

Mit bronchoskopischer Diagnostik zum Ziel

Antibiotikaresistente pulmonale Infiltrate

Natalie Many^a, Ute Wagnetz^b, Bruno Senn^a

^a Klinik für Innere Medizin, Spital Bülach

^b Institut für Radiologie, Spital Bülach

Fallbeschreibung

Anamnese

Eine 64-jährige Patientin mit bestehendem Nikotinabusus (kumulativ ca. 60 pack years) wurde wegen seit Monaten progredienter Dyspnoe und subfebriler Temperaturen von der Hausärztin auf die Notfallstation zugewiesen. Mehrere antibiotische Therapien bei bereits zwei Monate zuvor computertomographisch nachweisbaren bilateralen pulmonalen Infiltraten waren erfolglos geblieben.

Status

Bei Eintritt präsentierte sich die Patientin normoton, jedoch tachykard, tachypnoeisch und febril. Die periphere Sauerstoffsättigung betrug 90% mit 12 l Sauerstoff über Maske. In der klinischen Untersuchung ergaben sich bibasale Rasselgeräusche sowie ein ubiquitäres obstruktives Atemgeräusch mit verlängertem Expirium. Periphere Ödeme fanden sich nicht.

Befunde

In der arteriellen Blutgasanalyse zeigte sich eine schwere respiratorische Partialinsuffizienz. Laborchemisch fanden sich eine Leukozytose von 25500/μl sowie ein deutlich erhöhtes CRP von 168 mg/l bei normwertigem

Procalcitonin. Aufgrund eines minimal erhöhten Troponins bei normaler Kreatinkinase erfolgte zum Abschluss einer Lungenembolie eine erneute Computertomographie des Thorax. Hierbei fanden sich zunehmende Konsolidationen in beiden Unterlappen mit positivem Airbronchogramm. Eine Lymphadenopathie oder eine neoplasieverdächtige Bronchoobstruktion bestand weiterhin nicht. Das zum Teil zentri- bzw. panlobuläre Lungenemphysem wurde im Rahmen des Nikotinkonsums gewertet (Abb. 1).

Diagnose und Therapie

Bei deutlich erhöhtem Sauerstoffbedarf wurde eine Behandlung mittels Querfluss mit einem FiO₂ bis 85% eingeleitet, womit Sauerstoffsättigungswerte knapp über 90% erreichbar waren. Bei klinischem Verdacht auf eine Pneumonie wurde erneut eine antibiotische Therapie etabliert, die im Verlauf durch Kortikosteroide ergänzt wurde. Hierunter zeigten sich die laborchemischen Entzündungsparameter regredient, die respiratorische Situation besserte jedoch nur unwesentlich. Bei auffälliger Diskrepanz der Befunde mit deutlich erhöhten Entzündungsparametern, ausgeprägten bilateralen Infiltraten und negativem Procalcitoninwert dachten wir differentialdiagnostisch an eine Vaskulitis. Das Autoimmun-Screening fiel jedoch



Natalie Many



Abbildung 1: A: Beidseitige Zwerchfellunschärfe mit rechtsbetonten retikulären Zeichnungsvermehrungen in den Unterfeldern. Begleitend positives Bronchopneumogramm im rechten Unterfeld. B/C: Beide Unterlappen zeigen konfluierende Konsolidationen mit positivem Bronchopneumogramm sowie eine Architekturstörung des Lungenparenchyms in Form eines subpleuralen bullösen Emphysems.

negativ aus. Bei Verdacht auf eine kryptogen organisierende Pneumonie (COP) erfolgte die Bronchoskopie. Es zeigte sich eine chronische Bronchitis mit ausgeprägter Bronchorrhoe. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) fanden sich massenhaft maligne Zellen eines Adenokarzinoms, daneben zahlreiche neutrophile Granulozyten (65%, normal bis 3%). Die transbronchialen Lungenbiopsien ergaben ein lepidisches Adenokarzinom.

