

Der lymphozytäre Pleuraerguss

# Eine (nicht ganz) unerwartete Diagnose ...

Lukas Graf, Christophe von Garnier

Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern; Klinik für Pneumologie, Tiefenauspital Bern

## Fallbericht

### Anamnese

Die Zuweisung eines 50-jährigen Patienten auf die pneumologische Abteilung erfolgte durch den behandelnden Rheumatologen bei linksseitigem Pleuraerguss und Konversion im *interferon-gamma release assay* (IGRA). Bei seronegativer Spondylarthritis stand der Patient seit 2007 unter Therapie mit dem TNF-alpha-Inhibitor Infliximab, worunter die Gelenkbeschwerden gut kontrolliert waren. Vor Therapiebeginn wurde ein IGRA mit negativem Testresultat durchgeführt.

Aktuell berichtet der berufstätige Patient über eine progrediente Anstrengungsdyspnoe und einen seit Jahren

vorhandenen morgendlichen, trockenen «Raucherhusten», hingegen wurden Fieber, Nachtschweiss und Gewichtsverlust verneint.

### Untersuchungsergebnisse

Klinisch war der Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand, normoton und normokard sowie afebril. Laboranalytisch bestanden eine leichte normochrome, normozytäre Anämie, ein CRP von 30 mg/l und ein negativer HIV-Test. In der konventionellen Röntgenuntersuchung fiel ein linksseitiger basaler Pleuraerguss ohne offensichtliche Parenchymveränderungen auf (Abb. 1). In der CT-Untersuchung bestätigte sich der Erguss, ansonsten waren keine anderweitigen Auffälligkeiten, insbesondere keine Lymphadenopathien, Raumforderungen, Infiltrate oder kavernöse Läsionen, festzustellen (Abb. 2). Der Erguss wurde sonographisch gesteuert punktiert, dabei wurden 500 ml eines gelbserösen, lymphozytenreichen Exsudats abgelassen. Die Auraminfärbung und PCR-Untersuchung für *Mycobacterium tuberculosis* waren negativ und zytologisch keine malignen Zellen nachweisbar. Zwischenzeitlich wurden zwei Sputa abgenommen, in denen sich überraschenderweise säurefeste Stäbchen (Auramin) mit positiver PCR für *Mycobacterium tuberculosis* nachweisen liessen.

### Therapie und Verlauf

Bei formal «offener» Tuberkulose und Pleuritis tuberculosa wurde der Patient isoliert und mit der antituberkulösen Viererkombination Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), Ethambutol (E) anbehandelt. Die Kultur bestätigte im Verlauf ein pansensibles *Mycobacterium tuberculosis*. Nach zweiwöchiger Therapie waren keine säurefesten Stäbchen im Sputum mehr nachweisbar. Die tuberkulostatische Viererkombination wurde für zwei Monate, die Konsolidationsphase mit Isoniazid und Rifampicin bei Immunsuppression auf insgesamt sieben Monate verlängert. Der Patient tolerierte die Therapie gut mit komplett rückläufiger Symptomatik und radiologischer Abheilung des Pleuraergusses (Abb. 3).

