

Sarkoidähnliche Granulome

Ungewöhnlicher pulmonaler Befund

Umberto Macciò^{a,d}, Alice Huang^{b,e}, Ashouri Hamidreza^{c,f}, Zsuzsanna Varga^{c,d}

^a Dr. med.; ^b dipl. Ärztin; ^c Prof. Dr. med.; ^d Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich; ^e Klinik für medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich; ^f Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsspital Zürich

Fallbericht

Anamnese

Ein 68-jähriger Patient stellte sich bei uns mit diffusen abdominellen Schmerzen seit einem Tag vor. Anamnestisch vorbekannt waren ein multifokales hepatozelluläres Karzinom (HCC) sowie eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie, ein diätetisch eingestellter Diabetes mellitus Typ 2, ein Alkoholkonsum von 4 dl Whisky pro Tag (seit zehn Jahren) und ein Nikotinabusus mit 10 Packungsjahren. Die Familienanamnese ergab kardiovaskuläre Ereignisse bei Vater, Grossvater und Onkel.

Die regelmässig eingenommene Medikation bestand aus Olmesartan, Amlodipin, Lorazepam, Acetylsalicylsäure, Esomeprazol und Levothyroxin.

Vier Jahre vor der aktuellen Vorstellung waren im Rahmen einer allgemeinärztlichen Kontrolle in der Abdomensonographie mehrere tumorsuspekte Herde in der Leber entdeckt worden, die computertomographisch (CT) verdächtig für ein HCC waren. Die Diagnose konnte damals bioptisch gesichert und die Leberzirrhose bestätigt werden, obwohl die Ätiologie der Zirrhose aufgrund der Spärlichkeit des nicht tumorösen Lebergewebes am bioptischen Material nicht definitiv ablesbar war.

Da die Serologien für Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) jeweils negativ ausgefallen waren, war die Ätiologie aufgrund der suggestiven Anamnese in erster Linie auf den Ethylabusus zurückgeführt worden.

Angesichts des diffusen, jedoch auf die Leber beschränkten Befalls sowie des zum initialen Zeitpunkt guten Allgemeinzustandes bei adäquater Leberfunktion (Child-Pugh A) waren eine lokale Therapie mit SIRT (selektive interne Radiotherapie) und eine zielgerichtete Therapie mit Sorafenib etabliert worden – mit radiologisch deutlicher Tumorregredienz drei Monate später.

In der CT-Verlaufskontrolle nach einem Jahr hatte sich eine erneute Tumorprogression dargestellt, die eine weitere SIRT beider Leberlappen zur Folge hatte. Ein

Jahr später war bei erneutem Progress eine Zweitlinientherapie mit Regorafenib durchgeführt worden, worunter ein partielles Ansprechen beobachtet worden war. Sechs Monate später war jedoch bildmorphologisch eine erneute Tumorprogression aufgefallen, woraufhin eine weitere Zweitlinientherapie mit Atezolizumab (Programmed-death-ligand-1-[PD-L1]-Inhibitor) und Bevacizumab (Vascular-endothelial-growth-factor-receptor-[VEGFR]-Inhibitor) eingeleitet worden war. Darunter hatte sich zu Beginn eine «stable disease» gezeigt, allerdings mit erneuter Progression nach einem Jahr.

Status

Bei Eintritt präsentierte sich ein orientierter, afebriler, kreislaufstabiler Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Auffällig waren ein leicht druckdolentes Abdomen sowie ein Sklerenikterus.

Die Blutuntersuchungen zeigten eine normochrome normozytäre Anämie (Hämoglobin 90 g/l), eine neutrophile Leukozytose (22 G/l, neutrophile Granulozyten 90%), eine Hypoalbuminämie (19 g/dl), eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (174 ng/l), stark erhöhte Transaminasen, Gamma-Glutamyl-Transferase und alkalische Phosphatase sowie eine Hyperbilirubinämie (53 µmol/l).

In der Abdomensonographie konnte Aszites nachgewiesen werden. In der anschliessenden Punktion erfolgte die Drainage von einem Liter gelblich-trüber Flüssigkeit. Die Zellzahl war mit 34230/µl (94,5% neutrophile Granulozyten) erhöht, zytologisch wurden jedoch keine malignen Zellen nachgewiesen. Die Asziteskulturen zeigten ein Wachstum von *Serratia marcescens* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Im CT des Thorax und Abdomens konnte kein Infektfokus eruiert werden. Demzufolge wurde die Diagnose einer spontanen bakteriellen Peritonitis gestellt und eine Antibiotikatherapie mit Ceftriaxon etabliert.

