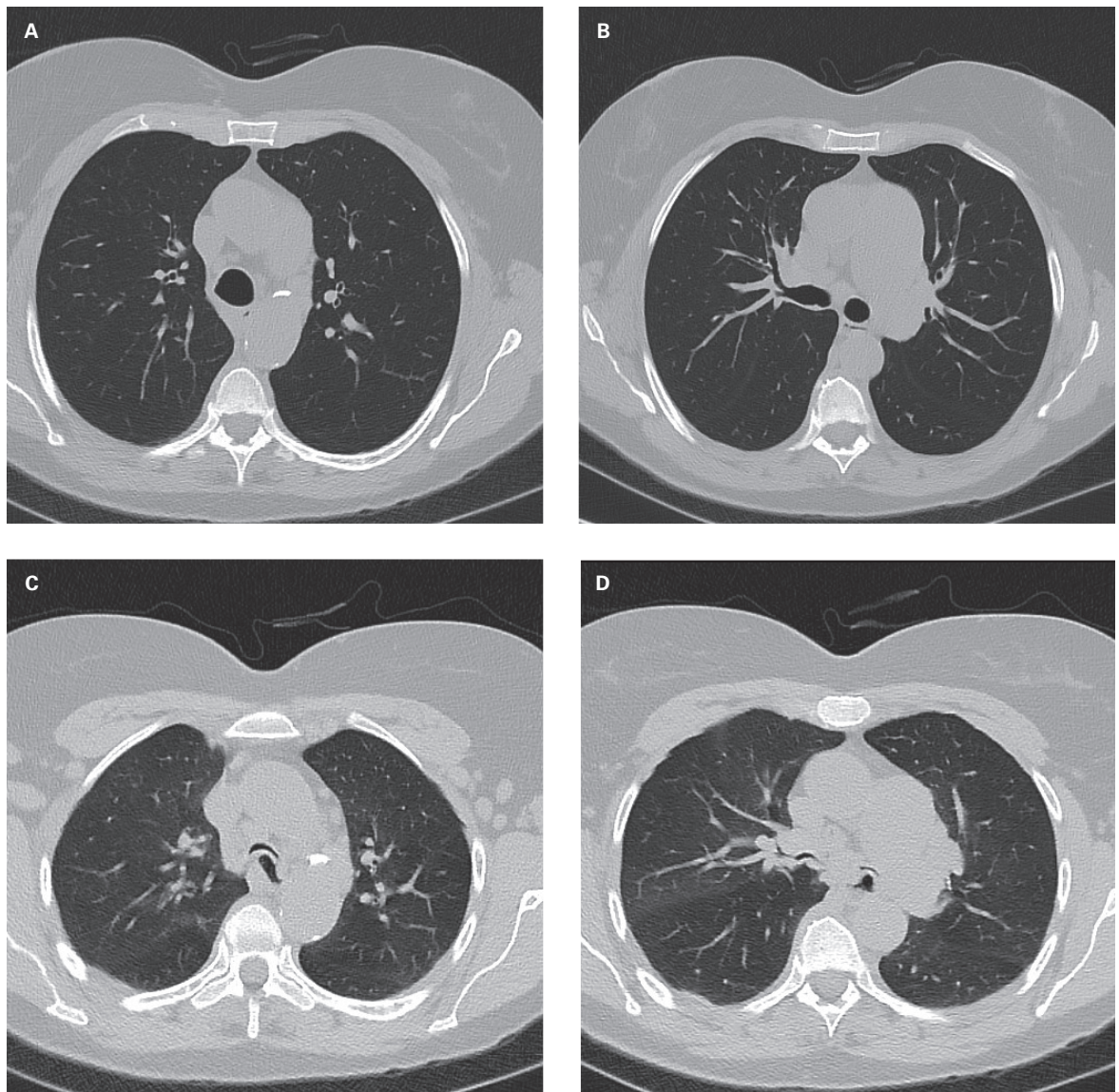


Abbildung 3: dynamische CT Thorax.

- A** Inspirationsaufnahme 1 cm über der Hauptcarina: normale Konfiguration der Trachea.
B Inspirationsaufnahme auf Höhe Bronchus intermedius: normale Konfiguration der Bronchien.
C Aufnahme während forcierter Expiration 1 cm über Hauptcarina: Abflachung der Knorpelspannen und Prolabieren der Pars membranacea ins Tracheallumen mit >90%-iger Lumenreduktion im Sinne eines schweren expiratorischen zentralen Atemwegskollapses vom kombinierten Typ (Tracheobronchomalazie und exzessiver dynamischer Atemwegskollaps).
D Aufnahme während forcierter Expiration auf Höhe Intermediärbronchus mit fast komplettem Verschluss desselben.

über allen Lungenfeldern, akzentuiert im Jugulum. Lungenfunktionell konnte formal keine obstruktive Ventilationsstörung nachgewiesen werden. Im Vergleich zum Vorbefund von 2008 zeigte sich jedoch eine neu aufgetretene Zweigipfligkeit der Fluss-Volumen-Kurve (Abb. 1B) sowie ein 3,5-facher Anstieg des Atemwegswiderstands (Abb 2A und B). Die CO-Diffusion lag mit 82% Soll im unteren Normbereich, unverändert zu 2008.