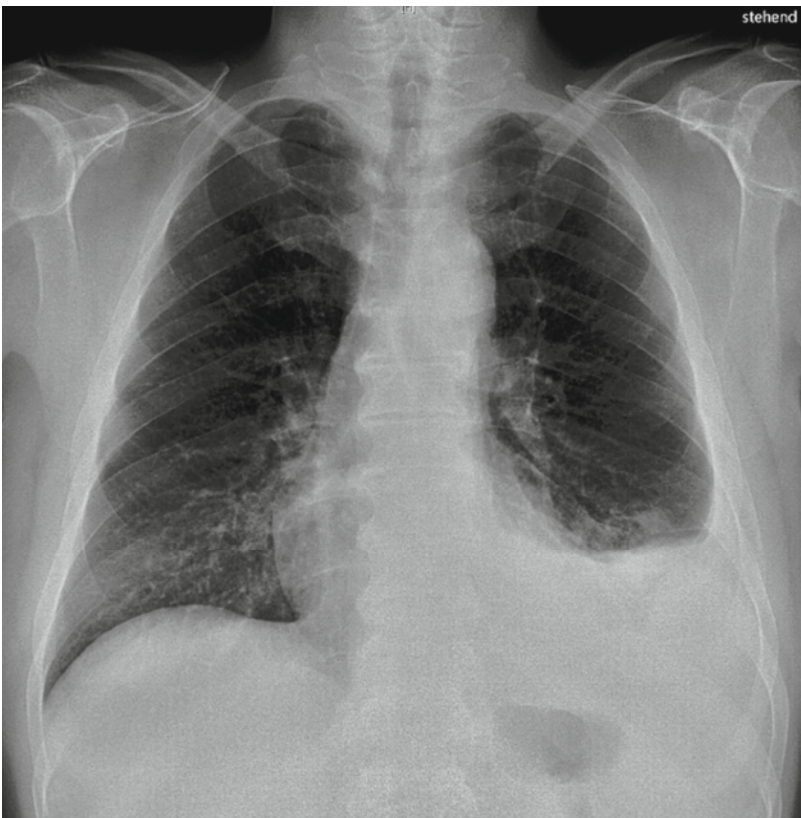


Abbildung 1: Röntgen-Thorax vor Therapie.

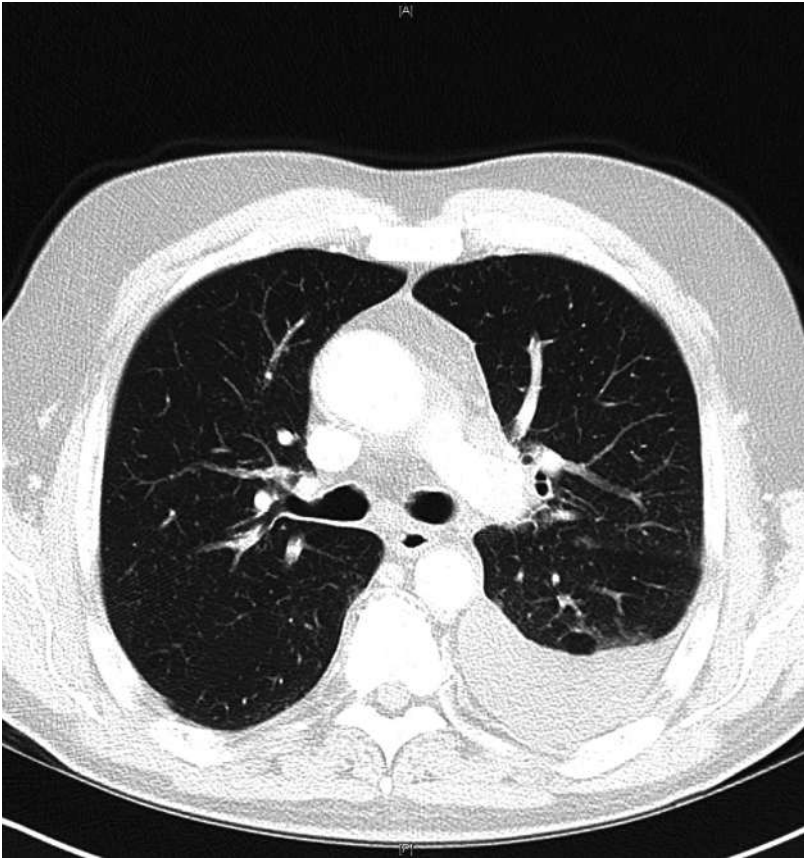


Abbildung 2: CT-Thorax vor Therapie.

