

## Seltene pulmonale Spätkomplikation nach Morbus Hodgkin

# Trockener Husten und Leistungsknick

Eva Wohlfarth<sup>a,d</sup>, dipl. Ärztin; Dr. med. Sabina Berezowska<sup>b</sup>; PD Dr. med. Andreas Pöllinger<sup>c</sup>; Prof. Dr. med. Thomas Geiser<sup>a</sup>; Dr. med. Manuela Funke<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Schweiz; <sup>b</sup> Institut für Pathologie, Universität Bern, Schweiz; <sup>c</sup> Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Schweiz; <sup>d</sup> Departement für Allgemeine Innere Medizin, Hirslanden Bern, Schweiz

## Hintergrund

Dyspnoe ist eines der häufigsten Symptome, die zu einem Arztbesuch führen.

Die Liste der möglichen Ursachen ist lang – sowohl an den kardiorespiratorischen, metabolischen, als auch an den psychosomatischen Bereich muss gedacht werden. Nicht zuletzt ist Dyspnoe ein Kardinalsymptom bei Panikattacken oder Angststörungen, insbesondere bei jüngeren Patienten. Gerade hier müssen somatische Ursachen zunächst ausgeschlossen werden.

Die klinische Untersuchung und einfache Labor- und Röntgenuntersuchungen helfen bei der Diagnosefindung. Oft ist auch eine Spirometrie erforderlich, um obstruktive Lungenerkrankungen auszuschliessen. In schwierigen Fällen sollte eine Beurteilung durch den Kardiologen und Pneumologen, einschliesslich Bodyplethysmographie, CT-Thorax (Hochauflösende Computertomographie [HRCT]) und Spiroergometrie, erfolgen. Doch häufig ist, wie auch in unserem Fall, der Schlüssel zur Diagnose die Anamnese.

## Fallbericht

### Anamnese

Der 36-jährige Patient gab bei der Erstvorstellung in unserer Klinik ca. 3 Monate nach Symptombeginn einen Leistungsknick, atem- und lageabhängige links-thorakale Schmerzen mit Druckdolenz sternocostal, progrediente Anstrengungsdyspnoe und trockenen Husten an. In seiner Vorgeschichte findet sich ein 1996 diagnostizierter M. Hodgkin vom nodulär-sklerosierenden Typ, weshalb der Patient 1996–1997 eine Chemotherapie nach BEACOPP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon) und bei einem Rezidiv 1998 eine erneute Chemotherapie nach ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin)-/COPP-Schema, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (1998), erhalten hatte. Im klinischen und radiologischen

Follow-up, CT-graphisch vor Beginn der beschriebenen Symptomatik zuletzt 2004, ergaben sich keine Hinweise auf ein Rezidiv.

### Klinischer Status

Es präsentierte sich ein Patient in gutem Allgemein- und schlankem Ernährungszustand mit vesikulärem Atemgeräusch über allen Lungenfeldern, reinen, rhythmischen, normokarden Herztonen ohne periphere Ödeme oder andere Hinweisen für eine kardiale Dekompensation. Haut und Bewegungsapparat und die orientierende neurologische Untersuchung waren unauffällig.

### Befunde

Im Lungenfunktionstest fand sich eine mittelschwere restriktive Ventilationsstörung mit eingeschränkter Diffusionskapazität (TLC 4,65 l [69% Soll], FEV<sub>1</sub> 2,52 l [65% Soll], FVC 2,92 l [63% Soll], DLCO 6,05 mmol/min × kPa [56% Soll]). Die arterielle Blutgasanalyse war unauffällig. Bei Belastung bestand kein Abfall der Sauerstoffsättigung. Bereits bei der Vorstellung in der Hausarztpraxis fand sich im Röntgen-Thorax ein verbreitertes Mediastinum mit beidseits nach oben gezogenen Zwerchfellen und fraglich nodulären Strukturen im linken Oberfeld. Eine Computertomographie des Thorax zeigte eine apikal betonte Verdickung der Pleura mit Ausziehung bis ins Lungenparenchym, Retikulationen bis in die Lappenspalten und leichte Milchglastrübungen (Abb. 1A, 1B).

