

M. Vogtmann¹, J. Beer², A. Tannapfel³, A. C. Rodloff², G. Hoheisel⁴

Zur Differenzialdiagnostik und Therapie bei Husten, Fieber, Brustschmerz und einseitigem Pleuraerguss*

* Herrn Professor Dr. med. habil. Joachim Schauer zum 65. Geburtstag gewidmet

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I;

² Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie;

³ Institut für Pathologie, Klinikum der Universität Leipzig AöR;

⁴ August-Bebel-Str. 71, 04275 Leipzig.

Einleitung

Der im klinischen Alltag häufig beobachtete Pleuraerguss stellt gelegentlich ein erhebliches diagnostisches Problem dar. Eine kardial bedingte Ergussbildung ist bei internistischen, insbesondere älteren Patienten mit 30 bis 40 % am häufigsten (Light, R., W., 1995; Loddenkemper, R., 1986). Die Ursache kann jedoch vielfältig und neben einer pleuralen, pulmonalen oder anderen intrathorakalen Ursache Ausdruck verschiedenster Organdysfunktionen oder einer Systemerkrankung sein. Eine Ergusspunktion ist diagnostisch meist sinnvoll und therapeutisch bei Luftnot indiziert. Ergibt die Analyse der Ergussflüssigkeit ein Transsudat, so kann oftmals unter Einbeziehung weiterer Befunde eine kausale Beziehung zu chronischer Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz hergestellt und ohne weitere diagnostische Maßnahmen die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung eingeleitet werden. Handelt es sich bei dem Erguss jedoch um ein Exsudat, so kann neben selteneren Ursachen insbesondere eine neoplastische oder infektiöse Ätiologie vorliegen, zu deren Sicherung eine umfangreichere Diagnostik erforderlich sind. Nachfolgend berichten wir über einen jungen Patienten mit einseitigem Pleuraerguss und geringen Symptomen, bei dem die eingeleitete Therapie zunächst keine Besserung erbrachte.

Kasuistik

Anamnese

Der 25-jährige Medizinstudent berichtete über trockenen Husten und fünf Wochen zuvor kurzzeitig aufgetretene ziehende Schmerzen bei tiefem Einatmen im Brustkorb links. Vorübergehend hatte er nächtliches Schwitzen und Müdigkeit bemerkt, einmalig war abends eine erhöhte Körpertemperatur von 37,5 °C axillär aufgefallen. Wegen Luftnot bei körperlicher Anstrengung erfolgte die stationäre Aufnahme im Heimatkrankenhaus. Dort wurde klinisch und röntgenologisch ein Pleuraerguss links festgestellt. Eine ergänzende Computertomographie des Thorax zeigte neben dem voluminösen Erguss mit begleitender Kompressionsatelektase keine weiteren Auffälligkeiten (Abb. 1 a). Die Punktion ergab ein lymphozytenreiches Exsudat. Der Patient wurde antibiotisch mit Ciprofloxacin i.v. behan-



Abbildung 1a: Computertomogramm des Thorax mit massivem Pleuraerguss links und nahezu kompletter Kompressionsatelektase des linken Unterlappens ohne Zeichen einer parenchymatösen Infiltration.

delt, bei ausbleibender Befundbesserung erfolgte nach 10 Tagen die Überweisung zur weiteren Abklärung. Der Patient war immer gesund gewesen, war Nichtraucher ohne Alkoholabusus oder HIV-Risikoverhalten. Der letzte Auslandsaufenthalt lag ein Jahr zurück und hatte ihn zweimal im Rahmen eines humanitären Krankenpflegeeinsatzes nach Albanien geführt.

Klinischer Aufnahmebefund

Der Patient (Größe 195 cm, Gewicht 89 kg) befand sich in gutem Allgemeinzustand ohne kardiopulmonale Dekompensationszeichen. Die axillär gemessene Körpertemperatur betrug 37,0 °C, der Blutdruck 135/80 mm Hg, die Herzfrequenz 76/min bei auskultatorisch reinen Herztönen. Am symmetrisch gebauten Thorax waren die Atemexkursionen linksseitig eingeschränkt. Der sonst sonore Klopfeschall war über der unteren Thoraxhälfte links gedämpft mit nach lateral ansteigender kranialer Begrenzung, oberhalb fand sich ein schmaler Saum von Bronchialatmen. Das ansonsten reine Vesikuläratmen war über der kaudalen Hälfte des linken Thorax aufgehoben, ebenso der Stimmfremitus, es fand sich keine Bronchophonie. Der Abdominalbefund war unauffällig, insbesondere fanden sich keine Hinweise für eine Hepatosplenomegalie oder Aszites. Nirgends fanden sich Lymphknotenschwellungen oder Ödeme.

