

[Eine Zuweisung, mehrere Diagnosen](#)

Pulmonales Panoptikum nach Lungenbiopsie

Nicolas Henzi^a, Bart Vrugt^b, Didier Schneider^c, Jan-Dirk Studt^d, Lars C. Huber^a

^a Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich

^b Institut für klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich

^c Klinik für Thoraxchirurgie, UniversitätsSpital Zürich

^d Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich

Fallbericht

Eine 56-jährige asymptomatische Patientin wurde zur weiteren Abklärung von pulmonalen Rundherden aus einem Regionalspital in die thoraxchirurgische Sprechstunde unserer Universitätsklinik zugewiesen.

Bei der Patientin war eine mittelschwere chronisch-obstruktive Pneumopathie (COPD) mit einer post-bronchodilatatorischen Einsekundenkapazität von 69% des Sollwertes (FEV1 1,73 l) bekannt. Bereits ein Jahr vor der aktuellen Hospitalisation hatte die Patientin ihren Nikotinkonsum (40 py) sistiert. In der Vorgeschichte fiel zudem ein operativ behandelter Bridenileus auf, der mehrere Revisionsoperationen nach sich gezogen hatte. Während der damaligen Hospitalisation kam es nach Einlage von zentralen Venenkathetern zu Thrombosen der Venae jugulares beidseits. Eine therapeutische orale Antikoagulation wurde über einen Zeitraum von sechs Monaten durchgeführt. Die in der Folge durchgeführten Abklärungen ergaben eine aktivierte-Protein-C-(APC-)Resistenz bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation (R506Q).

Die aktuelle Zuweisung erfolgte zur Beurteilung eines 20 mm messenden zentral nekrotischen Rundherdes im apikalen Lungenoberlappen rechts (Abb. 1A) und eines ebenfalls apikal rechts gelegenen nodulär konfigurierten Rundherdes mit einem Durchmesser von 8 mm. Diese Befunde waren anlässlich einer Hospitalisation aufgrund einer COPD-Exazerbation in der Computertomographie (CT) festgestellt worden. Bronchoskopisch fand sich ein normaler Befund. Eine bronchoalveoläre Lavage ergab kulturell das Wachstum von *Candida albicans* sowie *Aspergillus spp.*, war aber negativ für maligne Zellen oder Mykobakterien. Eine im Anschluss durchgeführte PET-CT zeigte eine schwache metabolische Aktivität des grösseren Rundherdes (Abb. 1B) ohne Hinweise für eine Metastasierung.

Aufgrund der Radiologie und des Risikoprofils der Patientin erfolgte eine Resektion der beiden Herde im apikalen Oberlappen rechts mittels thorakoskopischem

Zugang. Der Oberlappen rechts war mit der Thoraxwand verwachsen, so dass eine Adhäsiolyse durchgeführt werden musste. Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung zeigte keine Malignität, weshalb nur eine Teilresektion des rechten Oberlappens erfolgte. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos.

Die definitive Histologie zeigte Pilzstrukturen (*Aspergillus spp.*, Abb. 1C), eine subpleurale Narbe mit Fibroelastose sowie Zeichen einer respiratorischen Bronchiolitis, wie sie praktisch bei allen Rauchern gefunden wird [1]. Zusätzlich fand sich ein frischer Thrombus in einem Pulmonalarterienast (Abb. 1D) und ein rekanalisiertes Gefäss mit asymmetrischer Intimafibrose und eisenüberladenen Makrophagen («postthrombotische Vaskulopathie»). Der Nachweis des Thrombus konnte – anders als bei den Jugularvenenthrombosen in der Vorgeschichte – nicht mit einem Provokationsfaktor in Verbindung gebracht werden.

Aufgrund der Histologie handelte es sich bei den beiden resezierten Lungenrundherden um Aspergillome. Histopathologisch bestand der Verdacht auf rezidivierende periphere Pulmonalarterienembolien. Aufgrund des Nachweises einer frischen (unprovokierten) Thromboembolie, histologischen Hinweisen für rezidivierende Lungenembolien und provozierten Thrombosen der V. jugularis in der Vorgeschichte wurde der Beginn einer Dauerantikoagulation empfohlen.

Aufgrund der Histologie handelte es sich bei den beiden resezierten Lungenrundherden um Aspergillome

Zum Ausschluss einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) wurde das NT-pro-BNP bestimmt, das normal war. Das EKG zeigte keine Hinweise auf eine Rechtsherzbelastung. Die Echokardiographie ergab einen normalen Druckgradienten über der Trikuspidalklappe (RV/RA) von 22 mm Hg. Bei einer postoperativen Verlaufskontrolle zeigte sich die Patientin komplett beschwerdefrei.