Zur weiteren Abklärung wurde eine Bronchoskopie mit Biopsien durchgeführt.

Die Inspektion war unauffällig, mit normaler Zellverteilung in der bronchoalveolären Lavage und ohne pathologischen mikrobiologischen Befund. In den transbronchial entnommenen Biopsien wurde eine herdförmige Fibrose ohne Entzündungsinfiltrat beschrieben, die nicht näher zugeordnet werden konnte. Bei unspezifischen Befunden erfolgte eine kardiologische Beurteilung, die den Verdacht auf eine beginnende Anthracyclin-assoziierte Kardiotoxizität mit einer LVEF von



Eva Wohlfarth

50% ergab. Eine konkomittierende kardiale Ischämie wurde mittels Stress-Kardio-MRI ausgeschlossen. In der Spiroergometrie zeigte sich eine kombinierte pulmonal-ventilatorische, kardiale und periphere muskuläre Einschränkung mit pulmonaler Limitation. Zur weiteren Diagnostik erfolgte fünf Monate nach Symptombeginn eine thorakoskopische Wedge-Resektion des Ober- und Unterlappens links. Histologisch fand sich eine fleckige, subpleural betonte, jedoch auch in das Parenchym weit hineinziehende, zeitlich homogene zellarme Fibrose mit assoziierter Elastose der Alveolarsepten und abruptem Übergang zum angrenzenden, entzündungsfreien Lungengewebe (Abb. 2A, 2B).

### Diagnose

Die klinischen, radiologischen und histologischen Befunde lassen die Diagnose einer pleuro-parenchymalen Fibroelastose (PPFE) zu, in diesem Fall wahrscheinlich sekundär nach Chemotherapie. Zusätzlich besteht der Verdacht auf eine beginnende Anthracyclin-assoziierte Kardiotoxizität mit geringer Einschränkung der LVEF.

### Therapie

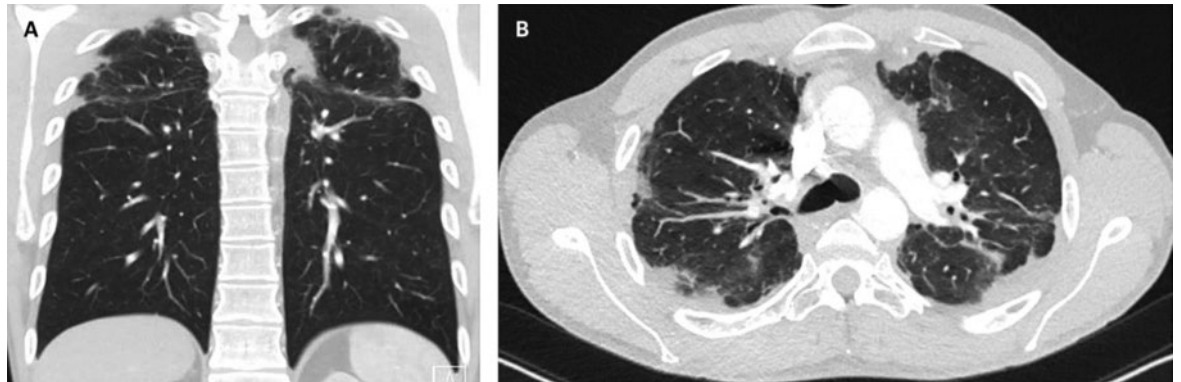
Da etablierte Therapieoptionen bisher nicht zur Verfügung stehen, erfolgen aktuell supportive Massnahmen, einschliesslich Rehabilitation und kardiale Therapieoptimierung.

