

VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

KOMBINIERE - IMMUNDEFEKT!

Pneumologen mit Spürsinn fragen:
banaler Infekt oder Immundefekt?



INFORMATIONEN FÜR PNEUMOLOGEN

INHALT

3-5 DIE LUNGE BEI PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN

Prof. Dr. Volker Wahn

Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie | Charité, Berlin

6-10 LUNGENERKRANKUNGEN BEI IMMUNDEFEKTEN ABSCHNITT „BILDGEBENDE VERFAHREN“

Prof. Dr. med. Ulrich Baumann¹-Dr. med. Jürgen Weidemann², Prof. Dr. med. Lars Daniel Berthold²

¹Klinik für Pädiatrische Pneumologie,

²Allergologie und Neonatologie & Diagnostische Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover

11-17 PULMONALE BEFUNDE BEI PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN – EINE ÜBERSICHT

Prof. Dr. Volker Wahn

Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie | Charité, Berlin

18-19 DIE BEDEUTUNG DER BRONCHOSKOPIE BEI DER DIAGNOSTIK PULMONALER KOMPLIKATIONEN IM RAHMEN VON PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN

Prof. Dr. Susanne Lau

Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie | Charité Campus Virchow, Berlin

DIE LUNGE BEI PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN

Prof. Dr. Volker Wahn

Pneumologen und Kinder-Pneumologen sehen regelmäßig Patienten mit Primären Immundefekten, vielleicht ohne es zu wissen. Unsere Broschüre verfolgt das Ziel, diese Kollegen zu sensibilisieren, bei typischen pulmonalen Manifestationen von Immundefekten an solche Ursachen zu denken und ggf. geeignete diagnostische Maßnahmen in die Wege zu leiten. Nur bei einer frühzeitigen Diagnose lassen sich typische Komplikationen wie Bronchiektasen durch eine geeignete Therapie verhindern.

Das Thema kann im Rahmen dieser Broschüre nicht enzyklopädisch bearbeitet werden. Wir möchten daher nur ein paar typische Krankheitsbilder aufgreifen um zu illustrieren, welche Bedeutung der Lunge dabei zukommt.

DIE FOLGENDEN AUFLISTUNGEN ZEIGEN TYPISCHE KRANKHEITSBILDER UND MANIFESTATIONEN:

SCHWERE KOMBINIERTE IMMUNDEFEKTE (SCID)

- Pneumonien (t. w. auch durch Pilze incl. PCP, CMV, Adenoviren)
- Disseminierte BCGitis mit Lungenbefall
- Klassische Varianten haben keinen Thymusschatten (Differentialdiagnose: Komplettes DiGeorge Syndrom)

ANTIKÖRPERMANGEL BEI CVID UND XLA (common variable immunodeficiency / X-linked agammaglobulinemia)

- (Pleuro) - Pneumonien (Bakterien, Mykoplasma, Ureaplasma, PCP, Herpes- und Adenoviren)
- COPD
- Nekrotisierende Alveolitis
- Follikuläre Bronchitis
- Bronchiektasen
- Asthma bronchiale
- Interstitielle granulomatöse Erkrankung (sarcoid-like)
- Lymphoide interstitielle Hyperplasie mit granulomatös-lymphozytärer interstitieller
- Lungenerkrankung (GLILD)
- Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)
- Interstitielle Pneumonitis
- Fibrose
- MALT-Lymphome, Thymom (Good-Sy.)
- Kombinationen

DOMINANT VERERBTES HYPER-IGE SYNDROM (STAT3-Defekt)

- Pneumonien
- Pneumatozelen (Abszesse)
- Pneumothoraces

GRANULOZYTENFUNKTIONSDEFEKTE (septische Granulomatosen)

- Pneumonien (t. w. exotische Bakterien, Mykobakterien und Pilze (insbesondere Aspergillus spp.)
- Mediastinale/hiläre Lymphadenopathie
- Pulmonale Granulome
- Interstitielle Lungenerkrankungen (Aspergillosen, DD: ABPA)
- Bronchiektasen, Emphysem
- Pleuraergüsse
- Cor pulmonale

Natürlich kommt es auch bei anderen Primären Immundefekten zu pulmonalen Komplikationen. Es ist im Rahmen dieser kleinen Broschüre nicht möglich, auf all diese Details einzugehen. Zielführend wäre, dass sich Immunologen und Pneumologen im Einzelfall z.B. über FIND-ID vernetzen, um eine möglichst effiziente diagnostische Strategie zu entwickeln.

Bei erwachsenen Patienten muss das Krankheitsspektrum etwas eingeschränkt werden.

IN DER FOLGENDEN TABELLE SIND TYPISCHE MANIFESTATIONEN FÜR ERWACHSENE ZUSAMMENGEFASST:

Problem	Mögliche Diagnosen
Rezidivierende Pneumonien	CVID, Good-Syndrom, IgG-Subklassendefekte, HIES, CGD
COPD mit ≥ 2 Exazerbationen/Jahr	CVID, spezifischer Antikörpermangel, selektiver IgA-Mangel
Granulomatöse Veränderungen	CGD, CVID, Good-Syndrom
Abszess	HIES, CGD
Bronchiektasen	CVID, Good-Syndrom, CGD
Aspergillose/-om	CGD
Fibrose	CVID

Bei Infektionen ist hinsichtlich der Frage, ob diesen ein Immundefekt zu Grunde liegt, von großer Bedeutung, welche Erreger ursächlich sind. Eine serologische Diagnostik ist oft nicht aussagekräftig, da z.B. Patienten mit SCID oder CVID keine Antikörper bilden, die diagnostisch genutzt werden können. Direkte Erregernachweise (Kultur, PCRs) sind somit von entscheidender Bedeutung. Die BAL ist dabei der Sputumdiagnostik überlegen. Nur selten sind Lungenbiopsien (offen, thorakoskopisch, CT-gesteuert) erforderlich, um an den Erreger heranzukommen. So konnten Naiditch et al. (2013) zeigen, dass auf Basis von Lungenbiopsien bei ca. 50% der Fälle eine Therapiemodifikation folgt. Wichtig ist, dass das Untersuchungsmaterial auf alle potentiell relevanten Mikroorganismen untersucht wird.

DIE AK KINDERBRONCHOSKOPIE DER GPP HAT DAZU FOLGENDE EMPFEHLUNGEN HERAUSGEGEBEN:

Verfahren	Nachweismöglichkeiten
Färbungen	Zytologie (CMV), Versilberung (PcP), Gram, Ziehl-Neelsen, Tusche, PAS, Immunfluoreszenz
Kulturen	Bakterien, Mykobakterien, Pilze, Viren
Antigene	Aspergillus, Candida, Kryptokokken, PcP, Legionella (Urin)
PCRs	Mykobakterien, Legionella, Mykoplasmen, Chlamydien, Viren (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV8, Adeno, Influenza, Parainfluenza, RSV, HMPV (?), Masern)

Nach Identifizierung der relevanten Mikroorganismen kann eine Therapie eingeleitet werden, wobei der zu Grunde liegende Immundefekt berücksichtigt werden muss, was die Wahl eines Chemotherapeutikums, dessen Dosis und die Dauer der Therapie angeht. Parallel dazu ist immer zu überlegen, ob begleitend immunrekonstitutive Maßnahmen intensiviert werden müssen, da sonst das Rezidiv bereits vorprogrammiert ist.

Nach erfolgreicher Behandlung einer Infektion müssen Patienten mit PID regelmäßig weiter ambulant betreut werden, da zeitlebens immer wieder PID-spezifische Probleme auftreten können, die vom Allgemeinarzt oder Kinderarzt nur unzureichend gelöst werden können. Ziel aller Maßnahmen ist es, auch Patienten mit PID ein möglichst normales Leben mit möglichst guter Lebensqualität zu ermöglichen.

LITERATUR

Lunge und Immundefekt allgemein:

Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, Soresina A, Bondioni MP. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration*. 2007;74(3):264-75.

Lunge und Antikörpermangel:

Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2009 Feb;155(2):147-55

COPD:

McCullagh BN, Comellas AP, Ballas ZK, Newell JD Jr, Zimmerman MB, Azar AE. Antibody deficiency in patients with frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *PLoS One*. 2017 Feb 17;12(2):e0172437

Non-CF Bronchiektasen:

Al Subie H, Fitzgerald DA. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Paediatr Child Health*. 2012 May;48(5):382-8

Stafler P, Carr SB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: its diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010 Jun;95(3):73-82

Lungenbiopsie:

Naiditch JA, Barsness KA, Rothstein DH. The utility of surgical lung biopsy in immunocompromised children. *J Pediatr*. 2013 Jan;162(1):133-6

LUNGENERKRANKUNGEN BEI IMMUNDEFEKTEN

ABSCHNITT „BILDGEBENDE VERFAHREN“

Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Jürgen Weidemann, Prof. Dr. med. Lars Daniel Berthold

WANN BRAUCHT MAN EINE BILDGEBUNG – UND WELCHE?

