

## Ein Differentialblutbild mit Neutrophilie und signifikanter Eosinophilie

## Von der Zystitis zur Pneumonitis

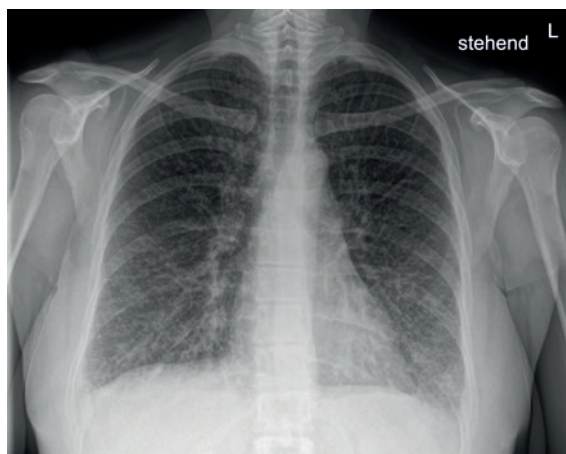
Dr. med. Anna Zortea<sup>a</sup>, Dr. med. Jean-Luc Kurzen<sup>b</sup><sup>a</sup> Pneumologie, Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen<sup>b</sup> Pneumologie, Medizinische Klinik, Spital Männedorf

## Fallbeschreibung

Die 46-jährige bisher gesunde Patientin stellte sich selber auf unserer Notfallstation vor wegen einer seit drei Tagen progredienten Dyspnoe. Aufgrund eines Harnwegsinfekts wurde die Patientin zuvor während vier Tagen mit Nitrofurantoin behandelt. Das Medikament wurde einen Tag vor der Hospitalisation abgesetzt. Etwa drei Jahre zuvor war die Patientin bereits etwa ein halbes Jahr lang prophylaktisch wegen rezidivierender Harnwegsinfektionen mit Nitrofurantoin behandelt worden. Damals wurde das Medikament problemlos vertragen. Die Patientin präsentierte sich bei Eintritt in reduziertem Allgemeinzustand, subfebril (Temperatur 37,8°C) und hämodynamisch knapp stabil (Herzfrequenz 123/min, Blutdruck 109/66 mm Hg). Sie war tachypnoisch mit einer Atemfrequenz von 35/min und wies eine peripher gemessene Sauerstoffsättigung von 85% unter Raumluft auf. Die körperliche Untersuchung war unauffällig. Insbesondere war die Lungenauskultation blande und die Patientin kardial kompensiert. Laboranalytisch fanden sich erhöhte Entzündungsparameter (Leukozytose von 18,1 G/l und CRP 116 mg/l). Im Differentialblutbild zeigten sich eine Neutrophilie, aber auch eine signifikante Eosinophilie mit 900 Eosinophilen/ $\mu$ l. Der Urinstatus war bland. Die arterielle Blutgasanalyse ergab eine respiratorische Partialinsuffizienz mit einem  $pO_2$  von 7,6 kPa. In einem konventionellen Röntgenbild der Lungen fanden sich retikuläre Transparenzminderungen basal betont (Abb. 1).



