

Frühzeitig daran denken

Ungewöhnliche Lungenerkrankung bei aggressivem ZNS-Lymphom

Marion Nägeli^a, Diana Born^b, Birgit Traichel^c, Christian Taverna^d, Martin Krause^a

^a Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen; ^b Pathologie, Kantonsspital St. Gallen; ^c Palliative Care, Kantonsspital Münsterlingen;

^d Onkologie, Kantonsspital Münsterlingen

Fallbericht 1

Bei einer 52-jährigen Schweizerin wurde im Rahmen einer neu aufgetretenen Hemiparese sowie zunehmender neuropsychologischer Defizite bioptisch die Diagnose eines diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms des Zentralnervensystems (ZNS) gestellt.

Nach der Diagnosestellung wurde eine kombinierte Immun-Chemotherapie mit Rituximab, Hochdosis-Methotrexat und Cytarabin begonnen. Eine hochdosierte Steroidtherapie mit Dexamethason erfolgte ab Diagnosestellung (initial 16 mg täglich), diese konnte im Verlauf nach insgesamt achtwöchiger Therapie-dauer ausgeschlichen werden.

Vor dem dritten Zyklus der Immun-Chemotherapie – sechs Wochen nach Therapiebeginn – zeigte das konventionelle Thorax-Röntgenbild erstmalig mehrere pulmonale Rundherde. Die Patientin war in einem sehr guten Allgemeinzustand, afebril und hustenfrei, so dass der dritte Immun-Chemotherapie-Zyklus wie geplant durchgeführt wurde. Eine Neutropenie war bis dahin nicht aufgetreten.

Im Anschluss an diesen Zyklus stellte sich computertomographisch der Verdacht auf eine invasive pulmonale Aspergillose (Abb. 1A und B). Bei nachgewiesenem

Galactomannan im Sputum wurde eine antimykotische Therapie mit Voriconazol begonnen. Die definitive Diagnosesicherung der Aspergillose erfolgte schliesslich histologisch mittels transthorakaler Biopsie. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich erstmalig eine Neutropenie von minimal 0,2 G/l. Die Neutrophilen waren maximal fünf Tage unter 0,5 G/l.

Bei sowohl klinisch als auch bildgebend günstigem Verlauf der pulmonalen Rundherde sowie mehrfach nachgewiesenen therapeutischen Voriconazolspiegeln wurde die zunächst pausierte Chemo-Immuntherapie im Verlauf wieder aufgenommen.

Eine Woche nach dem zunächst komplikationslos verabreichten vierten Zyklus trat die Patientin notfallmässig ins Spital ein, mit septischem Zustandsbild unter weiterhin laufender oraler Voriconazoltherapie. Hämatologisch bestand keine Neutropenie. Radiologisch fand sich neu ein Infiltrat im linken Oberlappen, während sich die nachgewiesenen Aspergilloseherde im rechten Mittellappen leicht grössenregredient darstellten. Die Oberlappenpneumonie nahm innerhalb weniger Tage trotz breiter antibiotischer Therapie mit Meropenem und Tobramycin sowie antimykotischer Therapie mit Voriconazol massiv zu, mit einer Totalverschattung der linken Lunge sowie zunehmender respiratorischer