Klinisch-chemische Befunde

Auffällig war eine beschleunigte Blutsenkungsreaktion (19/34 mm) und ein mäßig erhöhtes

C-reaktives Protein (53 mg/l). Die Leukozytenzahl lag mit 8,3 Gpt/l bei regelrechter Differenzierung ebenso im Normbereich wie Hämoglobin (10,2 mmol/l), Hämatokrit (0,49) und Plättchenzahl (295 Gpt/l). Eine Nierenfunktionsstörung konnte bei einem Serumkreatinin von 90 µmol/l und einem Serumharnstoff von 3,2 mmol/l ausgeschlossen werden. Gesamteiweiß (85,3 g/l) und Albumin (55,5 g/l) sowie Leberwerte waren ebenfalls normal. Die Serologie für Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen und Mykosen war unauffällig.

Ergänzende Untersuchungen

Die im Röntgenbild des Thorax sichtbare homogene Verschattung der unteren 2/3 des linken Hemithorax (Abb. 1 b) stellte sich sonographisch als großvolumige, echofreie Flüssigkeitsansammlung ohne wesentliche Pleuraverdickung oder Septenbildung dar. Die erneute Ergusspunktion erfolgte in Lokalanästhesie im 8. Interkostalraum der hinteren Axillarlinie links. Verwendet wurde ein Trokarsystem zur Entnahme von Pleurablindbiopsien (Nadel nach Cope). Anschließend wurde ein dünner Drainagekatheter zur vollständigen Ergussentleerung eingelegt. Der bernsteinfarbene Erguss erfüllte mit einem Gesamteiweiß von 55,6 g/l und einer LDH von 7,53 µmol/l's die Kriterien eines Exsudats (Gesamteiweiß_{Erguss/Serum} > 30,0 g/l Quotient Gesamteiweiß_{Erguss/Serum} > 0,5 und Quotient LDH_{Erguss/Serum} > 0,6). Das Differentialzellbild zeigte 82 % monozytäre Zellen, 17 % polymorphkernige Granulozyten und 1 % Mesothelien ohne Anhalt für maligne Zellen (Abb. 2). Im Pleurapunktat ließen sich weder mit den konventionellen bakteriologischen Untersuchungsmethoden noch mit denen der Tuberkulosedagnostik (Auramin-Rhodamin-Färbung, Kultur, Polymerase-Kettenreaktion [PCR] auf Mycobacterium-tuberculosis-Komplex [Amplicor® Roche]) Hinweise auf das Vorhandensein von spezifischen oder unspezifischen Erregern erbringen. In der Pleurablindbiopsie zeigte sich jedoch lichtmikroskopisch eine epitheloidzellige granulomatöse, nicht verkäsende Entzündungsreaktion ohne Nachweis säurefester Stäbchen (Abb. 3). Das nach fraktionierter Entleerung von insgesamt 2,5 l Erguss angefertigte Röntgenbild des Thorax zeigte eine gut entfaltete linke Lunge ohne Hinweis auf eine parenchymatöse Infiltration (Abb. 1 c).



Abbildung 1b: Röntgenothoraxaufnahme mit massivem Pleuraerguss links mit nach kranial ansteigendem lateralem Flüssigkeitssaum und leichter Mediastinalverdrängung nach rechts.

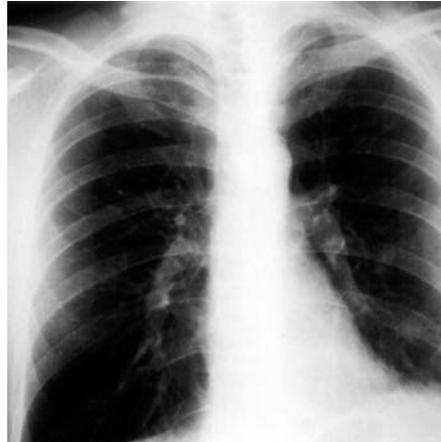


Abbildung 1c: Röntgenothoraxaufnahme nach Pleurapunktion mit noch geringem Resterguss und leichtem Zwerchfellhochstand links.