Anna Zortea



**Abbildung 1:** Konventionelles Thorax-Röntgenbild mit basal betonten retikulären Transparenzminderungen.

**Frage 1: Welche Differentialdiagnose erscheint zum jetzigen Zeitpunkt am wenigsten wahrscheinlich?**

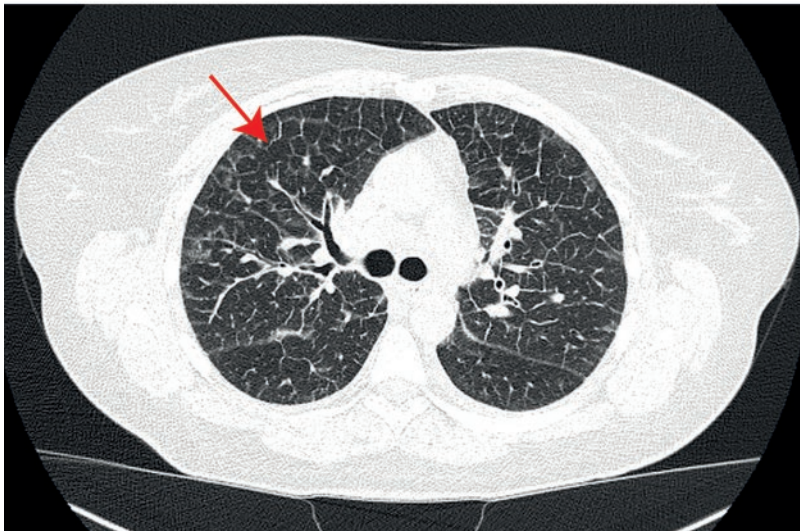
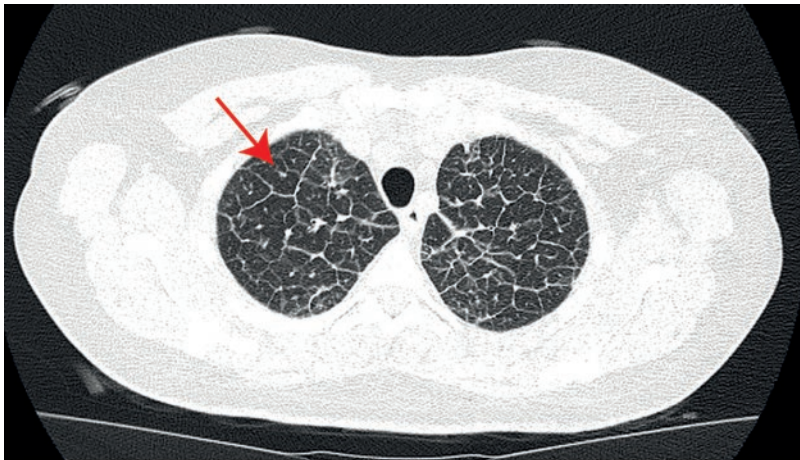
- a) Bakterielle Pneumonie
- b) Akute medikamentös-toxische Pneumopathie
- c) Lymphangiosis carcinomatosa
- d) SARS-CoV-2-Infektion
- e) Herzinsuffizienz

Aufgrund der relativ kurzen Anamnese bei vorgängig gesunder Patientin stand für uns initial eine infektiöse oder akut toxische Genese differentialdiagnostisch im Vordergrund. Eine Herzinsuffizienz zogen wir diagnostisch in Betracht, erschien jedoch bei klinisch kardial kompensierter Patientin weniger wahrscheinlich. Für eine Lymphangiosis carcinomatosa ergaben sich anamnestisch und klinisch keine Anhaltspunkte. Bei Verdacht auf eine atypische Pneumonie wurde eine empirische antibiotische Therapie mit Ceftriaxon und Clarithromycin eingeleitet. Wegen Verschlechterung des Allgemeinzustands der Patientin und deutlicher Hypoxämie wurde die Patientin zur Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen.

**Frage 2: Welche diagnostischen Abklärungen ziehen Sie jetzt in Betracht?**

- a) Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL)
- b) Transthorakale Echokardiographie
- c) Computertomographie des Thorax
- d) Nasopharyngealabstrich auf SARS-CoV-2
- e) Alle genannten Abklärungen

Wir entschieden uns, aufgrund des deutlich eingeschränkten Allgemeinzustandes der Patientin und der relativ diskreten Befunde im konventionellen Röntgenbild ergänzend eine Computertomographie der Lungen durchzuführen. Hier fand sich ein sehr eindrückliches Bild einer interstitiellen Pneumopathie mit panlobulären verdickten Interlobulärsepten und von apikal bis basal, sehr gut abgrenzbaren sekundären pulmonalen Lobuli (Abb. 2). Eine Echokardiographie ergab eine normale Herzfunktion, so dass eine differentialdiagnostisch mögliche kardiale Dekompensation mit pulmonal-venöser Stauung ausgeschlossen werden konnte. Aufgrund des computertomographischen Bildes und der Anamnese mit vorgängiger Nitrofurantoinaufnahme vermuteten wir eine akute medikamentös-



**Abbildung 2:** Computertomogramme des Thorax ohne Kontrastmittel (Axialschnitte, Lungenfenster), sekundärer pulmonaler Lobulus mit roten Pfeilen markiert.

**Tabelle 1:** Differentialzellbild der bronchoalveolären Lavage (BAL).

Zelldifferenzierung	Resultat	Normwerte
Alveolarmakrophagen	50%	80–90%
Neutrophile Granulozyten	7,5%	Bis 3%
Eosinophile Granulozyten	42%	Bis 1%
Lymphozyten	0,5%	Bis 13%

toxische interstitielle Pneumopathie. Für die Durchführung einer Bronchoskopie war die Patientin initial zu instabil, weshalb zunächst ohne weitere Diagnostik eine Steroidstosstherapie mit Prednisolon 50 mg/d begonnen wurde. Hierunter kam es innerhalb von 24 Stunden zu einer deutlichen Besserung der respiratorischen Situation, so dass die Patientin auf die medizinische Bettenstation verlegt werden konnte. Es erfolgte nach Stabilisierung zwei Tage nach Eintritt eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage.