### Verlauf

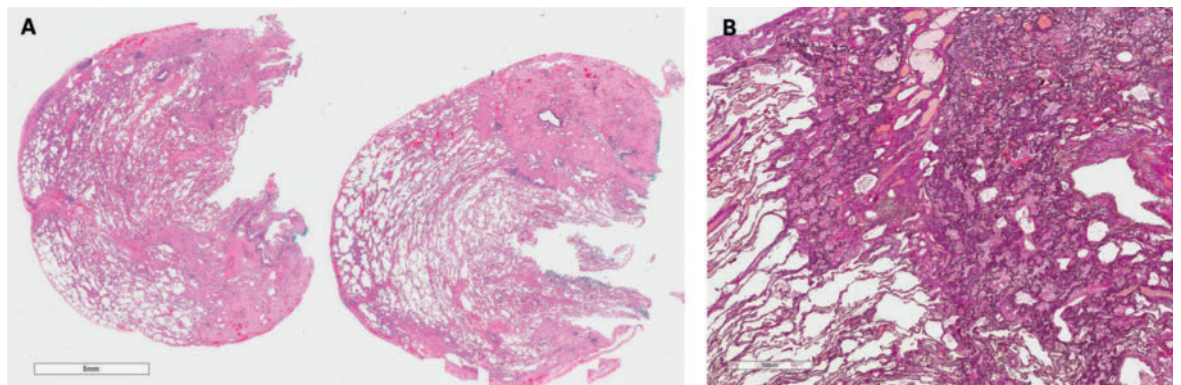
Nach vier Monaten zeigte sich eine weitere Progredienz mit Abnahme der Lungenfunktionswerte ( $FEV_1$  2,19 l [57% Soll], FVC 2,72 l [59% Soll]). Konventionell-radiologisch zeigen sich die beidseitigen pleuralen Adhäsionen links basal leicht zunehmend. Bei weiterer Progredienz im Verlauf würde eine Transplantationsabklärung in Frage kommen, wobei die gleichzeitige kardiale Einschränkung diese therapeutische Möglichkeit in unserem Fall erschwert.

### Diskussion

Die PPFE ist eine Erkrankung der Pleura und des Lungparenchyms. Sie kann sekundär in Folge von Therapien mit alkylierenden Chemotherapeutika wie



**Abbildung 1A, 1B:** Apikal betonte Verdickung der Pleura mit Ausziehung ins Lungengewebe. Retikulation bis in die Lappenspalten. Leichte Milchglastrübungen.



**Abbildung 2A, 2B:** Fleckige, subpleural betonte, jedoch auch in das Parenchym weit hineinziehende, zeitlich homogene zellarme Fibrose mit assoziierter Elastose der Alveolarsepten, und abruptem Übergang zum angrenzenden, entzündungsfreien Lungengewebe. Färbung: Hämatoxylin und Eosin (A), Elastica van Gieson (B).

Korrespondenz:  
Eva Wohlfarth, dipl. Ärztin  
Department Allgemeine  
Innere Medizin  
Hirslanden Bern  
Schänzlihalde 11  
CH-3013 Bern  
eva.wohlfarth[at]  
hirslanden.ch

Cyclophosphamid und (autologer) Stammzelltransplantation [1] auftreten. Eine sekundäre PPFE wird nach langer Latenzzeit beschrieben und als Korrelat einer chronischen Graft-versus-Host-Reaktion diskutiert [2]. Wenn kein erkennbarer Auslöser zu finden ist, handelt es sich um eine sehr seltene Form der idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen (idiopathic interstitial pneumonia [IIP]).

Zum ersten Mal wurde das Krankheitsbild der PPFE 1992 in Japan beschrieben. Bis jetzt wurden weltweit 100 bis 200 Fälle publiziert. Man muss allerdings davon ausgehen, dass diese relativ neu definierte Erkrankung unterdiagnostiziert und die Prävalenz wahrscheinlich unterschätzt wird [3]. Klinisch bestehen, wie auch bei anderen Formen von Lungenfibrosen, progrediente (Anstrengungs-)Dyspnoe, trockener Husten und eventuell Gewichtsverlust. Häufig kommt es zu Pneumothoraces [3]. Die in unserem Fall beschriebenen atypischen thorakalen Schmerzen scheinen multifaktoriell bedingt zu sein.

Trockener Husten und Leistungsknick sind zwar typisch, aber nicht spezifisch für die PPFE. Viele medikamentötoxische interstitielle Lungenkrankheiten präsentieren sich mit diesen alleinigen Symptomen und bedürfen einer weiteren Abklärung.

