

Epitheloidzellige Granulome bei bronchialem Adenokarzinom vom überwiegend muzinösen Typ

Epitheloid Cell Granulomas in Bronchial Invasive Mucinous Adenocarcinoma

Autoren

A. Grünewaldt, T. O. F. Wagner

Institut

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt I. Medizinische Klinik, Schwerpunkt Pneumologie

eingereicht 12.11.2014
akzeptiert nach Revision
18.12.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391371>
Pneumologie 2015; 69: 89–92
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Achim Grünewaldt
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität Frankfurt
I. Medizinische Klinik,
Schwerpunkt Pneumologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Achim.Gruenewaldt@kgu.de

Zusammenfassung

Granulomatöse Lungenerkrankungen sind vergleichsweise häufige pulmonale Krankheitsbilder. Zu den wichtigsten pulmonalen Granulomerkrankungen gehören die Sarkoidose und die Tuberkulose. Darüber hinaus sind Granulome Folge von Fremdkörperreaktionen wie bei der Berylliose oder bei Silikosen sowie bei verschiedenen Infektionen (z. B. *Nocardia* spp.). Granulomatöse Systemerkrankungen wie das Churg-Strauss-Syndrom oder die Wegener Granulomatose können ebenso mit einem pulmonalen Befall einhergehen. Dass ein Adenokarzinom vom überwiegend muzinösen Typ (früher: bronchoalveoläres Karzinom) letztlich Hintergrund einer scheinbar granulomatösen Lungenerkrankung war, schildert die folgende Kasuistik eines Patienten, der sich mit der Diagnose einer therapierefraktären Pneumonie in unserer Notaufnahme vorstellte.

Anamnese

Der 74-jährige Patient stellte sich zu Behandlungsbeginn in der zentralen Notaufnahme unseres Klinikums mit zunehmender Dyspnoe sowie Husten mit gelblichem Auswurf vor. Er verneinte bei Aufnahme Fieber oder Schüttelfrost. Ambulant sei eine antibiotische Therapie mit einem Chinolon ohne Erfolg durchgeführt worden. Eine extern angefertigte Röntgenthorax-Aufnahme hatte bipulmonale Infiltrate gezeigt. Die weitere Anamnese ergab einen Gewichtsverlust von 6 kg in vier Wochen, weitere B-Symptome konnten anamnestisch nicht festgestellt werden. In der Vorgeschichte waren eine koronare Herzkrankung, behandelt durch Stent-Versorgung, eine behandelte arterielle Hypertonie sowie ein

Abstract

Granulomatous lung diseases are frequently occurring pulmonary diseases. Important granulomatous lung diseases are sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. Furthermore, granulomas can be caused by foreign body reactions like berylliosis or silicosis as well as by other infections (e. g. by *nocardia* spp.). Granulomatous systemic inflammatory diseases such as the Churg Strauss syndrome or the Wegener's granulomatosis can harm the lung as well. In this case report, we describe a patient who visited our emergency room because of apparent refractory pneumonia. First histologic specimens showed sarcoid-like lesions. Subsequent investigation showed invasive mucinous adenocarcinoma of the lung.

insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 bekannt.

Der Patient war Ex-Raucher (ca. 20 packyears).

Körperlicher Untersuchungsbefund

74-jähriger Patient in leicht reduziertem Allgemeinzustand und normalem Ernährungszustand. (Größe 174 cm; Gewicht: 80 kg).

Bei Aufnahme wach und adäquat, Atemfrequenz 18/min, Lunge: seitengleiches vesikuläres Atemgeräusch mit beidseitigem basalem Knistern, Herzaktion regelmäßig, reine Herztöne, Abdomen weich, kein Druckschmerz, regelrechte Darmgeräusche, Nieren klopfschmerzfrei, keine peripheren Ödeme, keine neurologischen Auffälligkeiten.