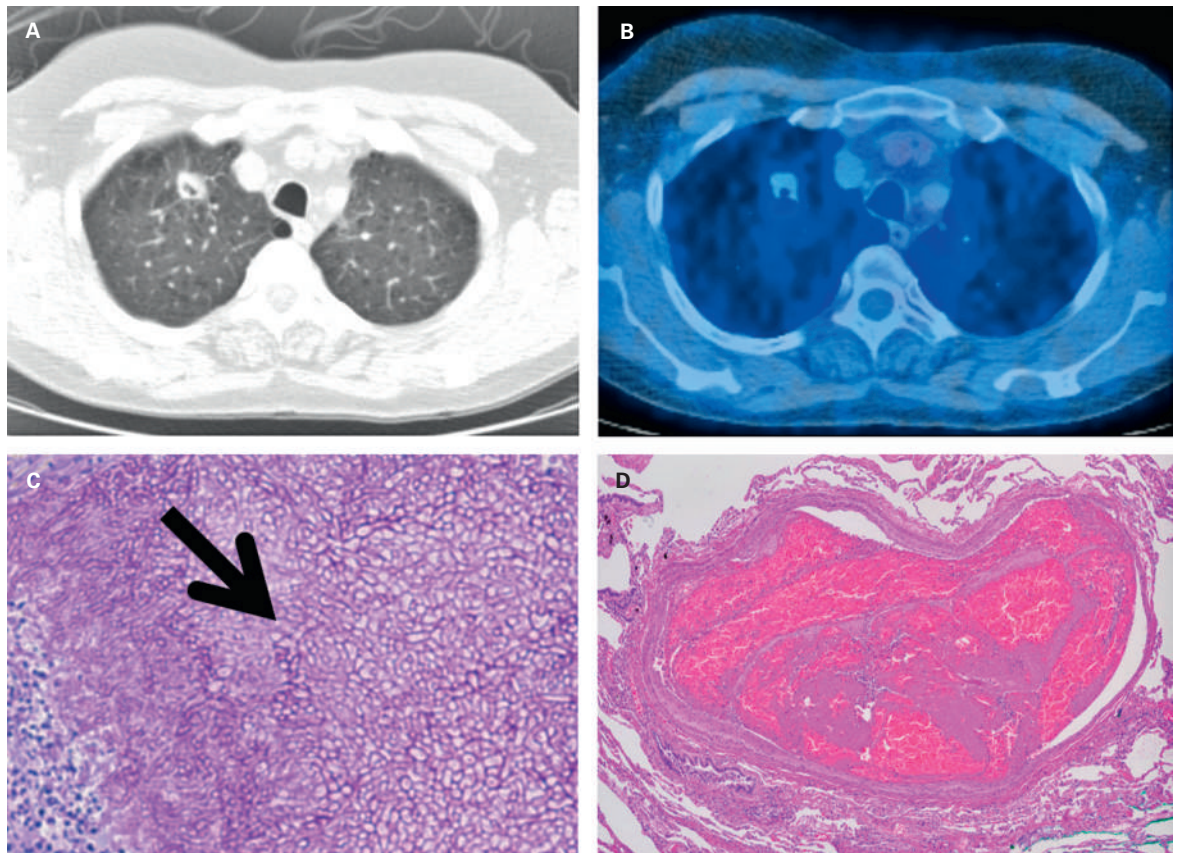


Abbildung 1: Emphysematöse Veränderungen in der nativen Computertomographie mit zentral einschmelzender Konsolidation im Oberlappen rechts (A) ohne metabolische Aktivität im korrelierenden PET-CT-Schnitt (B). Resektat mit Nachweis von Pilzstrukturen (*Aspergillus spp.*) in der PAS-Färbung gut vereinbar mit einem Aspergillom. Der schwarze Pfeil markiert die Pilzstrukturen (C). Im Lungenresektat fand sich zudem ein frischer Fibrinthrombus in einem Pulmonalarterienast (D).

Diskussion

Dieser Fall scheint uns aufgrund der folgenden Punkte diskussionswürdig: Aufgrund

- 1) des Befunds eines Aspergilloms bei einer Patientin mit COPD,
- 2) der Rolle der Thrombophilie-Abklärung bei einer venösen Thromboembolie und
- 3) der Entwicklung einer chronisch-thromboembolischen Erkrankung (CTE) nach akuter Lungenembolie.