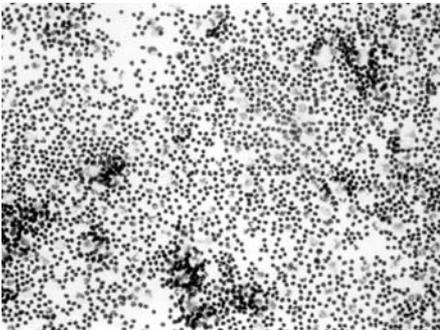


Abbildung 2: Zytologie der Pleuraflüssigkeit mit überwiegend monozytären Zellen (Hämatoxylin-Eosin, ursprüngliche Vergrößerung x 40).

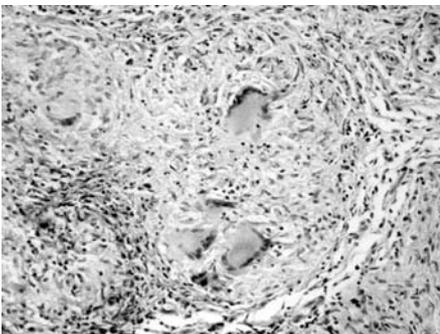


Abbildung 3: Pleurabiopsat mit schütterer lymphozytärer Entzündungsreaktion mit mehreren Granulomen und multinukleären Epitheloidzellen in halbmondförmiger Anordnung (Langhans' Riesenzellen) (Hämatoxylin-Eosin, ursprüngliche Vergrößerung x 40).

Die flexible Bronchoskopie ergab einen normalen endobronchialen Befund ohne säurefeste Stäbchen in der bronchoalveolären Lavage (BAL) und im Postbronchoskopieputum. Der Tuberkulinhauttest (PPD Merieux®) war mit einer Induration von 4,5 mm schwach positiv.

Therapie und Verlauf

Gestützt auf die Anamnese mit Tuberkulosekontakt in Albanien, das klinische Bild und die Befundkonstellation mit positivem Tuberkulinhauttest (ein Jahr zuvor negativ) und nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen in der Pleurahistologie musste auch ohne spezifischen Erregernachweis die Diagnose einer Pleuritis exsudativa tuberculosa gestellt werden. Eine antituberkulotische Dreifach-Kombinationstherapie mit täglich 600 mg Rifampicin, 300 mg Isoniazid und 2,5 g Pyrazinamid wurde eingeleitet. Nach vollständiger Entleerung des Ergusses konnte die Thoraxdrainage noch am Aufnahmetag entfernt werden. Die Entlassung erfolgte bei völligem Wohlbefinden und subjektiv normaler Belastbarkeit bereits nach einer Woche. Ein Ergussrezidiv war thoraxsonographisch ausgeschlossen worden. Bei weiterhin günstigem Verlauf konnte nach zwei Monaten die folgenlose Abheilung der Pleuritis röntgenologisch dokumentiert werden. Die zwischenzeitlich eingetroffenen Kulturergebnisse der BAL waren nach 31 Tagen Bebrütung in der Flüssigkultur positiv (MB/BacT®, Organon Technika), die Festkultur zeigte nach sieben Wochen mäßiges Wachstum. Der angezüchtete Erreger wurde als *Mycoba-*

cterium tuberculosis identifiziert und zeigte in der Empfindlichkeitstestung mit dem MB/BacT®-System Sensibilität für Isoniazid, Rifampicin, Streptomycin, Ethambutol und Pyrazinamid (Beer, J.; Küchler, R.; Rodloff, A., C., 1997). Da sich der Stamm als voll sensibel erwies, konnte die bisherige antituberkulotische Therapie beibehalten und acht Wochen nach Therapiebeginn als Zweifachkombination mit Rifampicin und Isoniazid für weitere vier Monate fortgesetzt werden.

Diskussion

Wir berichten über einen 25-jährigen Patienten, der flüchtig mit geringem Fieber, trockenem Husten und pleuritischen Schmerzen erkrankt war. Erst im weiteren Verlauf hatte sich mit Ansammlung eines großvolumigen einseitigen Pleuraergusses eine geringgradige Belastungsdyspnoe manifestiert, die Anlass zur stationären Aufnahme war. Bei der initialen Pleurapunktion konnte der Erguss als lymphozytenreiches Exsudat charakterisiert werden. Die antibiotische Therapie entsprach nicht den üblichen Empfehlungen und war erfolglos. Ein parapneumonischer Erguss bei bakterieller Pneumonie war zwar differenzialdiagnostisch zu erwägen, dagegen sprachen jedoch die nur geringgradige Entzündungsreaktion, insbesondere das Fehlen einer Leukozytose und eines pulmonalen Infiltrates. Letzteres wäre auch bei einer vorangegangenen Lungenembolie als mittelbare Ergussursache zu erwarten gewesen. Auch an eine maligne Genese war trotz des jugendlichen Alters des Patienten zu denken, insbesondere an ein Lymphom mit primärem oder sekundärem Befall des Pleuraraumes (Light, R., W., 1995; Berger, H., W.; Meija, E., 1973). Der makroskopische Aspekt der Pleuraflüssigkeit sprach gegen einen Chylothorax. Hinweise für eine Pankreas- oder Leberaffektion als Ergussursache fehlten ebenso wie Kriterien einer rheumatischen Systemerkrankung.