Marion Nägeli

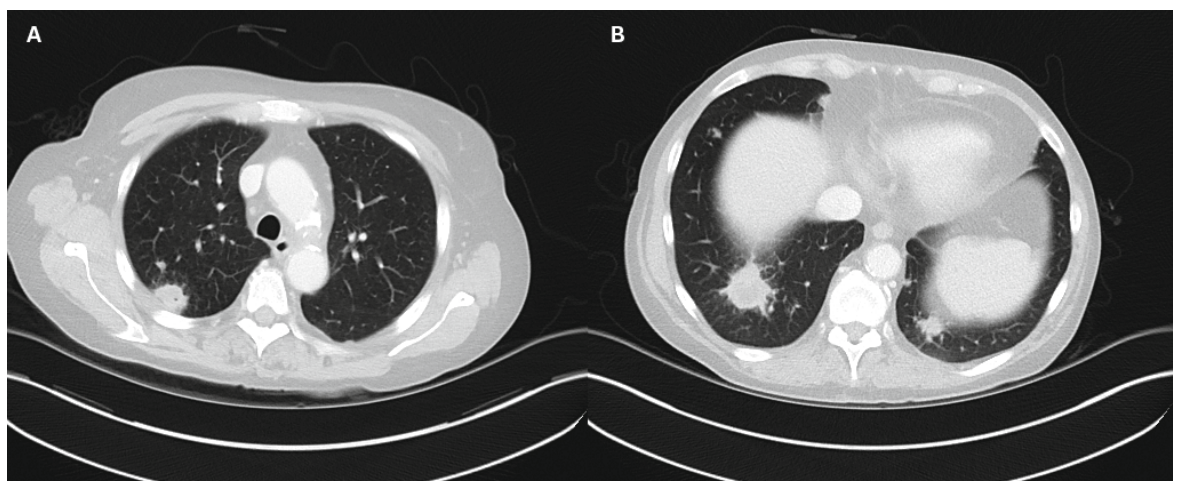


Abbildung 1: Computertomographie des Thorax vor Diagnosestellung der Aspergillose (Fall 1).

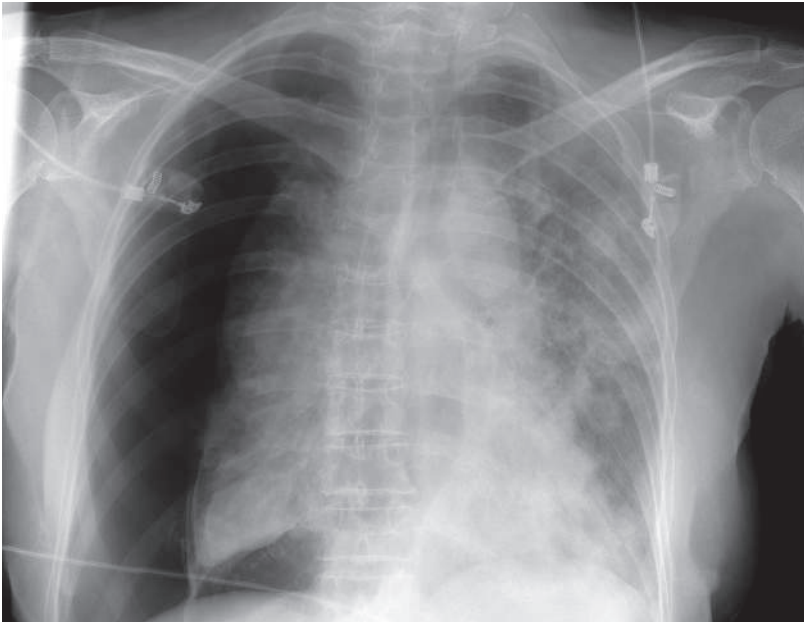


Abbildung 2: Röntgen-Thorax mit Pneumothorax rechts (Fall 2).

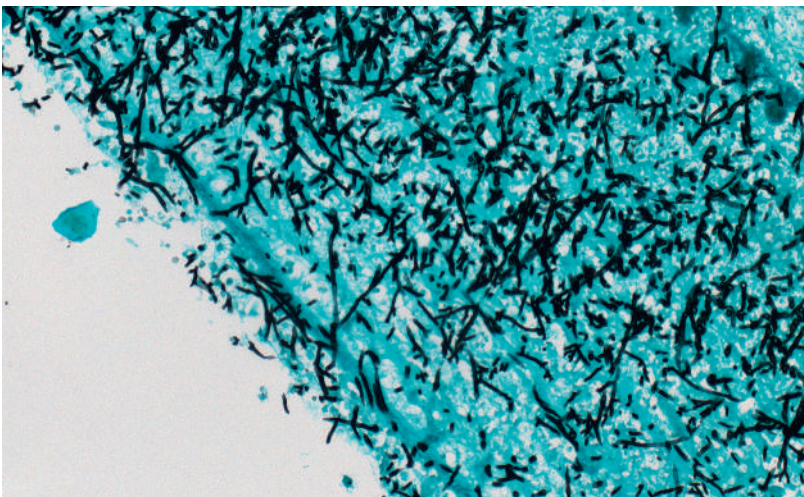


Abbildung 3: Pilzbesiedlung der Lunge in Grocott-Färbung (Fall 2).