1. Aspergillom bei COPD

Das Spektrum der Aspergillus-Manifestationen in der Lunge ist breit [2]: Die Inhalation von entsprechenden Sporen machen in einer gesunden Lunge keine Krankheitsmanifestationen. Bei Patienten mit einem Bronchialasthma oder einer cystischen Fibrose kann es zu einer Sensibilisierung in Form einer allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) kommen. In entsprechenden Parenchymveränderungen (z.B. Kaverne, Emphysebullae) können sich Aspergillen einnisten. Es handelt sich dann um ein Aspergillom, das als potentiell gefährliche Komplikation zu einer Lungenblutung

führen kann. Bei ausgebaute Immunsuppression schliesslich zeigt sich als schwere Komplikation eine invasive Aspergillose – dieses Krankheitsbild ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Bei unserer Patientin mit einer COPD und einem CT-morphologisch dokumentierten Lungenemphysem zeigte sich ein Aspergillom im Resektat von Lungenrundherden ohne Hinweise für eine Angioinvasion.

Die Inzidenz von Aspergillomen bei COPD ist unklar, da keine systematische Erfassung erfolgt. In einer retrospektiven Studie mit 126 Patienten mit einer chronischen pulmonalen Aspergillose bzw. einem Aspergillom wurde aber immerhin bei einem Drittel der Patienten COPD/Emphysem als zugrundeliegende Erkrankung identifiziert – COPD-Patienten stellen damit die grösste Gruppe von Aspergillom-Patienten [3]. Ob eine Therapie mit inhalativen Steroiden bzw. wiederholte kurzfristige systemische Therapien im Rahmen von Exazerbationen bei COPD-Patienten die Inzidenz von Aspergillomen beeinflusst, ist unklar – ein entsprechender Mechanismus aber zumindest denkbar.

Mit der Resektion waren die Aspergillome bei unserer Patientin kurativ behandelt, eine zusätzliche (anti-

fungale) Therapie war nicht indiziert. Generell bleibt anzumerken, dass bei dieser Patientin mit einer mittelschweren COPD (spirometrisch GOLD 2), fehlenden Hinweisen für ein konkomittierend vorhandenes Asthma bronchiale und ohne gehäufte Exazerbationen die Indikation für inhalative Steroide nicht gegeben war.

2. Thrombophilie-Abklärung bei venösen Thromboembolien (VTE)

Indikationen und Umfang einer Thrombophilieabklärung werden nach wie vor kontrovers diskutiert. Übereinstimmung herrscht dahingehend, dass die unselektive Abklärung aller Patienten nach einer Thromboembolie nicht sinnvoll ist, zumal die Suche nach hereditären Thrombophilien nach aktuellem Wissensstand nicht zu einer Verminderung des Rezidivthromboserisikos führt. Die Abklärung bestimmter Patientengruppen kann aber sinnvoll sein, sofern das Untersuchungsergebnis das weitere Management beeinflusst. Dies können beispielsweise sein: Patienten mit einer ersten Thromboembolie in jungem Lebensalter, Patienten mit Thromboembolien an ungewöhnlicher Lokalisation, Neugeborene und Kinder mit einer Purpura fulminans oder Erwachsene, die unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten Hautnekrosen entwickeln. Die Laboranalysen umfassen typischerweise die Suche nach den hereditären Thrombophilien APC-Resistenz / Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Genmutation, Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangel sowie kongenitale Dysfibrinogenämien, daneben als erworbene Thrombophilien die Suche nach Antiphospholipid-Antikörpern und nach Hinweisen im Blutbild auf eine myeloproliferative Neoplasie. Nach Viszeralgefässverschlüssen wird zusätzlich nach der aktivierenden JAK2-V617F-Mutation der hämatopoietischen Stammzelle und einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie gesucht. Um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden, sollte die Laborabklärung nicht im akuten Stadium der Thromboembolie durchgeführt werden. Auch sollten Einflüsse von Antikoagulantien auf verschiedene Tests berücksichtigt werden (z.B. Verminderung von Protein C und S durch Vitamin-K-Antagonisten, falsch-positiver Lupus-Antikoagulans-Test unter Einnahme eines Faktor-Xa-Antagonisten).

3. Chronisch-thromboembolische Erkrankung

VTE sind häufige Erkrankungen, ihre Inzidenz liegt bei >1:1000. Zwischen 0,1 und 9,1% dieser Patienten entwickeln – gemäss internationalen Register-Daten – im Verlauf von zwei Jahren eine chronisch-thromboembolische Erkrankung (CTE) [4]. Diese kann mit oder ohne Erhöhung des pulmonalen Drucks einhergehen.