Die Diagnose wird radiologisch und histopathologisch gestellt. Dabei zeigen sich in der HRCT oberlappenbetonte subpleurale Konsolidationen mit Traktionsbronchiektasen, Architekturstörung und Verkleinerung des Volumens der Oberlappen. Histologisch kann eine

Fibrose mit Anreicherung von elastischen Fasern im alveolären und subpleuralen Lungengewebe gesehen werden [4].

Therapeutische Optionen sind noch unklar. Kortikosteroide führten in einer kleinen Fallserie in Frankreich [1] nicht zu einer Verbesserung der Symptomatik.

Mit antifibrotischen Substanzen (Pirfenidon) wurden Therapieversuche durchgeführt. Pirfenidon verlangsamt, bei jedoch unbekanntem Mechanismus, den Fibrosierungsprozess bei idiopathischer Lungenfibrose (IPF) und konnte in einer kürzlich veröffentlichten Fallbeschreibung den Abfall der Lungenfunktion bei idiopathischer PPFE aufhalten [5]. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um einen effektiven Nutzen nachzuweisen.

## Zusammenfassung und Ausblick

Der beschriebene Fall vereint die typischen anamnestischen, klinischen, lungenfunktionellen und radiologischen Befunde der PPFE. Nach vorgängiger Chemotherapie mit unter anderem Bleomycin und Cyclophosphamid und autologer Stammzelltransplantation liegen postulierte typische Risikofaktoren für diese Erkrankung als sekundäre Form vor. Damit steht dieser Fall beispielhaft für eine seltene Differentialdiagnose der Dyspnoe bei jungen Patienten, die auch im hausärztlichen Patientengut gesehen werden kann und eine fachärztliche Mitbeurteilung erfordert.

Die Prognose der Erkrankung ist schlecht, mit Progredienz in den beschriebenen Fällen. Auch in unserem Fall besteht eine relativ rasche Progredienz. Etablierte Therapien fehlen bislang, sind aber Gegenstand aktueller Forschung. Bei rascher Progredienz sollte eine Lungentransplantation evaluiert werden.

### Disclosure statement

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

### Literatur

- 1 Beynat-Mouterde C, Beltramo G, Lezmi G, Pernet D, Camus C, Fanton A, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur Resp J*. 2014;44(2):523–7.
- 2 Fujikura Y, Kanoh S, Kouzaki Y, Hara Y, Matsubara O, Kawana A. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a series of airway complications associated with chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Intern Med*. 2014;53(1):43–6.
- 3 Kokosi MA, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP. *Respirology*. 2015;21(4):600–14.
- 4 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733–48.
- 5 Sato S, Hanibuchi M, Takahashi M, Fukuda Y, Morizumi S, Toyoda Y, et al. A patient with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis showing a sustained pulmonary function due to treatment with pirfenidone. *Intern Med*. 2016;55(5):497–501.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Bei jungen Patienten mit unauffälligen Basisuntersuchungen sind auch seltene Differentialdiagnosen der Dyspnoe zu berücksichtigen. Anamnese, Vorerkrankungen und vorangegangene Therapien spielen dabei eine Schlüsselrolle und müssen sorgfältig erfasst werden.
- Patienten mit Chemotherapie in der Vorgeschichte haben bereits in jungem Alter nicht nur ein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz, sondern auch in besonderen Fällen für eine spezielle Form der interstitiellen Pneumopathie (PPFE). Hier ist die vollständige Lungenfunktionsuntersuchung und weitere pneumologische Evaluierung essentiell, wobei etablierte Therapien bisher noch fehlen. Einzelne Fälle sprechen möglicherweise auf neue antifibrotische Therapien (Pirfenidon) an.
- Für die hausärztliche Praxis ist es besonders wichtig, Patienten zu erkennen, die weiterer Abklärung durch einen Spezialisten bedürfen. In unserem Fall führte die weitere pneumologische Beurteilung, nach Feststellung einer restriktiven Ventilationsstörung in der Bodyplethysmographie und weiterer Diagnostik, zu dieser seltenen Diagnose.
- Trotz der derzeit schlechten Prognose der PPFE ist es wichtig, sie zu erkennen – zur Abgrenzung anderer Krankheitsbilder und insbesondere im Hinblick auf eine eventuell im weiteren Verlauf notwendige Transplantation.