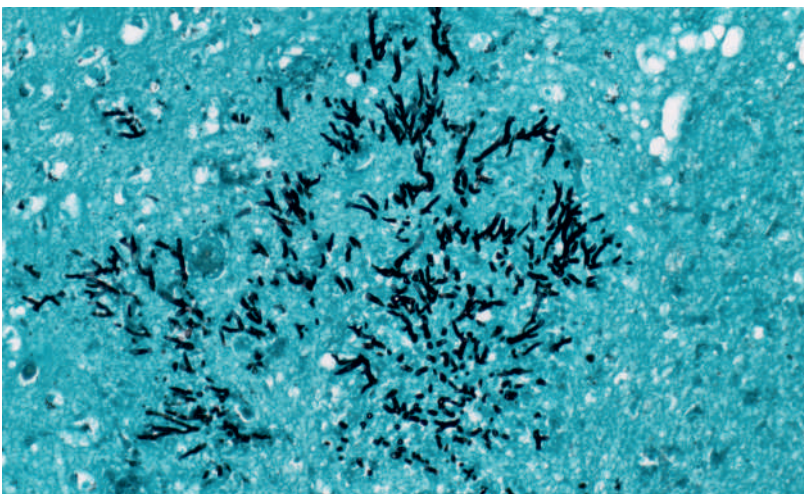


Abbildung 4: Pilzbesiedlung des Gehirns in Grocott-Färbung (Fall 2).

Insuffizienz, die auch mit intensivmedizinischen Massnahmen nicht beherrschbar war. Zehn Tage nach Spitalertritt verstarb die Patientin.

Autoptisch fand sich eine ausgeprägte nekrotisierende Pilzpneumonie im gesamten linken Oberlappen und fokal im rechten Oberlappen mit Nachweis von vital erscheinendem *Aspergillus*. Im ZNS konnte kein residuelles Tumorgewebe nachgewiesen werden.

Fallbericht 2

Bei einer 71-jährigen Schweizerin wurde am 22.6.2014 bei Persönlichkeitsveränderungen, Nausea und Erbrechen die Diagnose eines diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms des ZNS gestellt. Das Staging verlief aufgrund des zurückhaltenden Abklärungs- und Therapiewunsches der Patientin etwas prolongiert, so dass erst am 30.7.2014 der erste Zyklus der Chemotherapie mit hochdosiertem Methotrexat eingeleitet wurde. Der Beginn des zweiten Chemotherapiezyklus musste wegen einer Thrombozytopenie zunächst verschoben werden, die Patientin wünschte schliesslich, ganz auf die Fortsetzung der Therapie zu verzichten.

Sie befand sich insgesamt in einem reduzierten Allgemeinzustand, war antriebsarm und wirkte depressiv. Als abschwellende Massnahme erfolgte eine hochdosierte Dexamethasonbehandlung (initial 24 mg pro Tag, dann 16 mg täglich), die im Verlauf auf 6 mg täglich reduziert wurde. Eine Neutropenie, Fieber oder Husten bestanden zu keinem Zeitpunkt. Am 30.8.2014 trat die Patientin notfallmässig mit einem Spannungspneumothorax rechts ins Spital ein (Abb. 2). Nach Einlage der Drainage und Beginn einer antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon verstarb die Patientin zwei Tage später in der respiratorischen Insuffizienz. Auf intensivmedizinische Massnahmen war entsprechend dem Patientenwunsch verzichtet worden.

Autoptisch fand sich als Todesursache eine akute eitrige, abszedierende, bilaterale Bronchopneumonie mit Pilzbesiedlung vom Typ *Aspergillus* (Abb. 3) mit Ausbildung eines Aspergilloms im rechten Mittellappen. Des Weiteren fand sich eine septische Aussaat der Aspergillen im Gehirn temporookzipital rechts, im Bereich einer ehemaligen Lymphommanifestation (Abb. 4). Vitale Reste des diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms waren nicht nachweisbar.

Diskussion

Pathogenese

Die invasive pulmonale Aspergillose (IPA) wird durch die Pilze der Spezies *Aspergillus* ausgelöst. Diese kommen

ubiquitär in der Natur vor, so dass ihre Konidien häufig inhaliert werden. Die Immunantwort stützt sich auf die Phagozytose der Makrophagen und der neutrophilen Granulozyten [1]. Ist diese Immunabwehr nicht ausreichend, kann dies zu einer Gewebeanvasion der Aspergillen führen. Deshalb besteht vor allem bei schwer neutropenen Patienten ($<0,1$ G/l) ein ausgeprägtes Infektionsrisiko, insbesondere bei einer Neutropeniedauer ab 14 Tagen. Ebenfalls ein erhöhtes Risiko besteht unter Steroidtherapie ab einer Prednisonäquivalenzdosis von $0,5$ mg/kg/d über eine Dauer von mehr als 30 Tagen. Steroide reduzieren die oxidative Wirkung der Neutrophilen und die Phagozytose der Makrophagen [1].