Pulmonale Erkrankungen gehören zu den häufigsten Komplikationen von Primären Immundefekten. Bildgebende Verfahren sind in vielen Fällen unverzichtbar, um die Lungenerkrankung einzugrenzen. Umgekehrt können ungewöhnliche Befunde auch darauf hinweisen, dass ein Primärer Immundefekt vorliegt.

In den meisten Fällen beginnt die Bildgebung mit einer Röntgen-Thorax Übersichtsaufnahme. Pneumonien, Pleuraergüsse oder eine Verbreiterung des Mediastinums sind dabei leicht zu stellende Diagnosen. Dank digitaler Detektoren hat sich die Qualität der Übersichtsaufnahmen so weit gesteigert, dass röntgendichte Strukturen bis zu einer Größe von etwa 0,2 mm dargestellt werden können. Damit ist die Ortsauflösung sogar besser, als in den Schnittbildverfahren: CT und MRT können Strukturen bis minimal 0,5 mm Größe darstellen.

Das Problem der Thorax-Übersichtsaufnahme ist aber die Überlagerung der Befunde. Wesentliche Befunde entziehen sich damit dieser Basisdiagnostik. Z. B. werden Bronchiektasen nativradiologisch nur zu einem Drittel dargestellt. Auch interstitielle und mediastinale Prozesse sind auch bei sorgfältiger Befundung häufig nicht erkennbar. Hier liegt die Domäne des CT. Zunehmend wird auch die Kernspintomographie für pulmonale Fragestellungen eingesetzt. Kontrastmittelaufnehmende, z. B. entzündliche Prozesse lassen sich inzwischen mit hoher Auflösung darstellen. Die meisten Fragestellungen zur Lungenstruktur aber bleiben eine Domäne des CT.

BEFUNDE UND STRUKTUREN, FÜR DIE DAS CT DEM RÖ-THORAX ÜBERLEGEN IST

- Milchglasartige (alveoläre) Verdichtungen
- Interstitielle Zeichnungsvermehrung
- Septale Verdichtungen
- Fibrose
- Noduli < 5 mm
- Kleine Infiltrate
- Volumenminderung
- Air trapping
- Mediastinale Lymphadenopathie

INDIKATIONEN ZUM CT – WAS SOLLTEN SIE DEM RADIOLOGEN SAGEN?

Wenn Sie Ihren Patienten für die pulmonale Diagnostik zum CT schicken, werden Sie wahrscheinlich 200 oder mehr gestochene scharfe Schnittbilder zurückbekommen. Außerdem ist es üblich, intravenöse Kontrastmittel einzusetzen. Manchmal wird auch eine zweite Serie in Expiration angefertigt. Wenn Sie Ihrem Radiologen Ihre Fragestellung präzise mitteilen, können Sie in vielen Fällen Ihrem Patienten die vergleichsweise hohe Strahlendosis bei diesem Untersuchungsprotokoll und das Risiko einer Kontrastmittelgabe ersparen, indem eine Untersuchung mit sehr niedriger Dosis („low dose“) durchgeführt wird — diese reicht aus, um das Lungengewebe darzustellen, erlaubt aber nur eine sehr eingeschränkte Aussage am Mediastinum.

Wenn Sie bronchiale Erkrankungen darstellen wollen, zum Beispiel bei einem Patienten mit humoralen Immundefekt wie CVID oder eine X-gebundene Agammaglobulinämie (XLA Bruton), und die Fragestellung nach Bronchiektasen haben, reicht eine Rekonstruktion der CT-Daten mit einer Schichtdicke von 3-5 mm vollkommen aus (Abb. 1, S.7 und Abb. 2+3, S. 8). Interstitielle Prozesse werden dagegen im Dünnschichtverfahren mit einer Schichtdicke von $\leq 1,25$ mm dargestellt. Entsprechend höher ist dann die Anforderung an die Bildqualität. Für beide Fragestellungen ist eine Kontrastmittel-Gabe nicht erforderlich. Kontrastmittel braucht man aber zur Darstellung mediastinaler Strukturen und bei akut entzündlichen Prozessen, zum Beispiel bei einer abszedierenden Pneumonie. Hier wiederum reicht eine Schichtdicke von 3-5 mm aus.

Der Nutzen einer zusätzlichen Serie von Expirationsaufnahmen im CT ist umstritten. Zwar werden in Expiration häufiger Areale mit Air trapping dargestellt, jedoch ist die Bedeutung solcher Befunde meist unklar. Auch Gesunde haben in Expi-

rationsstellung gelegentlich überblähte Segmente. Von Air trapping im pathologischen Sinne wird deswegen gesprochen, wenn ≥ 5 Segmente überbläht sind. Deshalb werden Expirationsaufnahmen aktuell nur bei der Fragestellung einer Bron-

chiolitis obliterans empfohlen. Teilen Sie also Ihrem Radiologen möglichst genau Ihre Fragestellung mit drücken Sie dabei auch aus, was Sie nicht wissen wollen.

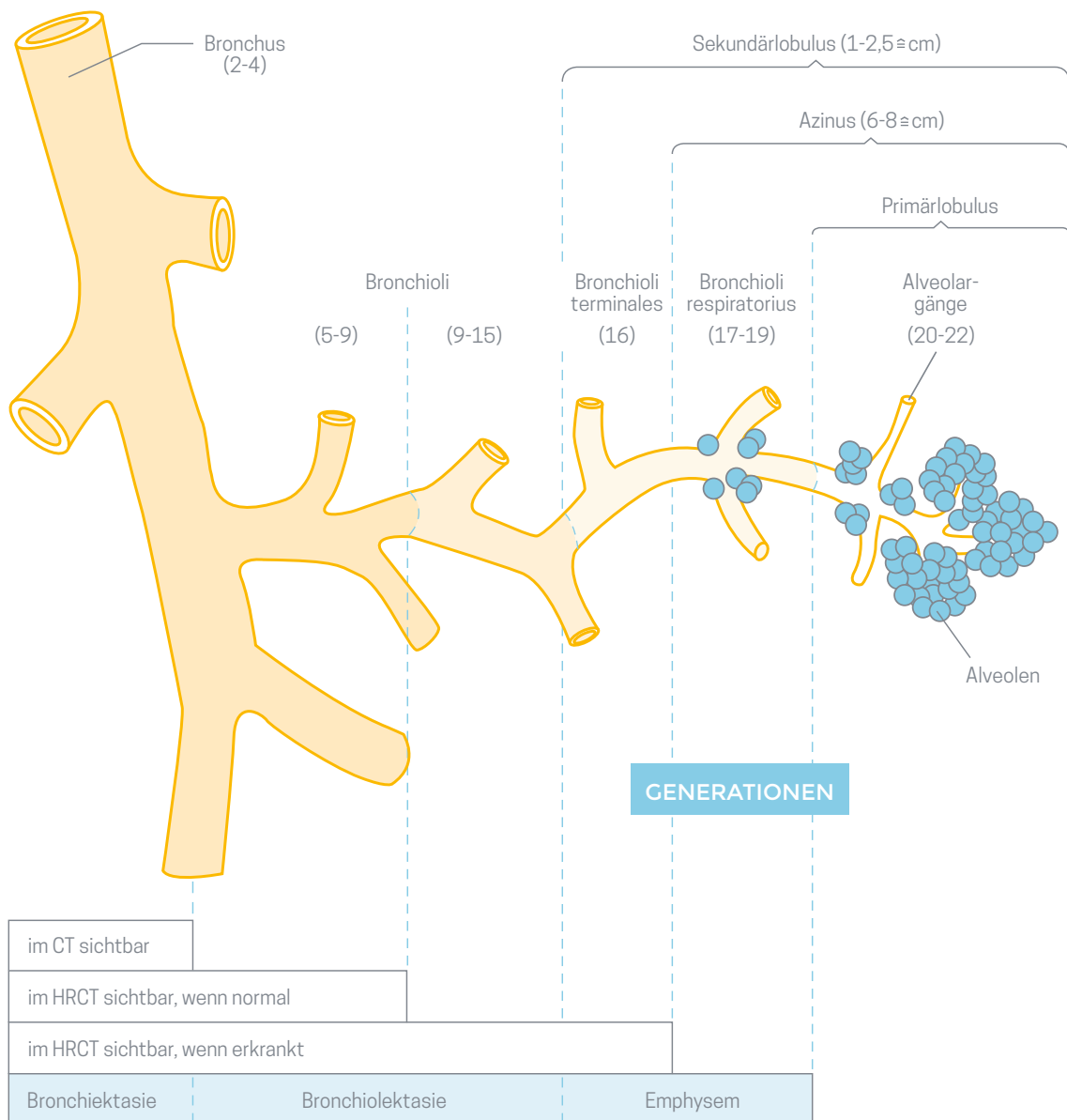


Abb. 1 Darstellbarkeit der Atemwege und von Bronchiektasen im CT. Frei nach: Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, van der Molen AJ. Ganzkörper-Computertomographie. Stuttgart: Thieme 2007