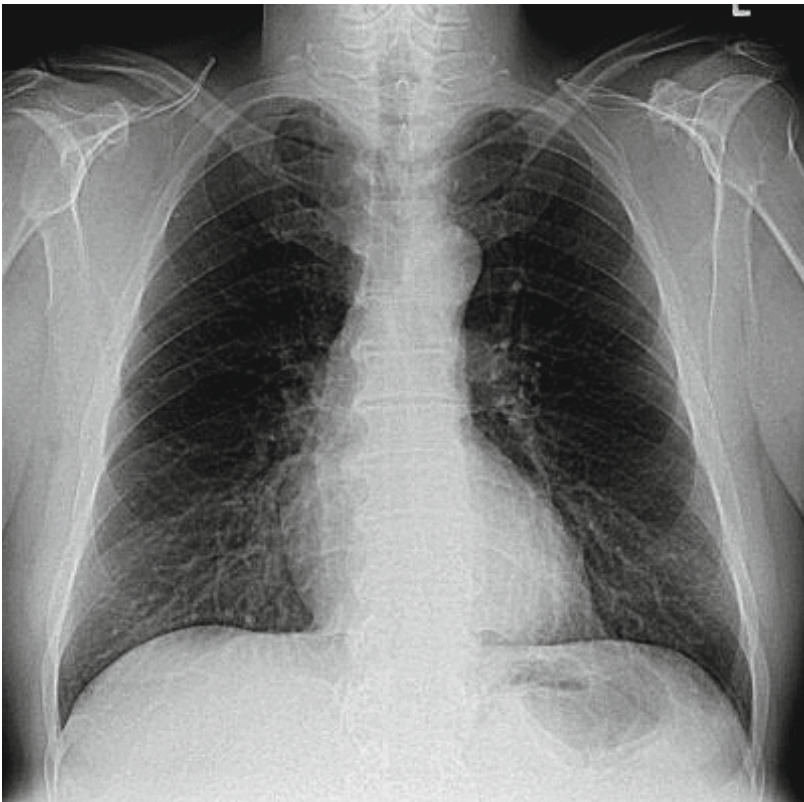


Abbildung 3: Röntgen-Thorax nach Abschluss der Therapie.

## Diskussion

Weitaus die häufigsten Ursachen eines lymphozytären Pleuraergusses sind Neoplasien (45%) und Tuberkulose (16%). Weitere Ursachen können rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Urämie, Pneumonie, aortokoronare Bypass-Operation oder auch einmal eine Herzinsuffizienz sein [1]. Im beschriebenen Fall handelt es sich um eine tuberkulöse Pleuritis. Meist entsteht diese aufgrund eines Einbruchs/Entzündung per continuitatem bei pulmonalem Herd mit Entwicklung einer Hypersensitivitätsreaktion auf Mykobakterien und mykobakterielle Antigene [2]. Bei fehlenden parenchymatösen Läsionen kann eine hämatogene Streuung vorliegen. Bei Verdacht auf eine tuberkulöse Pleuritis sollte primär eine Ergussanalyse erfolgen, wobei typischerweise ein lymphozytenreiches (oftmals >80% Lymphozyten) Exsudat mit erniedrigter Glukose und erniedrigtem pH vorliegt. Weiterhin wird eine *M. tuberculosis*-PCR empfohlen – diese Untersuchung weist eine Sensitivität von ~46% und Spezifität von ~99% auf [3]. Bei hohem klinischem Verdacht sollte zudem die Adenosin-Deaminase (ADA) bestimmt werden, die eine gute Sensitivität, aber etwas geringere Spezifität hat (kann auch bei Empyem, Mesotheliom, Lungenkarzinom oder parapneumonischem Erguss positiv sein). Die kulturelle Analyse hingegen ist häufig unergiebig mit einem positiven Ergebnis in nur 20–30% der Fälle [4]. Lässt sich mit diesen Analysen noch keine Diagnose stellen, sollte eine Sputumanalyse und falls negativ, eine Pleurabiopsie (videoassistierte Thorakoskopie) durchgeführt werden. Als Therapie kann bei pansensiblen Keim das Standardschema (2 HRZE gefolgt von 4 HR) angewendet werden. Zur Verhinderung einer «gefesselten Lunge» oder relevanter fibrotisch-narbiger Adhäsionen sollte der Erguss bis zum Ansprechen der Therapie abpunktiert werden (allenfalls auch repetitiv). Für Steroide gibt es hingegen keine Evidenz als ergänzende Therapie [5].

Im vorliegenden Fall bestand ein lymphozytärer Erguss ohne jegliche parenchymatöse Lungenläsionen, aber mit säurefesten Stäbchen und positiver Kultur für *M. tuberculosis* im Sputum. Üblicherweise werden Patienten mit Tuberkulose-assoziiertem Erguss als Sputumnegativ und nicht-infektiös angesehen. Bei Patienten mit einem Tuberkulose-assoziierten Erguss ohne zusätzliche konventionell-radiologische Veränderungen liessen sich in einer Studie von Conde et al. in 12% säurefeste Stäbchen im Pleuraerguss, jedoch in 52% *M. tuberculosis* im induzierten Sputum nachweisen [6]. Diese Daten suggerieren, dass Sputumuntersuchungen bei Patienten mit einem Tuberkulose-Erguss auch ohne radiologische Hinweise für einen pulmonalen Befall durchgeführt werden sollten.