Verlauf

Zur weiteren Betreuung wurde die Patientin in ein wohnortsnäheres Krankenhaus verlegt. Leider verstarb sie dort wenige Tage später, noch vor Einleitung einer Chemotherapie, an einem rasch progredienten hypoxämischen Atemversagen. Auf eine Intubation und mechanische Beatmung wurde bei palliativer Situation bewusst verzichtet.

Diskussion

Unter einem lepidischen Adenokarzinom, ehemals bronchioloalveoläres Karzinom (BAC) genannt, versteht man eine Form des Adenokarzinoms mit einschichtiger Ausbreitung entlang der Alveolarsepten ohne Destruktion der zugrundeliegenden Architektur (Abb. 2). Der vormalige Begriff des bronchioloalveolären

Karzinoms wurde in der 2015 erschienenen neuen WHO-Klassifikation aufgrund des heterogenen Gebrauchs fallen gelassen und sollte nicht mehr verwendet werden [1].

Wie auch beim Plattenepithelkarzinom, scheint das Rauchen zwar einen Risikofaktor für die Entwicklung eines lepidischen Adenokarzinoms darzustellen, ca. ein Drittel der Betroffenen hat jedoch nie geraucht, was nur auf ca. 5% der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zutrifft [2]. Weitere Risikofaktoren, wie die Exposition gegenüber gewissen Schadstoffen sowie Virusinfektionen, wurden postuliert, konnten bisher jedoch nicht sicher belegt werden [2, 3].

Klinisch kann sich ein lepidisches Adenokarzinom durch Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Husten, produktives Sputum oder Hämoptysen manifestieren [3] und ist dadurch schwierig von einer Pneumonie abzugrenzen. Zwei weitere, eher ungewöhnliche, jedoch potentiell lebensbedrohliche Komplikationen sind folgende Phänomene: Zum einen eine ausgeprägte Bronchorrhoe, die mit Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts einhergehen kann, zum anderen eine refraktäre Hypoxämie, bedingt durch intrapulmonale Shunts. Letztere kommen durch Anschoppung der Alveolen mit Schleim und malignen Zellen zustande, wodurch eine Ventilations-Perfusions-Diskrepanz entsteht [3]. Leider hilft die Bildgebung in der Unterscheidung zwischen einer Pneumonie und einem lepidischen Adenokarzinom nicht weiter. Sogar das PET-CT vermag ein lepidisches Adenokarzinom, vermutlich aufgrund des langsamen Wachstums, nur mit ungenügender Sensitivität zu detektieren [2]. Aus diesem Grund ist es diagnostisch umso wichtiger, an die Differentialdiagnosen pulmonaler Konsolidationen zu denken (Tab. 1) und bei entsprechendem Verdacht eine bronchoskopische Diagnostik zu veranlassen.