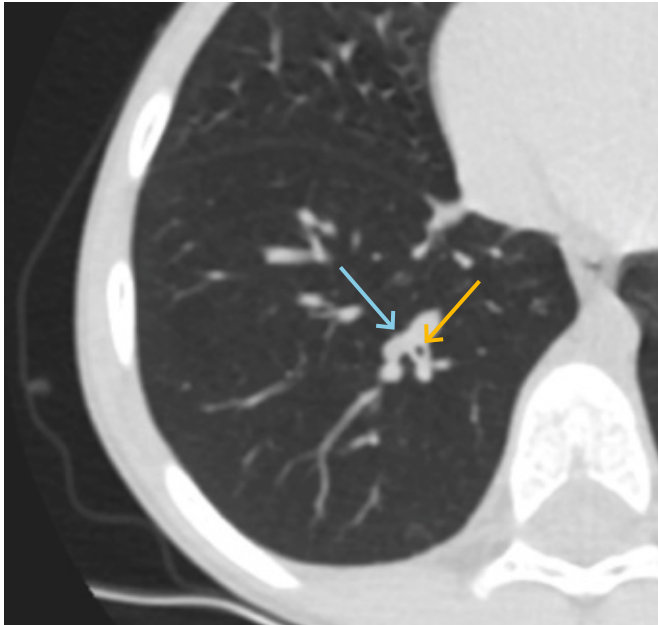


Abb. 2
Bronchialwandverdickung (gelber Pfeil) und Schleimpfropf („Mucus plugging“, blauer Pfeil). (Pädiatr. Radiologie, MHH)

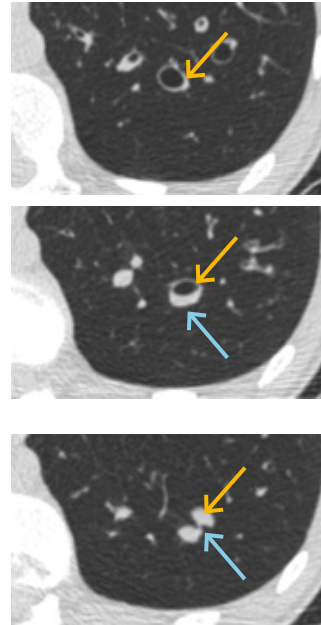


Abb. 3
Bronchiektasie im li Unterlappen (gelber Pfeil) mit Übergang in Mucus plugging (blauer Pfeil) im distalen Abschnitt. (Pädiatr. Radiologie, MHH)

WELCHER ERREGER STECKT DAHINTER?

Eine der am häufigsten, nicht immer ganz ernst gemeinten, an den Radiologen gerichteten Wünsche ist, den Erreger hinter einem entzündlichen Prozess zu benennen. Dabei weiß auch der Kliniker, dass Bakterien für die Darstellung im Röntgenbild viel zu klein sind. Doch es gibt durchaus für Erreger typische Befunde. Bilaterale Bronchialwandverdickungen und multifokale Minderbelüftungen sind typisch für Infektionen der Bronchien mit bekapselten Erregern, wie *H. influenzae* und *S. pneumoniae*. Längere Infektionen führen dann zu Bronchiektasen.

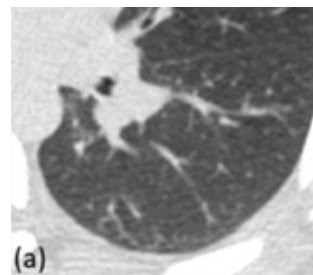
Lungenabszesse mit Pneumatozelen als Residuum sind typische Folgen von Pneumonien durch *S. aureus*. Eine milchglasartige Trübung um einen nodulären Herd („halo sign“), gelegentlich auch mit einer Luftsichel, ist charakteristisch, aber leider nicht beweisend für eine invasive Aspergillose [Kawel 2011].

WIE GEFÄHRLICH IST EIN CT?

Durch technische Verbesserungen an den Geräten konnte in den letzten Jahren die Strahlendosis bei CT-Untersuchungen deutlich reduziert werden. Neue Rekonstruktionsalgorithmen erlauben eine Berechnung der Lungen- und Weichteilfenster bei geringerer Strahlendosis. Praktisch alle Hersteller haben

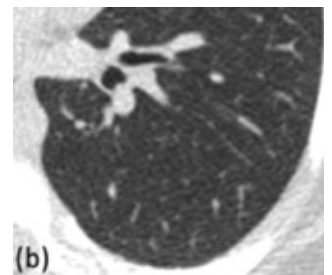
für ihre Geräte low-dose Protokolle entwickelt (Abb. 4). Die Schichtdosis (CTDI) kann damit auf Werte von $\leq 1,8$ mGy reduziert werden, was einer Strahlendosis einer thorakalen CT-Serie von unter 1 mSv entspricht. Zum Vergleich: eine konventionelle Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme hat typischerweise eine Strahlendosis von 0,02–0,2 mSv (letztere

STANDARD DOSE



CTDI_{vol} 1,99 mGy
bei Erwachsenen und Untersuchung in zwei Ebenen).

LOW DOSE



CTDI_{vol} 0,73 mGy

Abb. 4
Vergleich Dosis und Bildqualität bei Standard- und Low dose-Protokoll. Fig 1a,b Miéville FA et al. Model-based iterative reconstruction in pediatric chest CT: assessment of image quality in a prospective study of children with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* (2013) 43:558–567

Der Nicht-Radiologe wird solche Angaben zur Strahlendosis nicht ohne weiteres einordnen können. Der Vergleich mit der natürlichen Strahlenexposition gibt einen Anhalt für die Größenordnung. Sie liegt in Deutschland bei etwa 2,4 mSv pro Jahr — wenn man im Flachland wohnt. Eine Thorax-Übersichtsaufnahme führt also zu einer Strahlendosis, die im Bereich von 3 Tagen bis 1 Monat natürlicher Strahlenexposition liegt. Die Dosis eines low-dose Thorax-CTs entspricht etwa einem halben Jahr.

„Natürlich“ bedeutet dabei aber keineswegs gefahrlos. Das Gefahrenpotenzial der Strahlenexposition der Umwelt addiert sich mit dem der medizinischen Röntgenstrahlung. Außerdem kumuliert das Risiko mit der Zeit, d. h. der Körper „vergisst“ eine einmal akquirierte Strahlendosis nicht. Das Gewebe von Kindern ist zudem strahlensensibler als das von Erwachsenen.

Inzwischen gibt es eine Reihe von Studien, welche das mit Röntgenuntersuchungen verbundene Malignitätsrisiko quantifizieren. Großes Aufsehen erregte vor mehr als 10 Jahren die Berechnung, dass eine Abdomen CT bei einem 1-jährigen Kleinkind zu einem Risiko, an einem Malignom zu versterben, von 0,18 % führte [Brenner 2001]. Eine aktuelle Studie untersuchte bei 11 Mio. Kindern und Jugendlichen in Australien den Zusammenhang von Malignomen und früheren CT-Untersuchungen in den Jahren 1985 bis 2005. Mit CT-Untersuchung lag das Malignom-Risiko um 24 % höher. Mit jedem weiteren CT stieg das Risiko nochmals um je 16 % [Mathews 2013]. In absoluten Zahlen bedeutete dies pro 1.800 CT-Untersuchungen kam es zu einer zusätzlichen malignen Erkrankung. Auch wenn die Strahlendosis heutiger CT-Untersuchungen geringer ist, als in den Jahren dieser Studie (dort betrug die mittlere Dosis 4,5 mSv), bleibt der Auftrag für den Anforderer unverändert: nicht nur strahlensparende Untersuchungen anfordern, sondern vorab zu entscheiden, ob der erwartete Nutzen einer CT-Untersuchung das Malignitätsrisiko tatsächlich aufwiegt.