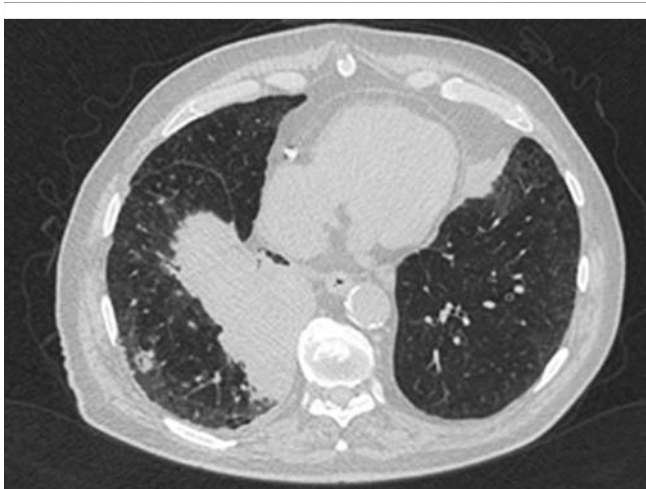


Abb. 1 CT-Thorax axiale Darstellung, Verdichtung und flauere Infiltrate unter anderem im rechten Unterlappen (mit freundlicher Genehmigung des Zentrums für diagnostische und interventionelle Radiologie, Prof. Dr. T. Vogl).

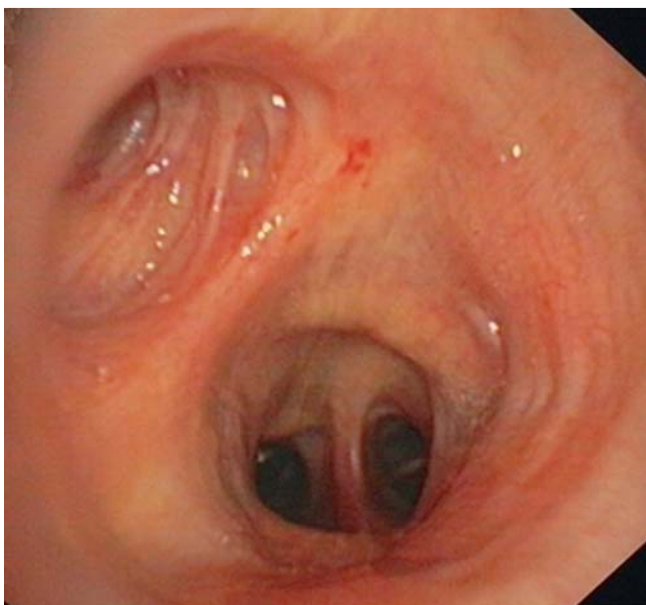


Abb. 2 Bronchoskopischer Befund: unspezifische Schleimhautentzündung ohne wesentliche Sekretproduktion.

Klinisch-chemische Untersuchung

Labor: Pathologisch verändert waren eine CRP-Erhöhung mit 9,53 mg/dl (normal <0,5 mg/dl), eine Kreatininerhöhung mit 1,51 mg/dl (<0,7 mg/dl), eine Leukozytose mit 12,99 /pl sowie eine INR von 1,61.

Blutgasanalyse unter Raumluft: pO₂ 60,0 mmHg, pCO₂ 36 mmHg, pH 7,48, HCO₃ 26,0 mmol/l, Base excess 3,4 mmol/l, O₂-Sättigung 93%, Lactat 22,0 mg/dl.

Bildgebende Diagnostik

Das CT-Thorax zeigte bei Aufnahme Verdichtungen im rechten Unter- und Mittellappen sowie im linken Oberlappen. Im rechten Unterlappen sowie in der gesamten linken Lunge zeigten sich mehrere flauere kleinere Rundherde (Abb. 1).

Weitere Diagnostik

▼ EKG

Normofrequenter Sinusrhythmus, Linkstyp, keine signifikanten Erregungsleitungs- oder Rückbildungsstörungen.