**Frage 3:** Welcher Befund im Differentialzellbild der bronchoalveolären Lavage ist typisch für eine mögliche medikamentös-toxische Genese der interstitiellen Pneumopathie?

- a) Neutrophilie
- b) Erhöhte Gesamtzellzahl
- c) Positive Gram-Färbung
- d) Eosinophilie
- e) Blutige BAL

Im Differentialzellbild der BAL fand sich eine eindruckliche Eosinophilie von 42% (Tab. 1), was gut vereinbar war mit unserer Verdachtsdiagnose einer medikamentös-toxischen Genese. Die leichte Erhöhung der neutrophilen Granulozyten ist unspezifisch. Eine deutliche Neutrophilie in der BAL oder eine positive Gram-Färbung würden eher auf ein infektiöses Geschehen hinweisen. Eine Vermehrung der Lymphozyten kann bei einer medikamentös-toxischen Genese ebenfalls vorkommen. Eine zunehmend blutige Probe bei der BAL kann bei einer alveolären Hämorrhagie vorkommen, die medikamentös-toxisch verursacht sein kann, aber eine breite Differentialdiagnose hat. Bei negativen breiten mikrobiologischen Untersuchungen (atypische Erreger, respiratorische Viren inklusive SARS-CoV-2, Pneumocystis und allgemeine Bakteriologie) war der Befund gut passend zu einer medikamentös-toxischen Pneumonitis.

**Frage 4:** Was ist die wichtigste therapeutische Massnahme bei einer vermuteten medikamentös-toxischen Pneumopathie?

- a) Antibiotische Therapie
- b) Sauerstoffgabe
- c) Steroidtherapie
- d) Sofortiges Sistieren des vermuteten auslösenden Agens
- e) Intubation

Bei unserer Patientin hatten wir bereits aufgrund der suggestiven Anamnese und des passenden computertomographischen Befunds eine Steroidtherapie eingeleitet. Die Bronchoskopie ist erst nach Stabilisierung unter Steroidtherapie erfolgt, trotzdem konnte immer noch die eindruckliche Eosinophilie in der BAL dokumentiert werden. Die wichtigste Massnahme ist allerdings das sofortige Absetzen des Medikaments, das mutmasslich die Pneumotoxizität verursacht. Eine antibiotische Therapie kann supportiv erfolgen bei schweren Verläufen zur Prophylaxe einer bakteriellen Superinfektion. Eine Sauerstofftherapie war bei unserer Patientin initial notwendig bei schwerer respiratorischer Partialinsuffizienz. Durch das rasche Erkennen des Problems konnten eine Intubation und mechanische Beatmung erfolgreich umgangen werden. Die Steroidtherapie wurde für insgesamt fünf Tage weitergeführt und dann gestoppt. Die Patientin konnte am sechsten Hospitalisationstag

in deutlich gebessertem Allgemeinzustand ohne Sauerstofftherapie entlassen werden. Es erfolgte eine kurzfristige ambulante Verlaufskontrolle in der pneumologischen Sprechstunde inklusive Lungenfunktionsprüfung, wobei es der Patientin klinisch bereits deutlich besser ging. Eine Dyspnoe war nur noch bei grösseren Belastungen wie etwa zügigem Treppensteigen vorhanden. Die Sauerstoffsättigung unter Raumluft betrug 97%.

**Frage 5: Welche Einschränkungen sind bei einer medikamentös-toxischen Pneumonitis in der Bodyplethysmographie zu erwarten?**

- a) Fixierte obstruktive Ventilationsstörung
- b) Reversible obstruktive Ventilationsstörung
- c) Restriktive Ventilationsstörung und eingeschränkte CO-Diffusionskapazität
- d) Überblähung der Lungen
- e) Keine der genannten Einschränkungen

Bei einer medikamentös-toxischen Pneumonitis sind eine restriktive Ventilationsstörung sowie eine Einschränkung der CO-Diffusionskapazität typisch. Durch die interstitiellen Veränderungen kommt es zu einer Verminderung des Lungenvolumens und einer Gasaustauschstörung. Eine obstruktive Ventilationsstörung oder Überblähung der Lungen würde auf eine COPD oder ein Asthma bronchiale hinweisen. Bei unserer Patientin war die Lungenfunktionsprüfung erstaunlicherweise bereits acht Tage nach Entlassung aus dem Spital normalisiert. Weder fand sich eine restriktive Ventilationsstörung noch konnte eine Einschränkung der CO-Diffusionskapazität dokumentiert werden, was gut zum sehr erfreulichen klinischen Verlauf passte. Eine computertomographische Verlaufskontrolle nach sechs Wochen ergab denn auch eine vollständige Regredienz der interstitiellen Veränderungen.