Eine einheitliche Befundung und Dokumentation, wie sie z. B. für CTs von Patienten mit Variablen Immundefekt (CVID) entwickelt wurde, kann dabei helfen, den klinischen Nutzen für das Management der Patienten zu sichern (www.Chest-CT-Group.eu).

SCHNITTBILDER OHNE STRAHLEN: DAS PULMONALE MRT

Die Kernspintomographie hat den entscheidenden Vorteil, dass sie ohne Strahlenbelastung durchgeführt wird. Damit sind grundsätzlich Verlaufskontrollen ohne das Risiko einer zunehmenden Strahlenbelastung möglich, sogar ganze Serien oder im Rahmen von wissenschaftlichen Studien. Diesem großen Vorteil stehen die hohen Kosten und auch der hohe zeitliche Aufwand entgegen. Die pulmonale Kernspintomographie ist noch keine Routinemethode. Welche Rolle können wir in Zukunft vom MRT erwarten?

Im Vergleich zum CT ist die Ortsauflösung lufthaltiger Strukturen beim MRT schlechter: die Atemwege können nur bis zu einer Größe von 3 mm dargestellt werden. Für die Darstellung interstitieller Lungenerkrankungen ist das MRT daher im Vergleich zur CT nur eingeschränkt geeignet.

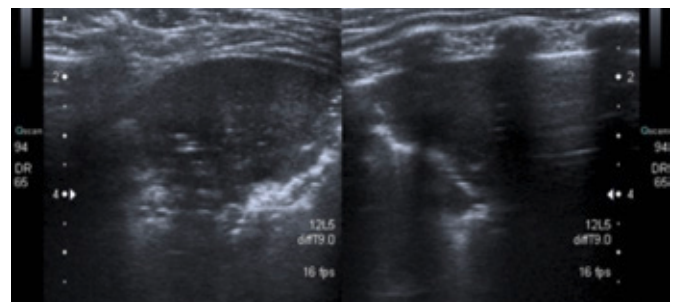
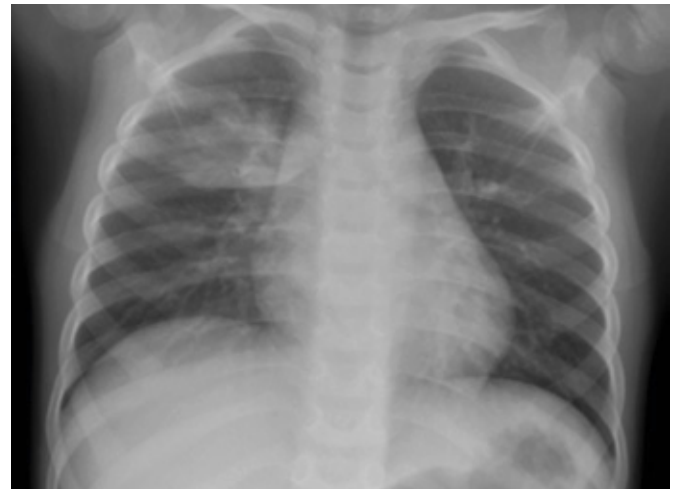


Abb. 5
Pneumonie in Thorax-Übersichtsaufnahme und sonografisch.
Die Binnenstruktur eines pneumonischen Abschnittes ähnelt der Leber (gelber Pfeil). An der Grenzfläche der Pneumonie zu den belüfteten Lungenabschnitten kommt es zu verstärkten Reflexen (blauer Pfeil). (Pädiatr. Radiologie, MHH)

Die Domäne des MRT liegt in anderen Bereichen: Ventilation und Perfusion können dynamisch erfasst werden. Zum Beispiel ist es möglich, nicht belüftete Lungenareale darzustellen und zu prüfen, ob noch durchblutet sind. Bei Bronchialwand-Verdickungen und Bronchiektasen erlaubt das MRT eine präzisere Einschätzung, ob diese Strukturen akut entzündet sind. Mit der Möglichkeit repetitiver Untersuchungen kann dann die Effektivität von therapeutischen Interventionen, zum Beispiel der Gabe von Immunglobulinen, oder einer Antibiotikatherapie, beurteilt werden. Auch entzündliche alveoläre Infiltrate, wie zum Beispiel Aspergillosen, oder die Exogen Allergischen Alveolitis (EAA) lassen sich gut darstellen und wiederum gut im Verlauf kontrollieren. Mediastinale Prozesse, zum Beispiel mediastinale Lymphknoten sind nicht nur strukturell, sondern auch mit der Qualität ihrer Perfusion beurteilbar. Zurzeit sind diese Untersuchung nur über Forschungsprojekte zugänglich. Wir halten es aber für wahrscheinlich, dass auch in der Regelversorgung die Diagnostik von Lungenkrankheiten künftig durch das MRT ergänzt wird.

UND WAS BLEIBT FÜR DIE SONOGRAPHIE ÜBRIG?

Die Sonographie hat gegenüber den klassischen radiologischen Verfahren wesentlich leichter zu realisieren, an vielen Orten verfügbar, preiswert und strahlenfrei. Ist die Sonographie jedoch auch für pulmologische Fragestellungen einsetzbar? **Die Antwort heißt: Ja!**

Pleuranaher Minderbelüftungen zeigen charakteristische Eintrittsechos, bei segmentalen bis lobären Kondolidierungen ergeben sich dann leberähnliche Echomuster mit (im Farbdoppler) erkennbaren Lungengefäßen (Abb. 5). Diese Veränderungen sind aber nur eingeschränkt von einfachen atelektatischen Lungenabschnitten zu unterscheiden. Trotzdem erlaubt die Sonographie eine einfache und zeitsparende Verlaufskontrolle pleuranaher Verdichtungen ohne Strahlenbelastung. Zusätzlich ist die Beurteilung von Pleuraergüssen dem Röntgenbild überlegen. Auch lässt sich ein Pleuraempyem aufgrund der höheren Echogenität bzw. des komplexeren Binnenmusters von einem rein serösen Erguss unterscheiden. Die Planung einer diagnostischen oder therapeutischen Pleurapunktion wird durch den Ultraschall erleichtert.

Prof. Dr. med. Ulrich Baumann¹

Dr. med. Jürgen Weidemann²

Prof. Dr. med. Lars Daniel Berthold²

¹Klinik für Pädiatrische Pneumologie,

²Allergologie und Neonatologie & Diagnostische Radiologie,
Medizinische Hochschule Hannover

LITERATUR

Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. **Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT** AJR Am J Roentgenol. 2001 Feb;176(2):289-96.

Kawel N, Schorer GM, Desbiolles L, Seifert B, Marincek B, Boehm T. **Discrimination between invasive pulmonary aspergillosis and pulmonary lymphoma using CT** Eur J Radiol. 2011 Mar;77(3):417-25.

Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. **Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: Data linkage study of 11 million australians** BMJ. 2013 May 21;346:f2360.

PULMONALE BEFUNDE BEI PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN – EINE ÜBERSICHT

Prof. Dr. Volker Wahn

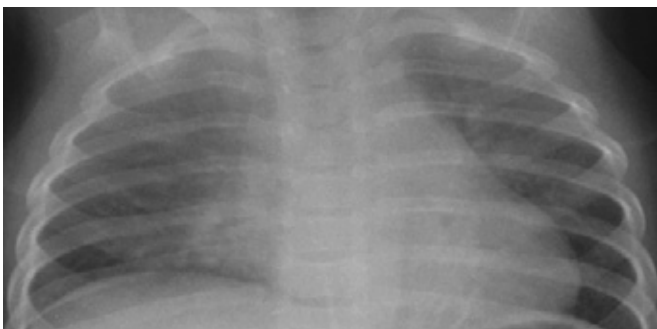
INFEKTIONEN

Abb. 6: Chronische Adenovirusinfektion



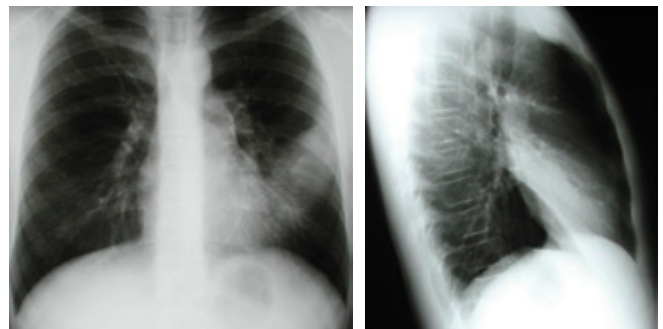
6 Monate alter Säugling, wegen mehrfacher schwerster obstruktiven Bronchitiden tracheotomiert. Im Sekret dauerhaft Nachweis von Adenoviren (MHC II Defekt).