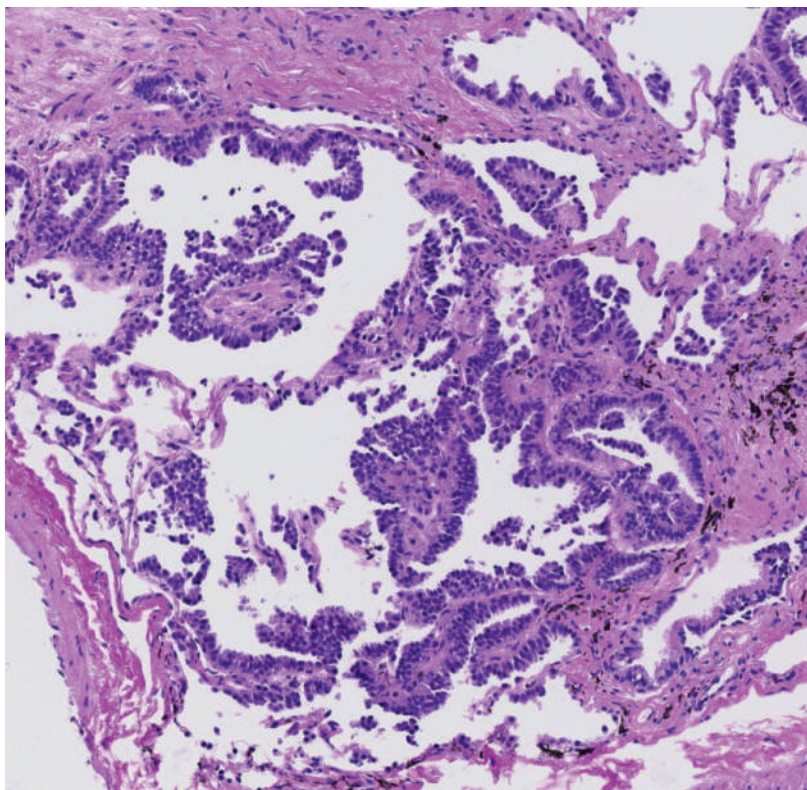


Abbildung 2: Einschichtige Ausbreitung der Tumorzellen entlang der Alveolarsepten ohne Destruktion der zugrundeliegenden Architektur.

Tabelle 1: Antibiotika-resistente Pneumonie: Differentialdiagnosen.

Infektiös

- Atypische oder resistente Erreger (z.B. Mykoplasmen, *Pseudomonas sp.*, Mykobakterien)

Folge von Kreislaufstörungen

- Stauungsinfiltrat bei Herzinsuffizienz
- Lungeninfarkt bei Lungenembolie

Neoplastisch

- Bronchuskarzinom (z.B. lepidisches Adenokarzinom)
- Lymphom

Immunologisch/toxisch/idiopathisch

- Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (vormals Churg-Strauss-Syndrom)
- Granulomatose mit Polyangiitis (vormals M. Wegener)
- Kryptogen organisierende Pneumonie (COP)
- Interstitielle Pneumonien
- Radiotherapie
- Medikamente (z.B. Amiodaron, Methotrexat)

Korrespondenz:
Dr. med. B. Senn
Leitender Arzt Pneumologie
Medizinische Klinik
Spital Bülach
CH-8180 Bülach
bruno.senn[at]
spitalbuelach.ch

Die Therapie des lepidischen Adenokarzinoms unterscheidet sich kaum von den therapeutischen Ansätzen anderer Adenokarzinome der Lunge [2, 3]. So ist in frühen Stadien eine vollständige Resektion anzustreben [3]. Bei Patienten mit metastasiertem Leiden stehen heutzutage bei Vorhandensein gewisser Genmutationen (*epidermal growth factor receptor*, EGFR; *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) gezielte Therapien mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung. Bei Fehlen dieser Mutationen wird eine klassische Chemotherapie eingeleitet [4].

Prognostisch weisen lepidische Adenokarzinome aufgrund der geringeren Invasivität einen günstigeren Verlauf auf als andere Adenokarzinome [2]. Hingegen ist die Prognose bei einem diffusen und bilateralen Befall, wie im hier beschriebenen Beispiel, ebenfalls in-

faust. Ein weiterer Faktor, der mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, ist der bei unserer Patientin vorliegende Nachweis einer ausgeprägten neutrophilen Alveolitis in der BAL ohne Nachweis eines Infektes. Ursache ist wohl das von den Tumorzellen sezernierte Interleukin 8, das zur Rekrutierung und Aktivierung von Entzündungszellen führt [3, 5].

Danksagung

Wir danken Frau Dr. Verena Tischler vom Institut für Klinische Pathologie am UniversitätsSpital Zürich für die Zurverfügungstellung des histologischen Bildmaterials.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Travis WD, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244–85.
- 2 Raz DJ, He B, Rosell R, Jablons DM. Bronchioloalveolar carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer*. 2006;7(5):313–22.
- 3 Barkley JE, Green MR. Bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2377–86.
- 4 Dearing KR, Sangal A, Weiss GJ. Maintaining clarity: Review of maintenance therapy in non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(2):103–13.
- 5 Bellocq A, et al. Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. *Am J Pathol*. 1998;152(1):83–92.

Das Wichtigste für die Praxis

Bei fehlendem Rückgang radiologisch nachweisbarer pulmonaler Veränderungen unter antibiotischer Therapie ist auch an seltenere Differentialdiagnosen zu denken. Die bronchoskopische Diagnostik hat hier eine sehr hohe Trefferquote.