## Diskussion

Nitrofurantoin wird zunehmend als Antibiotikum der ersten Wahl bei unkomplizierten Zystitiden eingesetzt. Sowohl die Schweizer (aktualisiert 2014) [1] als auch die deutschen Richtlinien (S3 Leitlinie aktualisiert 2017) [2] empfehlen Nitrofurantoin als erste Wahl, anlehnend an internationale Empfehlungen, die zuletzt 2010 aktualisiert wurden [3]. Eine pulmonale Toxizität von Nitrofurantoin ist schon relativ lange bekannt [4] und es ist zu erwarten, dass bei zunehmendem Einsatz dieses Medikaments auch die pulmonalen Komplikationen gehäuft zu sehen sein werden. Epidemiologische Daten ergaben eine Häufigkeit bei Erstexposition von etwa 1:5000 Pa-

tienten. Bei Einnahme über längere Zeit scheint eine Häufigkeit von respiratorischen Symptomen, die einer Hospitalisation bedürfen, mit 1:750 Patienten sogar noch deutlich höher zu sein [5]. Es ist sowohl eine akute als auch chronische Toxizität beschrieben. Die akute Toxizität ist bei schnellem Erkennen der Problematik und sofortigem Absetzen des Medikaments in der Regel reversibel mit meist Restitutio ad Integrum [6], wie in unserem Fall. Für eine Steroidtherapie gibt es keine gute Evidenz, diese basiert auf wenigen, einzelnen Fallbeschreibungen. Somit existieren auch keine soliden Daten bezüglich Dauer und Dosierung der empfohlenen Steroidtherapie. Analog zur Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen anderweitiger Ätiologie ist wahrscheinlich eine Dosierung von 0,5–1 mg/kg Körpergewicht adäquat. In unserem Fall wurde diese bei drohender Intubation eingesetzt. Wir verabreichten empirisch 50 mg Prednisolon während fünf Tagen. Der Fall wurde anonymisiert an das nationale Pharmakovigilanz-Zentrum der Swissmedic gemeldet.

Wird Nitrofurantoin als Prophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfekten eingesetzt, kann es zu chronischen Verläufen mit Entwicklung einer Lungenfibrose kommen, die auch nach Absetzen des Medikaments und Therapie mit Steroiden nicht mehr reversibel ist [7]. Es sind Fälle persistierender Sauerstoffbedürftigkeit und einzelne Todesfälle beschrieben [8]. Bei unserer Patientin wurde das Medikament bereits drei Jahre zuvor über etwa sechs Monate eingesetzt ohne Auftreten von pulmonalen Beschwerden. Möglicherweise hat im Rahmen dieser Einnahme eine Sensibilisierung stattgefunden, die dazu führte, dass die Toxizität nun nach nur viertägiger Einnahme auftrat.

Aufgrund der potentiell schweren Verläufe, die durch schnelles Erkennen und Absetzen des Medikaments verhindert werden können, erscheint es uns sehr wichtig, dass diese unerwünschte Arzneimittelwirkung allen Kolleginnen und Kollegen mit Patientinnen und Patienten mit Harnwegsinfekten in Erinnerung gerufen wird, damit bei Auftreten von Atembeschwerden daran gedacht und entsprechend gehandelt werden kann. Eine Reexposition ist auf Grund eines hohen Rezidivrisikos zu vermeiden, und es ist wichtig, die Patientinnen entsprechend zu informieren [9].

## Verdankung

Wir bedanken uns bei Herrn PD Dr. Christophoros Stoupis (Institut für Radiologie, Spital Männedorf) für die radiologischen Bilder.

## Disclosure statement

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

## Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08767>.

Korrespondenz:  
Dr. med. Anna Zortea  
Kantonsspital Münsterlingen  
Spitalcampus 1  
CH-8596 Münsterlingen  
[anna.zortea\[at\]stgag.ch](mailto:anna.zortea[at]stgag.ch)

## Antworten:

Frage 1: c. Frage 2: e. Frage 3: d. Frage 4: d. Frage 5: c.