Abb. 7: XLA, 3. Pneumonie im 1. Jahr



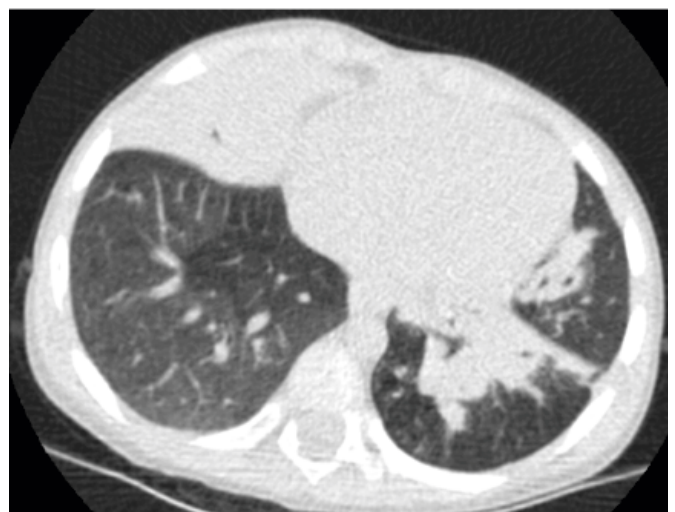
Älterer Säugling, 3. Pneumonie im 1. Lebensjahr. Im Blut keine Immunglobuline und keine B-Zellen. X-chromosomale Agammaglobulinämie (XLA), Morbus Bruton.

Abb. 8: XLA: Segment-Pneumonie



14-jähriger Patient mit bekannter XLA. Segmentpneumonie links trotz IgG-Spiegel um 1000 mg/dl.

Abb. 9: CVID, 3 Jahre alt



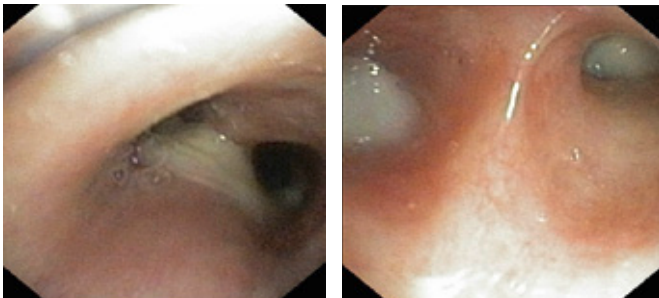
Pneumonische Infiltrate in beiden Lungen bei 3-jährigem Jungen mit CVID. Der rechte Mittellappen ist fast vollständig verschlossen. Nachweis von Bronchiektasen.

Abb. 10: Mangel an IgG1/IgG2, 10 J.: Destroyed Lung



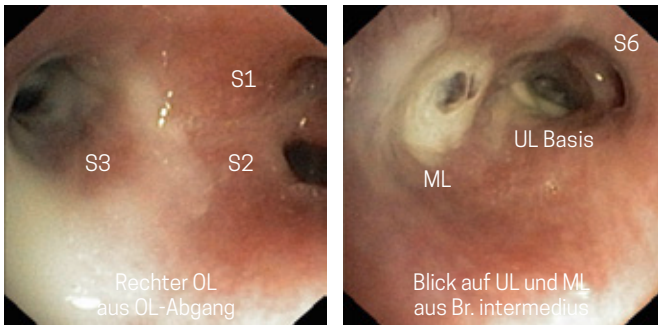
CT eines 10-jährigen Mädchens mit schwersten Atemwegsinfektionen bei Mangel der IgG-Subklassen 1 und 2. Kaum noch intaktes Lungengewebe.

Abb. 11: XLA (11 J.), Bronchoskopie



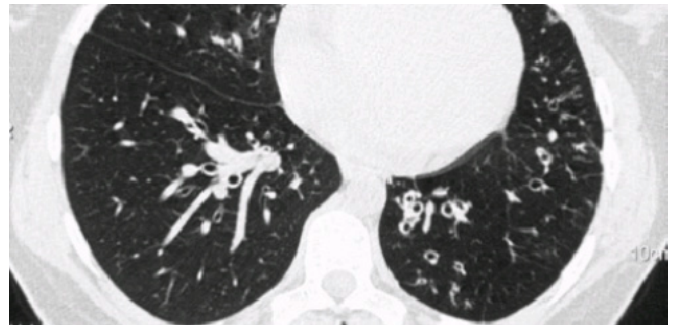
Bronchoskopie bei 11-jährigem Jungen mit XLA. Aus mehreren Ostien eitriges Sekretion. Das Sekret wird zur Erregerdiagnose verwendet.

Abb. 12: CVID (10 J.): Eitrige Atemwegsinfektion



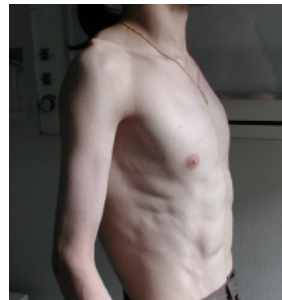
Anderer 10-jähriger Junge mit CVID, ebenfalls eitriges Sekretion mehreren aus Bronchien.

Abb. 13: Bronchiektasen



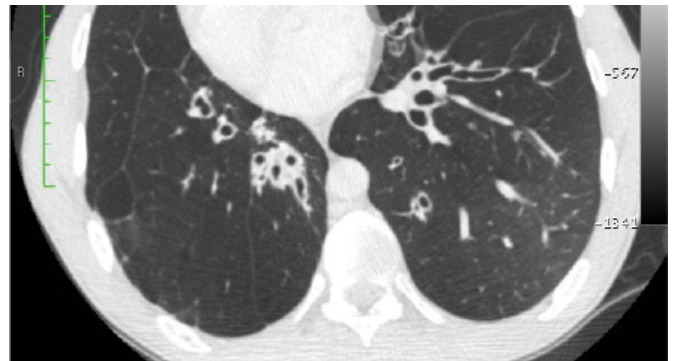
25-jährige Patientin mit ca. 20 Pneumonien bei CVID. Deutlich verzögerter Beginn der IgG-Substitution. Bronchiektasen, mit Eiter gefüllt, besonders rechts.

Abb. 14: XLA (25 J.), vor Lungen-Tx



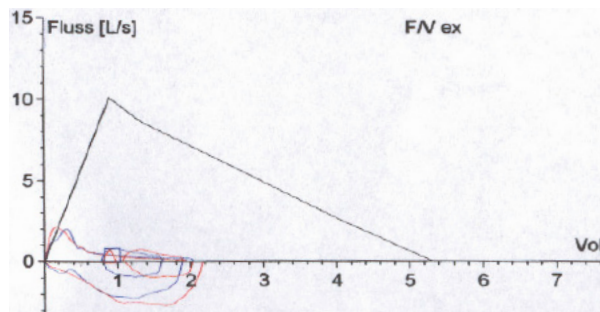
25-jähriger Patient M. Bruton, leider unzureichend substituiert mit IgG. Talspiegel zwischen 500-700 mg/dl. Maximale Hypertrophie der Atemhilfsmuskulatur.

Abb. 15: XLA (25 J.), Lungenbefund im CT



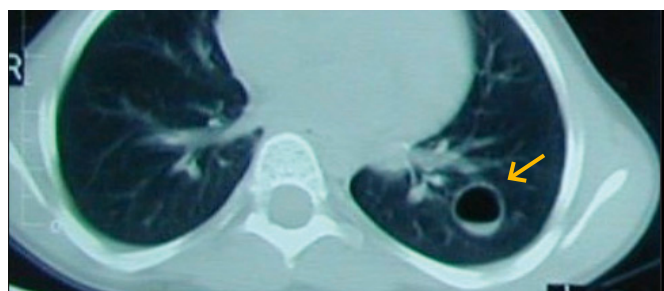
CT desselben Patienten. Bronchiektasen, überblähte Bezirke.

Abb. 16: XLA (25 J.), Lungenbefund im CT



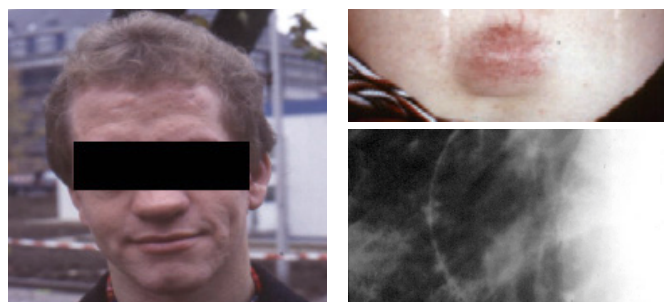
Lungenfunktion desselben Patienten. Die Fluß-Volumen-Kurve kann vom Gerät kaum registriert werden. Keine Besserung durch Salbutamol.