Weiterhin fielen in der Bildgebung zahlreiche kleine subpleurale und intraparenchymale pulmonale Knötchen auf (Abb. 1A). Diese waren sechs Monate zuvor in einer CT-Untersuchung bereits beschrieben worden



Umberto Macciò

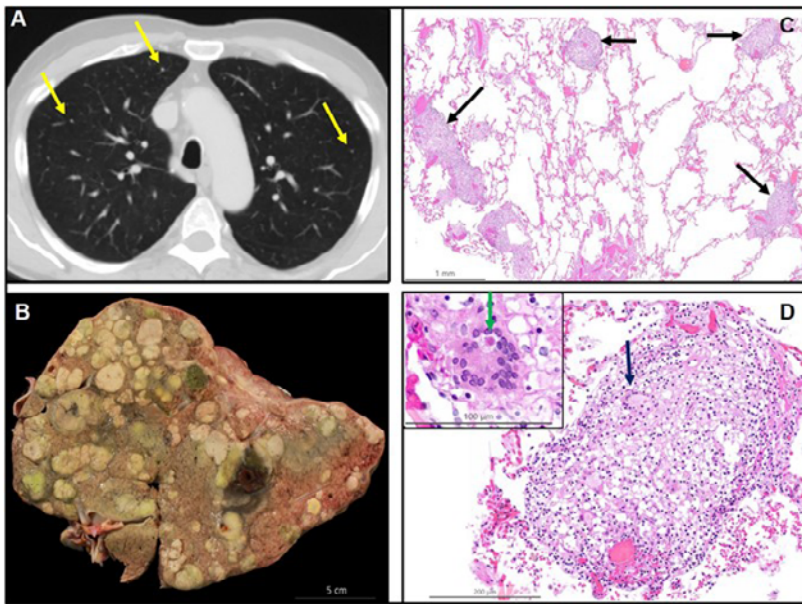


Abbildung 1: A) Computertomogramm des Thorax: kleine zeitstabile Noduli (gelbe Pfeile). B) Autopsisches Präparat der Leber: multifokales hepatozelluläres Karzinom. C) Histologisches Präparat der Lunge (2-fache Vergrößerung; Hämatoxylin-Eosin-Färbung): diffuse, knotige, überwiegend perivaskulär liegende Läsionen (schwarze Pfeile). D) Histologisches Präparat der Lunge mit Vergrößerung einer Läsion (20-fache Vergrößerung; Hämatoxylin-Eosin-Färbung): nicht nekrotisierendes Granulom, bestehend aus Lymphozyten, epitheloiden Makrophagen sowie mehrkernigen Riesenzellen (blauer Pfeil), teils mit Asteroidkörpern (Feld oben links, grüner Pfeil).

und seitdem stabil geblieben. Da diese radiologisch nicht tumor- oder metastasenverdächtig waren und auch kein Verdacht auf eine Tuberkulose bestand, wurden sie aufgrund ihres stabilen Aspekts nicht weiter abgeklärt. In Bezug auf das HCC deuteten die Befunde erneut auf eine Progression hin.

Aufgrund der dekompenzierten Leberzirrhose mit begleitenden Beinödemen wurde eine diuretische Therapie mit Spironolacton und Torasemid etabliert. Darunter zeigten sich die Ödeme vorerst regredient, der Aszites nahm jedoch zu, sodass eine Woche nach Eintritt eine erneute Aszitespunktion durchgeführt wurde mit einer Entlastung um zwei Liter Flüssigkeit.

Einen Tag später gab der Patient starke, epigastrische und spastische abdominale Schmerzen an. Am folgenden Morgen wurde er vom Pflegepersonal leblos im Bett aufgefunden. Mit der Zustimmung der Angehörigen wurde eine Obduktion durchgeführt.

Befunde

Autopsisch zeigten sich ein trüber Aszites (3000 ml) und eine Hepatomegalie (Lebergewicht 2610 g) mit Infiltraten des vordiagnostizierten hepatozellulären Karzinoms (Abb. 1B), das histologisch bestätigt werden konnte.

Die Lungen imponierten makroskopisch konsolidiert und wiesen histologisch diffuse, intraparenchymal gelegene, kleine, epitheloide, riesenzellige, nicht nekrotisierende Granulome auf (Abb. 1C und 1D). Innerhalb der Granulome fanden sich häufig mehrere Langerhans-Riesenzellen, teils mit Asteroidkörpern (Abb. 1D, Detail).

Die Differenzialdiagnose der Granulome in den Lungen ist breit und schliesst u.a. Infekte (typischerweise, aber nicht ausschliesslich Mykobakterien und Pilze), Sarkoidose, Hypersensitivitätspneumonitis, Berylliose, Talkgranulomatose, Vaskulitis (z.B. Granulomatose mit Polyangiitis) und Langerhans-Zell-Histiozytose ein [1].