Klinik

Aufgrund der Inhalation der Konidien ist die IPA zu meist die primäre Manifestation einer Aspergillose. Folgende Symptome können auftreten: Fieber, Husten, Hämoptyse, Dyspnoe oder Thoraxschmerzen. Sobald eine Angioinvasion besteht, kann dies zu Disseminationen in Haut, Gehirn, Augen, Leber oder Nieren führen.

Diagnostik

Die rechtzeitige Diagnosestellung einer IPA stellt häufig eine Herausforderung dar. In einer grösseren Autopsiestudie von 2006 an Patienten mit hämatologischen Neoplasien wurden 75% aller invasiven Pilzinfektionen erst postmortal autoptisch diagnostiziert [2]. Goldstandard ist weiterhin der histologische Nachweis im Biopsiematerial, hier zeigen sich typischerweise septierte Hyphen mit $3-6$ μ m Breite und dichotomen Verzweigungen von 45° (Abb. 5). Der Erregernachweis im Sputum ist häufig unspezifisch. Sollte eine invasive

Diagnostik aufgrund der klinischen Gesamtsituation nicht möglich sein, kann die zusätzliche Bestimmung von Galactomannan im Serum oder in der bronchoalveolären Lavage (BAL), teilweise auch von Beta-D-Glucan, hilfreich sein. Dabei können Wertigkeit, Sensitivität sowie Spezifität dieser Tests je nach klinischer Situation, Begleitmedikation und Cutoffs unterschiedlich ausfallen.

Im Verdachtsfall wird gemäss aktuellen Guidelines als Screeningtest eine hochauflösende thorakale Computertomographie in Kombination mit einer zusätzlichen Bestimmung des Galactomannan empfohlen [3], wobei die Messung des Galactomannans in der BAL eine etwas höhere Sensitivität als im Serum aufweist.

Therapie

In jedem Fall sollte bei klinischem Verdacht (Prädisposition, Symptomatik, typischer radiologischer Befund) gerade aufgrund der anhaltend hohen Mortalität der Erkrankung frühzeitig der Beginn einer antimykotischen Therapie erwogen werden.

Als Standardtherapie der IPA wird Voriconazol empfohlen. Die Ansprechraten von neutropenen und nicht-neutropenen Patienten sind vergleichbar. Die Dauer der antimykotischen Therapie wird zumindest für die Dauer der Neutropenie und bis zur vollständigen Symptombefreiheit empfohlen. Eine sekundäre Prophylaxe ist bei erneuter Risikoerhöhung indiziert [4]. Generell sollte bei einer opportunistischen Infektion wenn immer möglich die zugrundeliegende Immunsuppression vermindert werden.

Die Mortalität der IPA ist weiterhin hoch, die je nach Grunderkrankung und Patientengut zwischen 30 und 90% angegeben wird. Der rechtzeitigen Diagnosestellung und Therapieeinleitung kommt daher ein hoher Stellenwert zu.

Schlussfolgerung

Die beiden Fallbeispiele veranschaulichen eindrücklich Schwierigkeiten und Komplexität der Diagnosestellung einer invasiven bronchopulmonalen Aspergillose.

So ist die vorliegende immunologische Prädisposition bei beiden Patientinnen moderat: Die erste Patientin zeigte einzig nach dem dritten Chemotherapiezyklus eine über insgesamt fünf Tage anhaltende Neutropenie, im zweiten Fall ist im gesamten Krankheitsverlauf keine Neutropenie dokumentiert. Isolierte ZNS-Lymphome verursachen gewöhnlich keine relevante Immunsuppression. Der wichtigste Risikofaktor scheint in beiden Fällen die hochdosierte Steroidtherapie zu sein: Im ersten Fall wurde die Prednisonäquivalenzdosis 35 Tage lang überschritten, bei der zweiten Patientin für insgesamt zwei Monate. Hinzu kommt im ersten Fall ver-