Abb. 17: Hyper-IgE-Syndrom: Lungenabszess



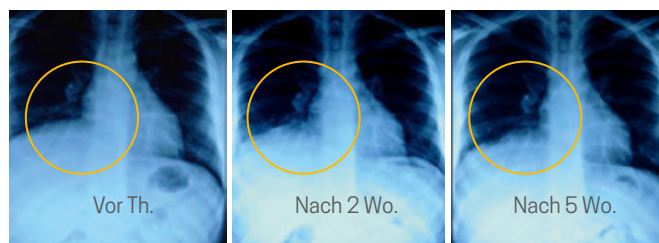
10-jähriges Mädchen mit dominant vererbten Hyper-IgE-Syndrom. Abszess mit Spiegelbildung (Eiter) in der linken Lunge.

Abb. 18: Hyper-IgE-Syndrom



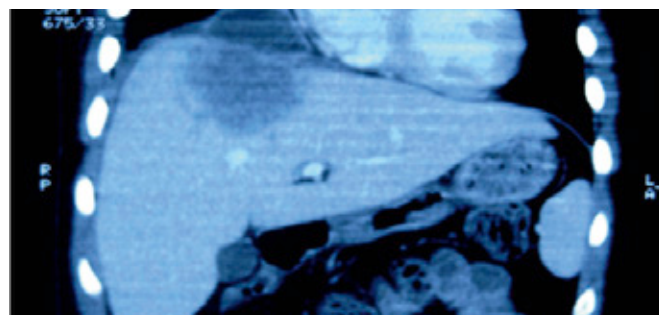
Weitere Befunde bei Hyper-IgE-Syndrom: Auffälliger Gesichtsausdruck nach ständigen eitrigen Infektionen im Gesicht, „kalte“ Abszesse, Pneumatocelen wie hier rechts neben dem Herzen. Dabei stark erhöhtes IgE.

Abb. 19: CGD: „Pseudopneumonie“



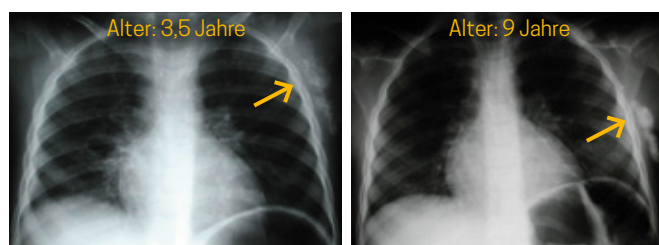
Bei bekanntem Patienten mit septischer Granulomatose entwickelt sich basal in der rechten Lunge eine Veränderung, zunächst unklar wodurch.

Abb. 20: CGD: Leberabszess



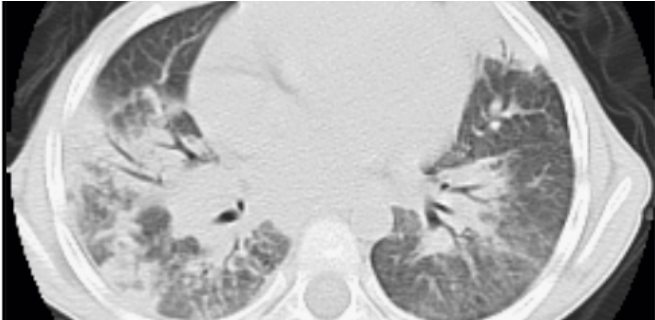
Mit Hilfe des MRT der Leber kann nachgewiesen werden, dass die Veränderung nicht in der Lunge liegt, sondern von einem Leberabszess stammt, der sich von unten in das Zwerchfell vorgearbeitet hat.

Abb. 21: BCGitis bei CGD



Patient mit septischer Granulomatose, der in der linken Achselhöhle Verkalkungen aufweist, die im Laufe des Lebens stärker werden. Ursache ist eine BCG-Infektion (früher wurde auch in Deutschland geimpft).

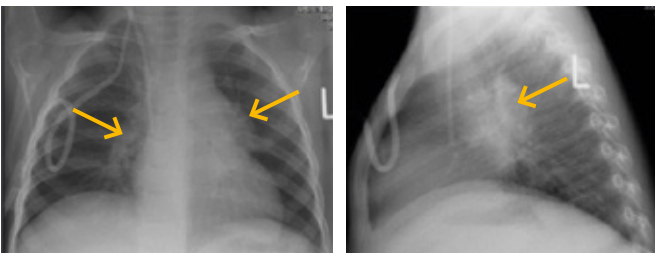
Abb. 22: CGD: Pulmonale BCGitis



Schwere BCG Infektion der Lunge bei einem 3-jährigen Mädchen mit septischer Granulomatose.

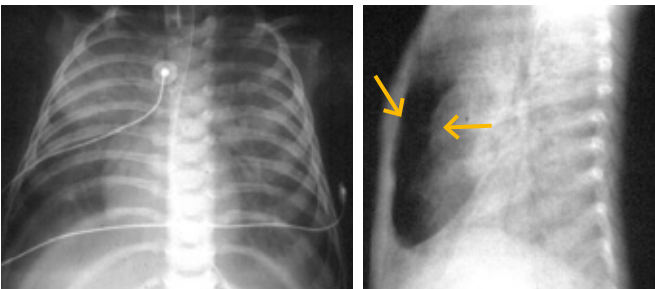
Abb. 23:

V.a. IL-12R-Defekt: Disseminierte *M. avium* Infektion



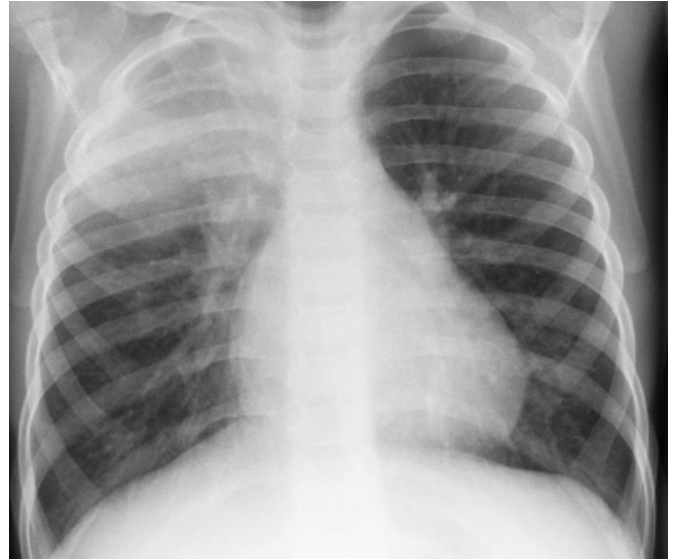
3-jähriges Mädchen mit Schwellung der Lymphknoten im Bereich beider Lungenhilii links und recht. Dazu Schwellung aller Lymphknoten des Körpers, Fieber, Nachweis sog. atypischer Mykobakterien in der Blutkultur. Ursache ist eine angeborene Störung der Bildung von Gamma-Interferon.

Abb. 24: SCID: Invasive Candidainfektion, kein Thymus



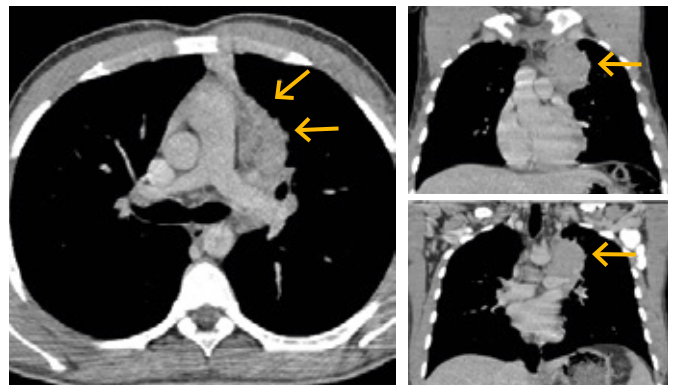
6 Monate alter Säugling, der wegen Atemversagen mechanisch beatmet werden musste. Man sieht eine fast weiße Lunge. In der seitlichen Aufnahme fehlt der Thymus. Im Atemwegssekret Nach von *Candida albicans*. Ursache: Schwerer kombinierter Immundefekt.