Lungenfunktion

Nach zunächst rückläufiger pulmonaler Infiltration:

Niedrig normale Lungenvolumina (TLC 5,35 l, 78,5% d. Norm; VC 3,07 l, 79% der Norm; RV 2,28 l, 85,2% der Norm; ITGV 3,31 l, 90,8% der Norm),

leichte Obstruktion (FEV₁/VCmax 62,13%; FEV₁ 1,91 l, 67,1% d. Norm),

leichtgradige Diffusionsstörung (DLCO/VA 82,1% d. Norm).

Bei Wiedervorstellung nach weiteren vier Monaten:

Schwergradige Restriktion (TLC 3,7 l, 54,3% d. Norm; VC 0,99 l, 25,4% der Norm; RV 2,49 l, 93,2% der Norm; ITGV 2,54 l, 69,6% der Norm).

Abdomensonografie

Auffallend war ein geringer Leberparenchymschaden, eine Cholezystolithiasis.

Ansonsten kein auffallender pathomorphologischer Befund.

Bronchoskopie

Chronisch atrophe Bronchialschleimhaut.

Insgesamt wenig, teils gelbliches Sekret, Schleimhaurötung insbesondere rechter Unter- und linker Oberlappen.

Entnahme von fünf transbronchialen Biopsien aus Segment 3 links.

BAL: Bronchialsekret mit in erster Linie entzündlichen Veränderungen. Zur Auswertung einer CD4/CD8-Ratio nur unzureichende Lymphozytenzahl.

Mikrobiologie: Candida albicans (20 000/ml), Normalflora der oberen Atemwege.

Zytologie: Bronchialsekret mit in erster Linie entzündlich-reaktiven Veränderungen.

Histologie: Transbronchiale Biopsie aus dem Oberlappensegment 3 mit kleinherdigen atypischen muzinösen Proliferationen.

Therapie und Verlauf

Die initiale Aufnahme des Patienten erfolgte mit Dyspnoe bei bereits ambulant gestellter Diagnose einer Pneumonie. In einer vor Einweisung angefertigten Röntgenthoraxaufnahme waren beidseitige Infiltrationen beschrieben worden.

Fieber konnte weder bei Aufnahme noch im Verlauf festgestellt werden. Bei jedoch nachweisbar erhöhten laborchemischen Entzündungsparametern (CRP und Leukozytose) sowie Husten mit putridem Auswurf wurde eine antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam begonnen, woraufhin die Entzündungsparameter adäquat fielen.

Nachdem computertomografisch multiple Verdichtungen beider Lungen festgestellt werden konnten, wurde die Indikation zur Bronchoskopie gestellt. Hier fielen bei atropher Schleimhaut unspezifische entzündliche Veränderungen im Sinne von Schleimhaurötungen und putridem Bronchialsekret auf (Abb. 2). Es erfolgten eine bronchoalveoläre Lavage und eine transbronchiale Biopsientnahme (Segment 3 links). Histologisch zeigten sich neben fibrotischen und anthrakotischen Veränderungen atypische muzinöse Zellen. Mikrobiologisch konnte Normalflora der

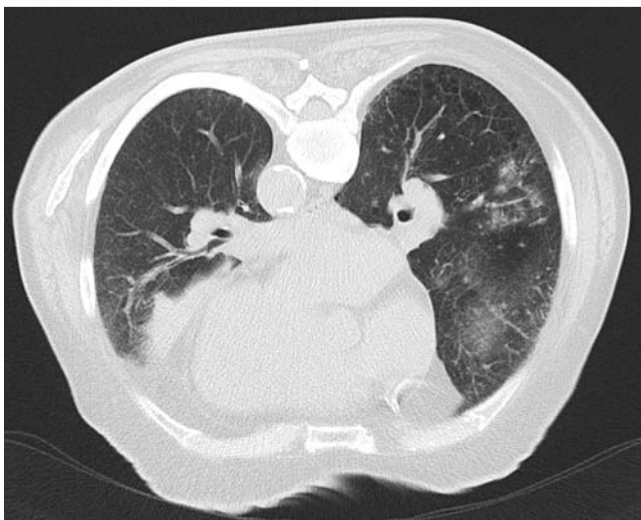


Abb. 3 Deutliche Regredienz der pulmonalen Verdichtungen in beiden Lungen (mit freundlicher Genehmigung des Zentrums für diagnostische und interventionelle Radiologie, Prof. Dr. T. Vogl).