Der Kontakt zu Tuberkulosekranken im Rahmen der Tätigkeit in Albanien, die Konversion des Tuberkulinhauttests ließ jedoch gemeinsam mit der Symptomatik eine Pleuritis tuberculosa als wahrscheinlichste Diagnose erscheinen. Der Tuberkulinhauttest kann bei tuberkulöser Pleuritis initial zwar in bis zu 30 % der Fälle negativ sein, es kommt jedoch bei den meisten Patienten in den darauffolgenden sechs bis acht Wochen zu einer Konversion (Berger, H., W.; Meija, E., 1973). Das

Ansprechen auf die antituberkulotische Therapie bestätigte zusätzlich eine Pleuritis tuberkulöser Genese.

Einen wesentlichen Beitrag zur Sicherung der Diagnose lieferte die Pleurablindbiopsie. Bei korrekter Durchführung durch den erfahrenen Untersucher ist diese Methode komplikationsarm und erlaubt eine histologische Klärung bei malignen oder tuberkulösen Ergüssen in 50 bis 80 % der Fälle (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, 1994). Die Pleurablindbiopsie kann in Lokalanästhesie in sitzender Position nach vorheriger Ultraschalllokalisation des Ergusses problemlos durchgeführt werden. Zur Verfügung stehen mehrere Nadeln, die hier verwendete Nadel war die nach Cope. Es sollten mehrere Pleuragewebeproben entnommen werden, wobei sich die Wahrscheinlichkeit einer positiven Aussage mit der Zahl der Biopate erhöht (Kirsch, C., M.; Kroe, D., M.; Azzi, R., L.; et al., 1997). Ein Biopat sollte zur Mykobakterienkultur eingesandt werden. Eine noch höhere diagnostische Treffsicherheit besitzt die Thorakoskopie, die bei weiterhin ungeklärter Ursache als nächster Schritt zu erwägen ist (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, 1994).

Die Tatsache, dass die Biopsie bei unserem Patienten keine verkäsenden Granulome zeigte, ist in Übereinstimmung mit Berichten über die Histopathologie granulomatöser Reaktionen bei Tuberkulose. So sind epitheloidzellige Granulomformationen ohne Verkäsung und ohne säurefeste Stäbchen übergehend in verkäsende epitheloidzellige Granulome mit wenig säurefesten Stäbchen und schließlich verkäsende nekrotisierende Läsionen mit reichlich säurefesten Stäbchen beschrieben (Hoheisel, G., B.; Chan, B., K., M.; Chan, C., H., S.; et al., 1994). Der fehlende Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* aus der Pleuraflüssigkeit und die negative PCR überraschten nicht, da im mikroskopischen Direktpräparat nur weniger als 10 % und in der Kultur zwischen 25 bis 70 % der Patienten positiv werden (Berger, H., W.; Meija, E., 1973; Stead, W., W.; Eichenholz, A.; Stauss, H., K., 1955). Die Kultur von Pleurabiopaten ist häufiger positiv als diejenige der Pleuraflüssigkeit (Berger, H., W.; Meija, E., 1973), eine Biopsiekultur war bei unserem Patienten jedoch nicht ange-

legt worden. In einer Studie an 84 Patienten mit Pleuraergüssen tuberkulöser und anderer Genese hatte die Kultur der Pleuraflüssigkeit eine Sensitivität von 52,8 %, die Kultur der Pleurabiopsie von 69,8 % und die Biopsiehistologie von 77,3 %, die PCR in der Pleuraflüssigkeit von 81 %, allerdings war bei 7 von 31 Pleuraergüssen anderer Genese die PCR falsch positiv (De Witt, D.; Maartens, G.; Steyn, L., 1992).