Korrespondenz:  
Dr. med. Lukas Graf  
Inselspital  
Freiburgstrasse  
CH-3010 Bern  
lukas.graf[at]insel.ch

Beim vorliegenden Fall unter Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor und Konversion im IGRA wurde trotz negativer Ergussanalysen und fehlender parenchymatöser Lungenläsionen eine Sputumprobe entnommen, mit der die Diagnose ohne weitere invasive pleurale Untersuchungen gestellt werden konnte. TNF-alpha spielt – durch Regulation der Granulombildung, Makrophagenaktivierung, Chemokinproduktion und Rekrutierung von Immunzellen – im Abwehrprozess gegen die Tuberkuloseinfektion eine zentrale Rolle [7]. Suggestiv konnte durch die Suppression von TNF-alpha keine «klassische» Form der tuberkulösen granulomatösen Entzündungsreaktion mit Bildung von infiltrativen/kavernösen Läsionen entstehen.

Eine immunsuppressive Therapie mittels TNF-alpha-Inhibitoren erhöht generell das Risiko, einerseits einer Reaktivierung einer latenten tuberkulösen Infektion, andererseits einer Neuinfektion. Das Risiko variiert zwischen 0,2 und 4%, in Abhängigkeit von der Tuberkuloseprävalenz und der verwendeten Substanz (höchstes Risiko mit Infliximab). Ein Screening vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie und allfällige Behandlung einer latenten Tuberkulose sind daher indiziert, um das Risiko einer aktiven tuberkulösen Infektion zu reduzieren. In unserem Fall wurde vor Beginn

der Therapie ein negatives Screening dokumentiert, im Verlauf kam es dann aber zu einer Konversion des IGRA. Dies ist am häufigsten durch eine Neuexposition gegenüber *M. tuberculosis* während der Therapie bedingt, kann aber auch von einer Reaktivierung einer nicht-diagnostizierten latenten Infektion (falsch negatives Testresultat des IGRA bei vorbestehender Immunsuppression) stammen.

Ein generelles Re-Screening unter bestehender Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren bei asymptomatischem Patienten mit initial negativem Resultat wird kontrovers diskutiert. Je nach Testverfahren (Mantoux, Quantiferon oder T-Spot) und Tuberkuloseprävalenz wird eine Konversion in 0–30% beschrieben (Therapiedauer drei Monate bis drei Jahre). Unklar bleibt hier aber, ob es sich um effektive Konversionen oder falsch positive Resultate bei individueller Variabilität des Testverfahrens handelt [8]. Ein Re-Screening ist daher nur bei Tuberkulose-Infektionsrisiko sowie verdächtiger Symptomatik empfohlen.

#### Disclosure statement

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

#### Literatur

- 1 Castro D. et al. «Diagnostic value of adenosine deaminase in non-tuberculous lymphocytic pleural effusions.» *Eur Respir J* 2003; 21: 220–224
- 2 Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology* 2010; 15:451.
- 3 Trajman A et al. «Accuracy of polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis.» *Respir Med* 2014; 108:918.
- 4 Villegas MV et al. «Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis.» *Chest* 2000; 118:1355.
- 5 Gopi A et al. «Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006.» *Chest* 2007; 131:880.
- 6 Conde MB et al. «Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis.» *Am J Respir CritCare Med.* 2003;167(5):723–5.
- 7 Harris J et al. «How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity.» *Clin Exp Immunol* 2010 161, 1–9.
- 8 Hatzara C et al. «A Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases.» *Ann Rheum Dis.* 2014 May.

## Schlussfolgerungen für die Praxis

Die häufigsten Ursachen für einen lymphozytären Pleuraerguss sind Neoplasien und Tuberkulose. Bei immunsupprimierten Patienten (insbesondere unter Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren) mit positivem IGRA und lymphozytärem Pleuraerguss sollte auch ohne lungenparenchymatöse Läsionen eine Tuberkulose mittels Sputumanalyse (spontan, induziert) oder Bronchoskopie und allenfalls Pleurabiopsie gesucht werden. Bei Patienten unter Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren mit initial negativer Screeninguntersuchung für Tuberkulose ist ein Re-Screening bei vorhandenem Tuberkulose-Infektionsrisiko oder bei verdächtiger Symptomatik empfehlenswert.