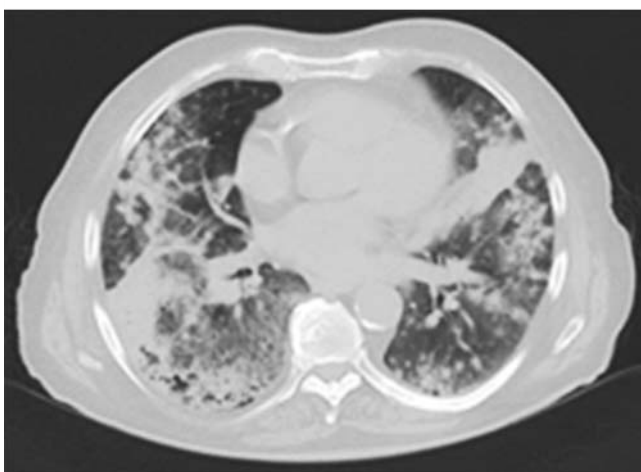


Abb. 4 CT Thorax axial, ubiquitäre bipulmonale Infiltrationen (mit freundlicher Genehmigung des Zentrums für diagnostische und interventionelle Radiologie, Prof. Dr. T. Vogl).

Atemwege sowie *Candida albicans* (im Kontext als Kolonisation gewertet) nachgewiesen werden.

In der Befundbesprechung zwei Wochen nach Entlassung und Abschluss der antibiotischen Therapie in unserer pneumologischen Hochschulambulanz wurde aufgrund der transbronchial nachgewiesenen atypischen muzinösen Zellen zum Ausschluss eines Adenokarzinoms eine Rebiopsie empfohlen.

Der Patient wurde weitere zwei Wochen später zur CT-gesteuerten Biopsie aufgenommen. In der Schichtaufnahme zeigten sich die initialen infiltrativen Veränderungen jedoch deutlich regredient, sodass auf eine Punktion verzichtet wurde (► **Abb. 3**). Da zu diesem Zeitpunkt die Regredienz der Infiltrate auf eine erfolgreiche Antibiotikatherapie zurückgeführt wurde, entschloss man sich trotz nun fehlenden klinischen oder laborchemischen Infektzeichen aufgrund des radiologischen Nachweises von Restinfiltraten nochmals zu einer antibiotischen Therapie, nun mit Moxifloxacin über weitere 10 Tage.

Knapp drei Monate später fand eine computertomografische Verlaufskontrolle statt, nun ließ sich ein deutlicher Progress der bipulmonalen infiltrativen Verdichtungen nachweisen. Es wurde

erneut die Indikation zur CT-gesteuerten Punktion der Herde gestellt. In der gewonnenen Histologie konnten nun epitheloidzellige Granulome ohne Nekrosen nachgewiesen werden, differenzialdiagnostisch wurde an eine Sarkoidose oder eine andere granulomatöse Erkrankung gedacht.

Als der Patient sich zur erneuten Befundbesprechung in der Ambulanz vorstellte, war es zwischenzeitlich zu einer deutlichen Verschlechterung der Belastbarkeit mit zunehmender Luftnot gekommen.

Letztlich stellten wir bei der vorliegenden klinischen Symptomatik, dem radiologischen Befund der bipulmonalen Infiltrate mit mediastinaler Lymphadenopathie und dem histologischen Granulomnachweis die Diagnose einer Sarkoidose im Stadium II und leiteten aufgrund der nun ausgeprägten Beschwerden ambulant eine Steroidtherapie mit 80 mg Prednisolonäquivalent täglich ein.