Den Beweis der tuberkulösen Genese der Pleuritis lieferten die positiven Kulturen der BAL, was überraschte, da weder in der konventionellen Röntgenthoraxaufnahme noch im Computertomogramm eine infiltrative Veränderung des Lungenparenchyms sichtbar gewesen war. Aus Studien an Resektionspräparaten ist jedoch bekannt, dass röntgenologisch nicht sichtbare subpleurale aber auch diffus im Parenchym verstreute tuberkulöse Herde bei Patienten mit tuberkulöser Pleuritis vorhanden sind (Sibley, J., C., A., 1950). Die lymphogene oder hämatogene Streuung, oder im Falle subpleuraler Herde die direkte Pleurainvasion ist ursächlich an der Ergussentstehung beteiligt, diskutiert wird aber auch der wesentliche Anteil einer Hypersensitivitätsreaktion mit nur wenigen Erregern, was deren schwierige Nachweisbarkeit erklärt (Light, R., W., 1995). In etwa einem Drittel der Fälle besteht neben der tuberkulösen Pleuritis eine Lungentuberkulose mit radiologisch erkennbaren Infiltrationen (Berger, H., W.; Meija, E., 1973).

Von besonderem Interesse war das große Zeitintervall von der mutmaßlichen Ansteckung bis zu den ersten Krankheitszeichen. Das Zeitintervall von der Infektion bis zur Entwicklung eines Pleuraergusses kann bis zu zwölf Monate betragen (Berlin, S., O., 1957). Vor Einführung einer effektiven antituberkulotischen Therapie war die Pleuritis tuberculosa Ursache signifikanter Morbidität und Mortalität. So erkrankten von 200 Patienten mit tuberkulöser Pleuritis, die von 1939 bis 1947 in einem Tuberkulose-Sanatorium der USA stationär behandelt worden waren, 51 % im weiteren Verlauf an einer pulmonalen oder extrapulmonalen Tuberkulose, 18,5 % entwickelten eine disseminierte Form infolge hämatogener Streuung, immerhin 14 Patienten waren zum Zeitpunkt der Publikation be-

reits an den Folgen der Tuberkuloseerkrankung verstorben (Stead, W., W.; Eichenholz, A.; Stauss, H., K., 1955). Die medikamentöse Therapie einer tuberkulösen Pleuritis unterscheidet sich prinzipiell nicht von derjenigen der Lungentuberkulose. Nach den derzeitigen Therapieempfehlungen ist die Gabe von Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol in den ersten beiden Monaten mit anschließender Zweifach-Therapie mit Isoniazid und Rifampicin für mindestens weitere vier Monate vorgesehen (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), 2001; Schaberg, T.; Stahlmann, R.; Lode, R., 2000). Tuberkulöse Pleuritiden können in Einzelfällen mit erheblicher pleuraler Verdickung einhergehen (Chan, C., H., S.; Arnold, M.; Chan, C., Y.; et al., 1991; Hoheisel, G.; Vogtmann, M.; Chan, K., S.; et al., 2004). Eine systemische Kortikosteroidgabe ist nicht erforderlich, wie der Verlauf bei unserem Patienten bestätigt und eine eigene Studie gezeigt hat, da Kortikosteroide weder die Symptomatik, noch das Ausmaß der Pleuraverdickung wesentlich beeinflussen. Entscheidend ist die möglichst restlose Abpunktion der Ergussflüssigkeit (Hoheisel, G.; Vogtmann, M.; Chan, K., S.; et al., 2004; Wyser, C.; Walzl, G.; Smedama, J., P.; et al. 1996).

Zusammenfassend sollte bei einem jungen Patienten mit einem Pleuraerguss an die wichtige Differenzialdiagnose einer tuberkulösen Pleuritis gedacht werden, wobei die klinischen Zeichen gering, die möglichen Folgen bei Nichtbehandlung jedoch schwerwiegend sein können. Neben dem Tuberkulinhauttest und den bekannten mikrobiologischen Verfahren stellt die Pleurablindbiopsie eine wichtige Säule in der Diagnosesicherung der tuberkulösen Pleuritis dar. Eine genaue Anamnese vermag auch eine länger zurückliegende Exposition mit Tuberkuloseerkrankten aufzudecken. Es sei abschließend darauf verwiesen, dass im Bundesland Sachsen im Jahr 2003 insgesamt 226 Neuerkrankungen an Tuberkulose gemeldet wurden (Robert Koch-Institut, 2004).

Literatur beim Verfasser
Korrespondenzadresse
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Gerhard Hoheisel
August-Bebel-Str. 71, 04275 Leipzig
Tel.: 0341 3910660, Fax: 0341 3910661
E-Mail: gerhard.hoheisel@t-online.de