Abb. 25: CGD: Pulmonale Aspergillose



4-jährige Lunge, der mit Pneumonie im rechten Oberlappen ins Krankenhaus kam. Antibiotika bewirkten keine Besserung. Im Blut sehr hohe Antikörper gegen Pilze, besonders *Aspergillus*. Nachweis einer septischen Granulomatose. Nur durch monatelange i. v. Behandlung konnte der Pilz zurück gedrängt werden.

Abb. 26: CGD: Pulmonale Aspergillose



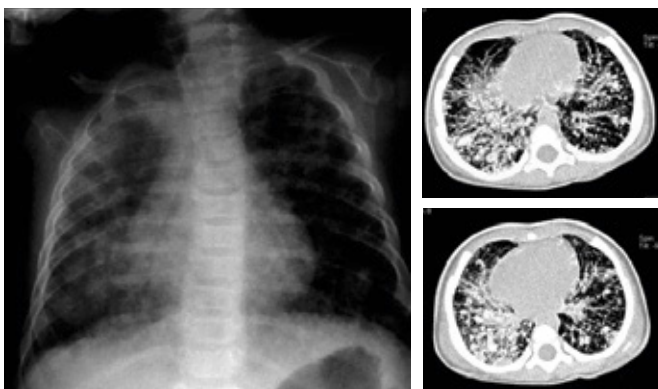
21-jähriger Patient mit bekannter septischer Granulomatose. Äußerst zuverlässige Einnahme der verordneten Medikamente. Trotzdem Entwicklung einer *Aspergillus*-Infektion in unmittelbarer Nähe zu den großen Gefäßen und zum Herzen.

Abb. 27: Miliare Zeichnungsvermehrung, BAL: PCP. Alter 22 Monate!



22 Monate altes Mädchen mit Husten und Atemnot, insgesamt die 3. Pneumonie. Man sieht eine miliare Zeichnungsvermehrung in beiden Lungen bis weit peripher (wie bei Tuberkulose). Mittels bronchoalveolärer Lavage Nachweis einer Pneumocystis-Pneumonie. Ursache: Schwerer kombinierter Immundefekt. Therapie: Stammzelltransplantation.

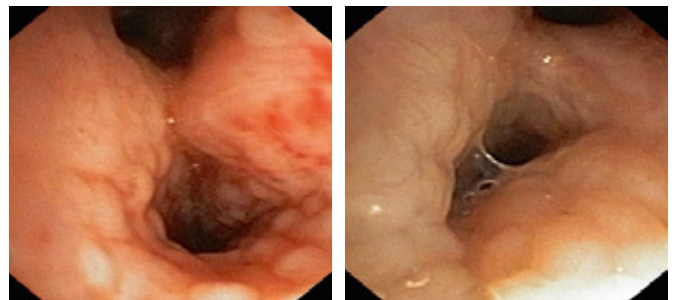
Abb. 28: SCID: Pneumocystis-Pneumonie



6 Monate alter Säugling mit schwerster Pneumonie bds., sichtbar sowohl im Röntgenbild wie im CT. In der bronchoalveolären Lavage Nachweis von Pneumocystis jiroveci (früher carinii). Ursache: X-chromosomale Agammaglobulinämie.

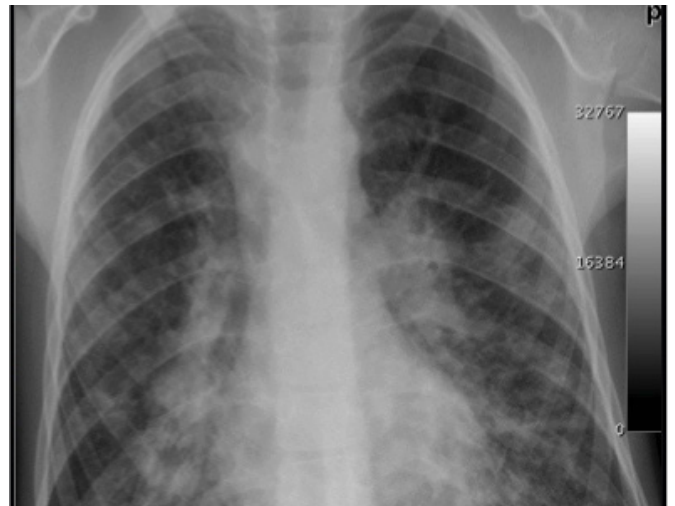
NICHT-INFEKTIÖSE KOMPLIKATIONEN

Abb. 29: CVID: Follikuläre Bronchitis



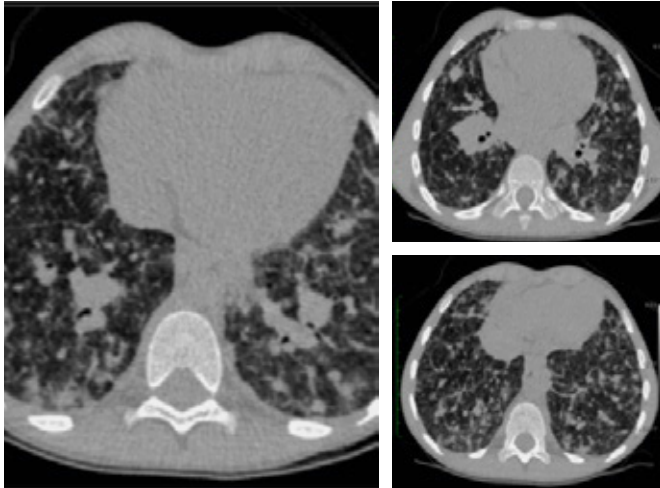
Brochoskopischer Befund bei 3-jährigem Jungen mit CVID. In den gesamten Atemwegen mit sog. follikuläre Bronchitis. Die pflastersteinartigen Vorwölbungen sind Schwellungen der Lymphknoten des BALT (bronchus associated lymphatic tissue).

Abb. 30: CVID, LIP



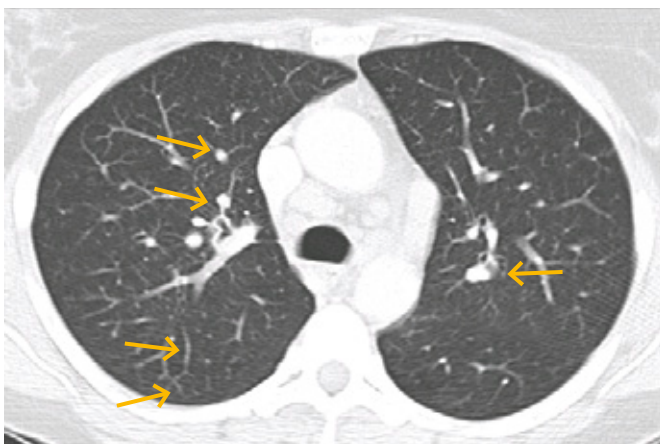
10-jähriger Junge mit bekanntem CVID. Entwicklung eine interstitiellen Pneumonie bds. trotz ausreichender Substitution mit Immunglobulinen.

Abb. 31: CVID, LIP: CT



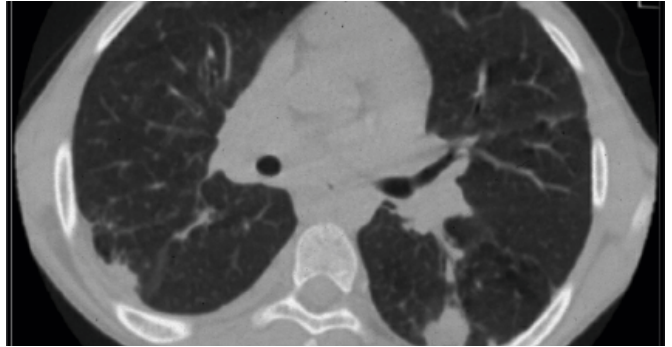
CT desselben Patienten. In beiden Lungen fleckig verteilte Infiltrate im Lungengewebe. Schwellung der Lymphknoten im Bereich der Hauptbronchusabgänge (Hili). Lungenbiopsie: Lymphoide interstitielle Pneumonie mit Ansammlung von B- und T-Zellen im Gewebe.

Abb. 32: Sarcoid-like Disease



CT einer 41-jährigen Patientin mit bekanntem CVID unter adäquater Substitution mit Immunglobulinen. In beiden Lungen zeigen sich kleine Granulome, die ähnlich sind wie bei Sarkoidose. Daher Sarcoid-like.