Die Färbungen für säuerfeste Stäbchen (Ziehl-Neelsen) und Pilze (Grocott) fielen jeweils negativ aus. Darüber hinaus zeigten sich weder eine Lymphadenopathie noch eine Vaskulitis. Auch war die Anamnese nicht suggestiv für eine Exposition gegenüber Arbeits- oder Umwelttoxinen gewesen.

Trotz Unspezifität war die Histomorphologie dieser Läsionen typisch für eine Sarkoidose (nicht nekrotisierende Granulome mit Riesenzellen und Asteroidkörpern). Die diagnostischen Kriterien der Sarkoidose sind umstritten, allerdings sind die Beteiligung von zwei oder mehr Organen sowie ein passendes laborchemisches Bild für die Diagnose wünschenswert [2]. Da das vollständige Bild einer Sarkoidose nicht vorlag, interpretierten wir die Befunde als eine sarkoidähnliche Reaktion. Todesursache war der Aszites mit distributivem Schock auf dem Boden des fortgeschrittenen Tumorleidens gewesen.

Diskussion

Sarkoidähnliche Granulome sind in Lungen von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden [3] oder unter adjuvanter Immuntherapie [4] zwar selten, jedoch dokumentiert. Sie werden auch in Lymphknoten (mit oder ohne Lungenbeteiligung) unter einzelnen pharmakologischen Therapien beobachtet [5]. Insbesondere findet sich eine Assoziation mit Medikamenten wie Checkpoint-Inhibitoren, aktiver antiretroviraler Therapie, Interferon und TNF- α -Antagonisten [4]. Ein pulmonales Auftreten ist selten, in einer retrospektiven Studie wird eine Inzidenz von 4% berichtet [3]. Eine Verwechslung mit Metastasen oder einer Miliartuberkulose ist möglich, deshalb ist eine korrekte Diagnosestellung bei unklaren Fällen wichtig. Die Pathogenese ist unklar, eine Immunalteration im Rahmen eines Tumors oder einer eventuellen Immuntherapie kann jedoch postuliert werden [3].

Im vorliegenden Fall war die klinische Vorgeschichte komplex, und eine eindeutige Assoziation des pulmo-

Dr. med. Umberto Maccio
 Institut für Pathologie und
 Molekularpathologie
 UniversitätsSpital Zürich
 Schmelzbergstrasse 12
 CH-8091 Zürich
[umberto.maccio\[at\]usz.ch](mailto:umberto.maccio[at]usz.ch)

nenalen Befunds entweder mit dem HCC oder mit den durchgeführten Immuntherapien war nicht sicher zu erkennen. Die Läsionen waren bereits sechs Monate vor der Vorstellung radiologisch dokumentiert worden. Anhand der Erkenntnisse in der Literatur [3, 4, 5] ist eine Mitbeteiligung der Immuntherapien und des Tumors jedoch denkbar. Interessanterweise findet sich

in der Literatur kein Hinweis auf eine Assoziation mit einem HCC und/oder Sorafenib.

Disclosure Statement

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

Literatur

- 1 Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls: Number 4 in the Series "Pathology for the clinician" Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. Eur Respir Rev. 2017 (145):170012. 10.1183/16000617.0012-2017 10.1183/16000617.0012-201728794143
- 2 Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2012 Oct;29(2):119–27.23461074
- 3 Eggers H, Krüger M, Stange K, Jonigk D, Biancosino C, Rodt T, et al. Sarcoid-like lesions mimicking pulmonary metastasis: A Case series and review of the literature. Oncol Res Treat. 2019;42(7-8):382–6. 10.1159/00050020631137029
- 4 Chorti E, Kanaki T, Zimmer L, Hadaschik E, Ugurel S, Gratsias E, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: increased rate and mimicker of metastasis. Eur J Cancer. 2020 May;131:18–26. 10.1016/j.ejca.2020.02.02432248071
- 5 Tetzlaff MT, Nelson KC, Diab A, Staerkel GA, Nagarajan P, Torres-Cabala CA, et al. Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a marker of therapy response in a subset of melanoma patients. J Immunother Cancer. 2018 Feb;6(1):14. 10.1186/s40425-018-0323-029433571

Das Wichtigste für die Praxis

- Sarkoidähnliche Granulome sind seltene pulmonale Läsionen bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden oder unter Immuntherapie.
- Sie sind potenziell irreführende Läsionen, da sie radiologisch mit Metastasen verwechselt werden können [3, 5].
- Sie sollten daher bei unklaren radiologischen Befunden onkologischer Patienten als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden.
- Die histologische Morphologie ist nicht von einer Sarkoidose zu unterscheiden: es handelt sich dann um eine Ausschlussdiagnose.
- Die Pathogenese und eine eventuelle prognostische Bedeutung dieser Granulome sind unklar, eine Therapie benötigen sie nicht [3].