Im Labor: Hb 13,2 g/dl, Tc 117 000/µl, Leukozyten 10 350/µl, CRP <3 mg/l. Bronchoskopisch zeigte sich ein eindrücklicher ECAC mit bereits bei Ruheatmung

in Expiration >50%iger Lumenreduktion und komplettem Kollaps von Trachea und Hauptbronchien beim Husten. Der massive ECAC mit Ausdehnung bis in die Lappenbronchien konnte mittels dynamischer Computertomographie bestätigt, eine extrinsische Kompression der Luftwege durch eine intrathorakale Raumforderung ausgeschlossen werden (Abb. 3).

In der Annahme eines durch chronische Entzündung der zentralen Atemwege bei rezidivierenden Infekten und gastroösophagealem Reflux akquirierten Tracheobronchialkollapses haben wir zusätzlich zur bereits etablierten hochdosierten Therapie mit Pantoprazol

Ranitidin zur Nacht verordnet, konservative Refluxmassnahmen empfohlen und eine Immunglobulinbestimmung veranlasst.

Diese zeigte einen schweren Immunglobulinmangel: IgG total 1,7 g/l (Norm 7–16) mit Verminderung aller Subklassen, IgA <0,2 g/l (Norm 0,7–4), IgM <0,2 g/l (Norm 0,4–2,8).

Unter Immunglobulin-Substitutionstherapie mit Privigen® 30 g alle vier Wochen i.v. sind seit der ersten Verabreichung keine behandlungsbedürftigen respiratorischen Infekte mehr aufgetreten. Nach sechsmonatiger, komplikationsloser Therapie berichtet die Patientin über eine 99%-ige Regredienz des Hustens, vollständige Regredienz der Orthopnoe und eine eindruckliche Verbesserung der Anstrengungsdyspnoe. Der mMRC-Score ist von initial 4 (Dyspnoe beim Ankleiden) auf aktuell 1 (lediglich Dyspnoe bei schnellem Geradeausgehen/leichter Steigung) regredient. Klinisch ist kein Wheezing mehr auskultierbar, lungenfunktionell Regredienz des Atemwegswiderstandes von 195 auf 121% Soll (Abb. 2C).

Diskussion

Bei dieser Nichtraucherin mit bekannter CLL hat sich über einen relativ kurzen Zeitraum von lediglich acht Monaten eine schwere Instabilität der Atemwege mit massivem expiratorischem zentralem Atemwegskollaps und entsprechend invalidisierender Dyspnoe entwickelt. Bei Patienten mit Husten, Dyspnoe und Wheezing sollte (insbesondere bei fehlendem Ansprechen auf eine Asthma- oder COPD-Therapie) an das Vorliegen eines ECAC gedacht werden.

Der akquirierte ECAC muss in diesem Fall den während den letzten zwei Jahren rezidivierend aufgetretenen respiratorischen Infekten zugeschrieben werden. Ein Kofaktor war möglicherweise der bereits vor Jahren postulierte gastroösophageale Reflux. In der Literatur findet sich lediglich ein Fallbericht [4] über einen rasch sich entwickelnden symptomatischen ECAC bei einer Raucherin mit Zeichen der COPD.

Über die Inzidenz eines sich rasch entwickelnden symptomatischen ECAC und dessen Ansprechrate auf eine konservative, Ursachen-gerichtete Therapie gibt es keine Literatur. Dennoch sollte gemäss Empfehlung [1] primär immer die zugrundeliegende Ursache behandelt und der Verlauf hierunter abgewartet werden. Bei fehlendem Ansprechen sind das intermittierende pneumatische Stenting (CPAP-Therapie), bei ungenügendem Erfolg das versuchsweise Einsetzen eines Silikon-Stents mit bei günstigem Effekt allenfalls operativer Tracheoplastie weitere Therapieoptionen.

Bei bis zu 85% der Patienten mit CLL entwickelt sich im Verlauf der Krankheit ein Immunglobulinmangel [5]. Nicht alle dieser Patienten sind jedoch symptomatisch mit wie in diesem Fall rezidivierenden bakteriellen Infekten. Es wird empfohlen, bei Patienten mit CLL einen Immunglobulinmangel zu suchen und solche mit rezidivierenden Infekten primär mittels einer Antibiotikaprophylaxe zu behandeln. Aufgrund des Ausmasses der Immunglobulindefizienz wie auch der schweren Folgeerkrankung haben wir uns entschieden, bereits primär eine Substitution vorzunehmen.

Verdankungen

Dr. J. Soyka und Dr. V. Fretz, Institut für Radiologie, Kantonsspital Winterthur, für die zur Verfügung gestellten Bilder.

Finanzierung/Potentielle Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verpflichtungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Murgu S, Colt H. Tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse. *Clin Chest Med.* 2013 Sep;34(3):527–55.
- 2 Boiselle PM, Michaud G, Roberts DH, Loring SH, Womble HM, Millett ME, et al. Dynamic expiratory tracheal collapse in COPD: correlation with clinical and physiologic parameters. *Chest.* 2012 Dec;142(6):1539–44.
- 3 Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest.* 2005 Mar;127(3):984–1005.
- 4 Imaizumi H, Kaneko M, Mori K, Yamada K, Asakura K, Tamagawa M. Reversible acquired tracheobronchomalacia of a combined crescent type and saber-sheath type. *J Emerg Med.* 1995 Jan–Feb;13(1):43–9.
- 5 Dhalla F, Lucas M, Schuh A, Bhole M, Jain R, Patel SY, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol.* 2014 Apr;34(3):277–82.

Korrespondenz:
Dr. med. Simone Braun
Semadeni
FMH Innere Medizin
Pneumologie Kantonsspital
Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8401 Winterthur
simone.braunsemadeni[at]
ksw.ch