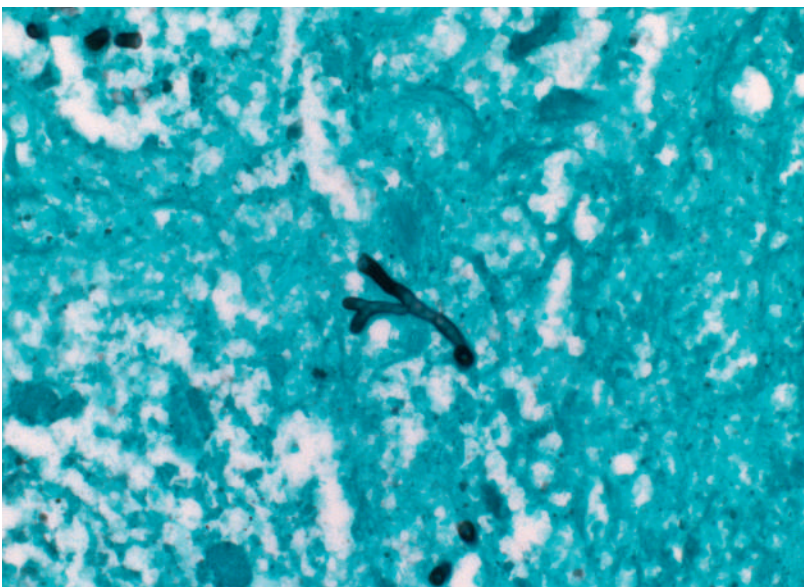


Abbildung 5: Aspergillus (Fall 2).

Korrespondenz:
 Marion Nägeli, dipl. Ärztin
 Kantonsspital Münsterlingen
 Spitalcampus 1
 CH-8596 Münsterlingen
 marion.naegeli[at]stgag.ch

mutlich auch eine granulozytenunabhängige Beeinflussung verschiedener immunologischer Mechanismen durch die verabreichte Chemo-Immuntherapie.

Auch die Symptomatik präsentierte sich in beiden Fällen untypisch: So war die erste Patientin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung afebril und komplett beschwerdefrei, die Lungenrundherde fanden sich als radiologischer Zufallsbefund. Erst vier Wochen später kam es dann – trotz adäquater fungistatischer Therapie mit mehrfachem Nachweis therapeutischer Voriconazolspiegel – zu einem fulminanten Krankheitsverlauf mit septischem Zustandsbild und respiratorischer Insuffizienz.

Als ursächlich für dieses Therapieversagen sehen wir am ehesten eine – primäre oder sekundäre – Resistenz des Erregers auf Voriconazol; eine Resistenzprüfung vor Therapiebeginn war wegen des fehlenden mikrobiologischen Nachweises (bei rein histologischer Diagnosestellung) nicht durchgeführt worden.

Auch im zweiten Fall bestand eine weitgehend unspezifische Symptomatik ohne Fieber, stattdessen eine

progrediente Schwäche und Antriebsarmut, was unter dem klinischen Bild einer Depression interpretiert wurde. Ein wie bei dieser Patientin zuletzt aufgetretener Pneumothorax als pulmonale Erstmanifestation einer IPA ist äusserst ungewöhnlich, erst kürzlich wurde ein ähnlicher Fall im *BMJ* publiziert [5]. Die in diesem Fall erst postmortale Diagnosestellung einer IPA ist bei dieser Erkrankung weiterhin leider nicht selten [2]. Zusammenfassend demonstrieren die beiden dargestellten Kasuistiken, dass auch bei moderater Immunsuppression sowie unspezifischer Symptomatik vor allem bei Patienten unter längerdauernder Steroidtherapie frühzeitig an eine IPA gedacht werden sollte.

Danksagung

Wir danken Prof. Dr. med. Klaus-Ulrich Wentz, Chefarzt Radiologie am Kantonsspital Münsterlingen, für die Überlassung der Röntgenbilder.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Thomas J. Walsh, Maria N. Gamaletsou. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *ASH Education Book* December 6, 2013, vol. 2013, no. 1, 423–7.
- 2 Chamilos G. et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica*. 2006;91(7):986–9.
- 3 Desoubeaux G, Bailly É, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. *Med Mal Infect*. 2014;44(3):89–101.
- 4 Sabine Mousset, Dieter Buchheidt, et al. Treatment of invasive fungal infection in cancer patients – updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2014;93:13–32.
- 5 Desgranges FP, Hernu R, Philit F, Argaud L. Chronic necrotising pulmonary aspergillosis: an uncommon aetiology of pneumothorax. *BMJ Case Rep*. 2014 Sep 23;2014.

Das Wichtigste für die Praxis

- Insbesondere bei längerdauernder Steroidtherapie muss auch bei moderater Immunsuppression und unspezifischer Symptomatik frühzeitig an eine invasive pulmonale Aspergillose (IPA) gedacht werden.
- Bei Verdacht werden ein Screeningtest mit einer hochauflösenden thorakalen Computertomographie sowie eine Bestimmung des Galactomannan empfohlen.
- Aufgrund der hohen Mortalität soll bei klinischem Verdacht frühzeitig eine antimykotische Therapie erwogen werden.
- Als Standardtherapie wird Voriconazol eingesetzt.