Nach weiteren zwei Wochen musste der Patient wegen schwerer Dyspnoe vom Rettungsdienst in unsere Notaufnahme gebracht werden.

Konventionell radiologisch zeigten sich die pulmonalen Infiltrate apikal regredient, mit jedoch einer Zunahme im Mittel- und Unterfeld beider Lungen. Fieber hatte der Patient nicht. Bei jedoch deutlich erhöhten Infektparametern sowie Husten mit auskultatorisch nachweisbaren Rasselgeräuschen wurde die Diagnose einer bakteriellen Superinfektion bei Immunsuppression gestellt und eine erneute kalkulierte Antibiose mit Piperacillin/Tazobactam begonnen sowie bei Verdacht auf eine Aktivierung der mutmaßlichen Sarkoidose eine Hochdosiskortisontherapie mit nun 200 mg Prednisolonäquivalent durchgeführt. Bei fehlendem klinischen Ansprechen wurde interdisziplinär der Entschluss zur nochmaligen CT-gesteuerten Biopsie gefasst.

Computertomografisch ließ sich ein erneut massiver Progress der bipulmonalen Infiltrationen nachweisen (► **Abb. 4**).

In der dann gewonnenen Biopsie ließ sich histologisch ein Adenokarzinom vom überwiegend muzinösen Wachstumstyp nachweisen (früher bronchoalveoläres Karzinom), Zytokeratin 7 und Zytokeratin 30 positiv, TTF1 negativ. Auch in einer zuvor durchgeführten Sputumzytologie ließen sich nun nichtkleinzellige Karzinomzellen nachweisen.

Die respiratorische Situation hatte sich in der Zwischenzeit bereits bald nach Aufnahme nochmals massiv verschlechtert. Eine Therapieeskalation wurde im Sinne des Patienten nicht durchgeführt. Wenige Tage nach Krankenhausaufnahme verstarb der Patient auf unserer Intensivstation.

Diskussion



Sarkoidose-ähnliche Reaktionen (sarcoid like lesions) im Rahmen von Tumorerkrankungen sind ein bekanntes Phänomen. Möglicherweise sind sie Ursache einer immunologischen Reaktion durch eine Makrophagen- und T-Zell-Antwort auf eine Tumorantigenpräsentation. Neben Karzinomen können solche Reaktionen auch bei Lymphomen und selten auch bei Sarkomerkrankungen auftreten [1].

Das bronchiale Adenokarzinom vom überwiegend muzinösen Typ ist eine vergleichsweise seltene Form der bronchialen Adenokarzinome. Sein Anteil an den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen wird je nach Literaturangabe mit etwa 4% angegeben [2]. Die Patienten werden oft aufgrund der nachweisbaren Infiltrate im Röntgenbild auf eine Pneumonie hin behandelt, im Verlauf fällt dann häufig eine Therapierefraktärität auf.

Auch in unserem Fall wurden mehrfache Antibiotikatherapien durchgeführt, eine initiale Regredienz der Infiltrate und der Abfall der laborchemischen Entzündungsparameter deuteten zunächst auch auf einen Erfolg hin. Retrospektiv müssen das fehlende Fieber und der fehlende Nachweis von pathogenen Erregern in der Bronchiallavage als suspekt angesehen werden. Eine jeweils vor Beginn der Antibiotikatherapie erneute adäquate mikrobiologische Diagnostik (ggf. mit wiederholter bronchoskopischer Materialgewinnung) kann in solch einer Situation hilfreich und zielführend sein.

Bei Diagnosestellung tritt dieser Tumortyp, wie auch in unserem Fall, zum Teil bereits multizentrisch auf [3]. Gesichert wird die Diagnose durch die Histologie. Typischerweise fällt hierbei ein Tumorwachstum unter Erhalt des Lungengrundgerüsts auf [4]. Die Sensitivität der Sputumzytologie ist sehr abhängig vom Sitz des Tumors, sie beträgt bei peripherem Tumorwachstum ca. 40%, kann aber je nach Ausdehnung bis 80% betragen [5]. Eine definitive histologische Sicherung ist unabhängig vom Zytologiebefund empfohlen [6].