Bei entsprechendem Druckanstieg spricht man von einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH). An diese Diagnose sollte gedacht werden, wenn bei einem Patienten mit stattgehabter akuten Lungenembolie das Symptom Dyspnoe über einen Zeitraum von mehr als drei bis sechs Monaten persistiert, obwohl eine – therapeutisch eingestellte – orale Antikoagulation etabliert war. Die Richtlinien zur Behandlung der akuten Lungenembolie empfehlen in diesem Setting die Durchführung einer Echokardiographie als Screening-Methode. Bei echokardiographisch nachgewiesener Drucksteigerung muss die Diagnose mittels Rechtsherzkatheter bestätigt und die Ursache mit einer Bildgebung (in der Regel einer Perfusionsszintigraphie) geklärt werden. Bei angiographisch dokumentierten zentralen Läsionen muss eine operative Sanierung mittels Pulmonalisendarterektomie (PEA) evaluiert werden. Diese Therapie ist – durchgeführt an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung für diesen Eingriff – potentiell kurativ. Bei sehr periphereren Läsionen kommen spezifische Vasodilatoren für pulmonale Hypertonie in Frage (Riociguat), bei ausgewählten Patienten eine Lungentransplantation.

Ungewöhnlich bei unserem Fall ist die Tatsache, dass die Diagnose einer CTE mittels Biopsie gestellt wurde. Dies untermauert die Annahme, dass die Dunkelziffer von chronisch-thromboembolischen Erkrankungen nach einer akuten Lungenembolie hoch ist und mit Register-Daten unterschätzt wird. Aufgrund der Vorgeschichte und den vermutlich rezidivierenden Ereignissen haben wir auch ohne pulmonale Symptomatik eine orale Antikoagulation empfohlen. Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie hatten wir mittels Echokardiographie keine gefunden. Als Alternative zum Ausschluss einer pulmonalen Hypertonie im Rahmen der chronisch-thromboembolischen Erkrankung kann neben der Echokardiographie auch eine Screening-Methode aus der Kombination von EKG und pro-BNP durchgeführt werden: Sind beide normal, liegt der negative Prädiktionswert für das Vorliegen einer CTEPH gemäss einer interessanten Studie von Klok et al. bei >98% [5]. Auf weitere Abklärungen im Hinblick auf eine pulmonale Hypertonie haben wir in unserem Fall verzichtet. Die Inzidenz der APC-Resistenz scheint bei CTEPH nicht gehäuft zu sein [6].

Schlussfolgerung

Der Befund «Rundherd» ist häufig und wird gemäss älteren Schätzungen in ca. 1:500 Röntgenbildern gefunden. Die meisten Rundherde sind gutartig, wobei mehr als 100 verschiedene Ursachen für benigne Rundherde

beschrieben wurden. Bei Vorliegen von bestimmten Patientencharakteristika (Alter, Malignom in der Vorgeschichte, Raucheranamnese, obstruktive Lungenerkrankung) steigt die Wahrscheinlichkeit für maligne Ursachen eines Rundherdes. Bei der oben beschriebenen Patientin lagen mehrere dieser Risikofaktoren vor, und eine zielführende Diagnostik mit operativer Entfernung und Materialgewinnung war indiziert. In der histopathologischen Aufarbeitung dieses Falles konnte neben einem Aspergillom auch eine akute und chronisch-thromboembolische Erkrankung diagnostiziert werden. Diese Diagnosen sind als Ko-Inzidenz aufzufassen und haben keinen direkten Zusammenhang. Während die Pilzkrankung mit der Resektion kurativ behandelt ist, erfordert die Diagnose einer Thromboembolie eine therapeutische Antikoagulation – aufgrund der Vorgeschichte lebenslang. Dieser Fall unterstreicht die Wichtigkeit, pulmonale Rundherde gemäss den gängigen Kriterien nachzuverfolgen und weiter abzuklären, da auch nicht-maligne Ursachen eine therapeutische Konsequenz haben können.

Korrespondenz:

Dr. med. Nicolas Henzi
Klinik für Pneumologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
Nicolas.Henzi[at]usz.ch

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice D B. (1974). Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *The New England Journal of Medicine*. 291(15):755–8. <http://doi.org/10.1056/NEJM197410102911503>.
- 2 Kosmidis C, Denning DW. (2015). The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 70(3),270–7. <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291>.
- 3 Smith NL, Denning DW. (2011). Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *The European Respiratory Journal*. 37(4),865–72. <http://doi.org/10.1183/09031936.00054810>.
- 4 Lang I. (2015). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *European Respiratory Review: an Official Journal of the European Respiratory Society*. 24;(136):246–52. <http://doi.org/10.1183/16000617.00001115>.
- 5 Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, et al. (2011). A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 128(1),21–6. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.03.004>.
- 6 Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillot H, Meyer D, Simonneau G. (2000). Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 15;(2):395–9.