Das bronchiale Adenokarzinom vom überwiegend muzinösen Typ zeigt insgesamt eine etwas bessere Prognose als andere pulmonale Adenokarzinome. Auch in fortgeschrittenen Stadien kann eine operative Resektion eine Prognoseverbesserung erzielen [7].

Der Patient im vorliegenden Fall wurde aufgrund des Nachweises epitheloidzelliger Granulome wie bei Vorliegen einer Sarkoidose behandelt.

Die Diagnose der pulmonalen Sarkoidose wird anhand klinischer, radiologischer und histologischer Kriterien gestellt.

In der bronchoalveolären Lavage lassen sich bei der Sarkoidose häufig erhöhte Lymphozytenzahlen, insbesondere T-Lymphozyten nachweisen. Das Verhältnis der CD4/CD8-Zellen beträgt bei aktiver Sarkoidose häufig > 2:1, zum Teil sogar > 10:1 [8].

Allerdings beträgt die Sensitivität einer erhöhten CD4/CD8-Ratio nur ca. 50%, ein unauffälliger Quotient (in unserem Fall zu geringe Lymphozytenzahlen für eine Bewertung) schließt eine Sarkoidose daher keineswegs aus und ist letztlich nur einer von mehreren notwendigen Parametern der Diagnosefindung [9].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zusammenfassung

Geschildert wurde eine Kasuistik eines Patienten mit einem bronchialen Adenokarzinom vom überwiegend muzinösen Typ. Klinisch erweckte der Beginn der Erkrankung den Anschein einer therapierefraktären Pneumonie, entsprechend folgten antibiotische Therapien.

Initial nicht eindeutige histologische Ergebnisse und der Nachweis epitheloidzelliger Granulome führten zur Fehldiagnose einer Sarkoidose.

Die Sarkoidose gehört zu den häufigsten granulomatösen Lungenerkrankungen. Dennoch lassen sich bei vielen anderen pulmonalen Pathologien Granulome nachweisen. Auch im Rahmen von Neoplasien kann es durch die konsekutive Immunreaktion zu granulomatösen Reaktionen kommen.

Die Kasuistik zeigt, wie wichtig für die Diagnosestellung die Berücksichtigung aller Bausteine der Diagnostik und die Bewertung des klinischen Verlaufes ist. Auch unterstreicht der Fall die Bedeutung der mikrobiologischen Diagnostik und eine kritische Indikationsstellung zur Antibiotikatherapie bei unklarer pulmonaler Situation.

Literatur

- 1 Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer treatment reviews* 1986; 13: 147 – 156
- 2 Read WL, Page NC, Tierney RM et al. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer* 2004; 45: 137 – 142
- 3 Ebricht M et al. Clinical pattern and pathologic stage but not histologic features predict outcome for bronchioloalveolar carcinoma. *Ann Thoracic Surg* 2002; 74: 1640 – 1647
- 4 Bubendorf LL, Feichter GE, Obermann EC et al. *Pathologie-Zytopathologie*. 3. Auflage. Heidelberg: Springer; 2011: 289 – 290
- 5 Oswald NC, Hinson KF, Canti G et al. The diagnosis of primary lung cancer with special reference to sputum cytology. *Thorax* 1971; 26: 623 – 627
- 6 Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 3rd ed: CHEST/143/5/MAY 2013 SUPPLEMENT
- 7 Sklenar S, Horn S, Stein M et al. Bronchioloalveoläres Karzinom (BAC): Ergebnisse der operativen Behandlung bei 34 Patienten. *GMS Thoracic Surgical Science* 2006; 3: ISSN 1862-4006
- 8 Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305: 429 – 434
- 9 Kirsten D. Sarkoidose: aktuelle Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 1380: 537 – 540