Abb. 33: CGD: Pulmonale Granulome



12-jähriger Patient mit bekannter septischer Granulomatose. Hier Entwicklung nicht-infektiöser Granulome in beiden Lungen, eine bekannte Komplikation bei dieser Grunderkrankung. (Abb.: PD Dr. J. Roesler und G. Hahn, Dresden)

Abb. 34:CGD: „Korkenzieher“-Ösophagus



Breischluck mit Röntgenkontrastmittel bei 14-jährigem Jungen mit bekannter septischer Granulomatose, der Schluckbeschwerden entwickelt hat. Die Speiseröhre ist mehrfach durch Granulome eingeeengt, was die Schluckbeschwerden erklärt.

Abb. 35: Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2



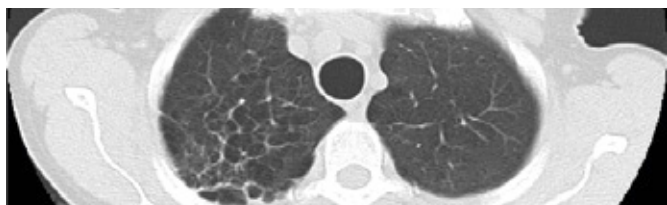
(Abb. 35) 12-jähriges Mädchen mit bekanntem Immundefekt (Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2), bei dem die natürlichen Killerzellen praktisch fehlen. Das Kind hat weiße Haare (Albinismus), ist sehr dünn und hat eine auffällige Form des Thorax.

Abb. 36: Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2: Lungenfibrose



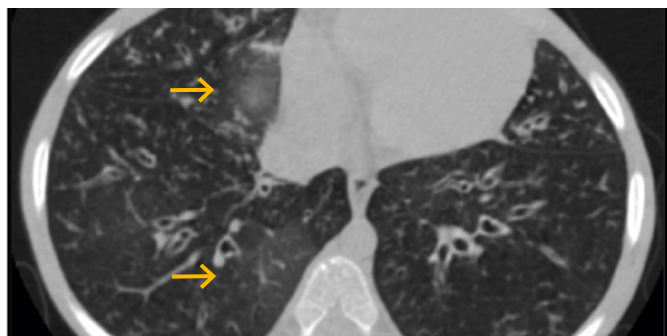
CT desselben Mädchens. Man sieht fibrotische Bezirke (Lungenfibrose), zystische Areale und Bronchiektasen.

Abb. 37: CVID: Lungenfibrose (Honigwabemuster re. OL)



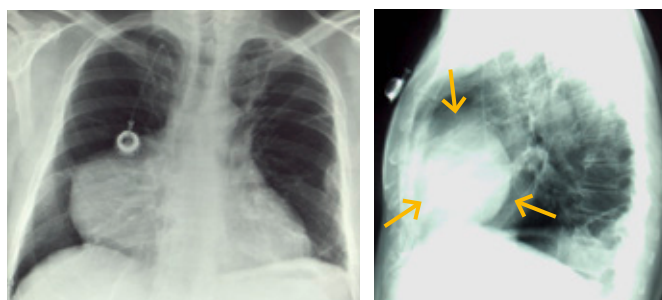
CT einer 52-jährigen Patientin mit CVID, die mit einer lebensbedrohlichen Pneumokokkenpneumonie/-sepsis aufgefallen war. Neben Bronchiektasen (hier nicht dargestellt) findet man im rechten Oberlappen ein sog. Honigwabemuster als Hinweis auf eine Lungenfibrose.

Abb. 38: CVID, nekrotisierende Alveolitis



(Abb. 38) CT bei einem 7-jährigen Jungen mit bekanntem CVID und chronischen Atemproblemen, Infektionen, aber auch Husten und Atemnot ohne Fieber. Man findet progrediente milchglasartige Gewebsverdichtungen (Pfeile) beider Lungen, rechts mehr als links. Lungenbiopsie: Nekrotisierende Alveolitis.

Abb. 39: Thymom bei Good-Syndrom



Thoraxaufnahme in 2 Ebenen bei einem 49-jährigen Patienten mit Good-Syndrom, einer Kombination von Agammaglobulinämie bei Fehlen von B-Zellen und einem Thymom. Der Tumor ist gut vom Herzen abzugrenzen.

Abb. 40: AT: M. Hodgkin (10 J.)



Thoraxaufnahme bei einem 10-jährigen Mädchen mit Ataxia teleangiectatica. Man sieht sowohl vergrößerte mediastinale wie hiläre Lymphknoten. Ursache: M. Hodgkin. Patienten mit dieser Erkrankung haben ein deutlich gesteigertes Risiko zur Entwicklung bösartiger Tumoren. Wir führen bei diesen Patienten normalerweise keine Untersuchungen mit ionisierenden Strahlen durch. Hier war es nötig, um den Tumor darzustellen. (Abb.: Irsfeld et al.: Med Pediatr Oncol 34, 62 (2000))

DIE BEDEUTUNG DER BRONCHOSKOPIE BEI DER DIAGNOSTIK PULMONALER KOMPLIKATIONEN IM RAHMEN VON PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN

Prof. Dr. Susanne Lau

Während bei schweren kombinierten Immundefekten (SCID) virale Infektionen und Mykobakteriosen als infektiologische Komplikationen zu erwarten sind, entwickeln sich bei Patienten mit Störung der humoralen Immunantwort (Antikörpermangel CVID oder XLA: X-linked Agammaglobulinämie) eitrige pulmonale Infektionen, die chronisch werden können im Sinne einer chronischen Bronchitis/Bronchopneumonie mit der Gefahr der Entwicklung von Bronchiektasen. Typische Erreger sind z. B. *Hämophilus influenzae*, aber auch Pneumokokken oder andere. Pneumonien finden wir auch bei dem Hyper-IgE Syndrom bzw. bei Granulozytenfunktionsdefekten. Hier sind typische Erreger *Staphylococcus aureus*, aber bei septischen Granulomatosen auch *Aspergillus* spp. und atypische Mykobakterien.

INDIKATIONEN ZUR BRONCHOSKOPIE BEI IMMUNDEFEKTEN

Diagnostische Indikationen:

Die Bronchoskopie kann hilfreich sein bei der Gewinnung von Tracheobronchialsekret zur Differenzierung potentieller Erreger, aber mit Hilfe der bronchoalveolären Lavage (BAL) lassen sich auch chronisch entzündliche interstitielle Lungenerkrankungen, die gerade beim CVID vorkommen im Sinne einer lymphoiden interstitiellen Pneumonie oder auch follikulären lymphatischen Hyperplasie der Bronchialschleimhaut (auch der Darmschleimhaut!), zytologisch und makroskopisch diagnostizieren. Die erste Fraktion der BAL kann üblicherweise für mikrobiologische Untersuchungen verwandt werden, die weiteren Fraktionen (ggf. nach Mukusentfernung über Nitexgaze) werden für die Zytologie verwandt.

VIROLOGISCHE UND MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DES TRACHEOBRONCHIALSEKRETS BZW. DER BAL

Virologisch:

CMV, EBV, ggf. Herpes simplex (HSV), humanes Herpesvirus-6 (HHV-6), RSV, Rhino-Adeno-, Parainfluenza-, Influenza (Saison?)-virus, humanes Metapneumovirus. Ggf. Papillomaviren bei sichtbaren Papillomen.

Mikrobiologisch: Erreger und Resistenz Bakterien, M. tuber-

culosis (PCR, Mikroskopie, Kultur); MOTT („Mycobacteria other than tuberculosis“; PCR, ggf. Kultur); *Pneumocystis jiroveci*, Pilze (*Aspergillus*-Antigen-Nachweis, Mannan-Ag). Ggf. Legionellen und Toxoplasmen (vor Transplantation). Ggf. atypische Erreger (Mykoplasmen, Chlamydien, Ureaplasma).

Die Sensitivität hinsichtlich des Nachweises von Bakterien ist bei eitrigem Sekret ca. 60 — 80 % (ohne antibiotische Therapie), bei Pilznachweis jedoch deutlich schlechter. Bei eher peripher gelegenen Auffälligkeiten im CT-Thorax (*Aspergillom*) empfiehlt sich daher eher die CT-gesteuerte und transbronchiale Punktion.

Zytologische Untersuchungen der BAL:

Ermittlung der Gesamtzellzahl mittels Neubauer-Zählkammer oder mittels automatisierter Zählung. Bestimmung der Viabilität der Zellen mittels Trypanblau- oder Erythrosin-B-Ausschluss. Die Viabilität sollte bei 80 — 100% liegen (Transport des BAL-Fluids sollte kurz und ggf. gekühlt sein). Differenzialzytologie über die Herstellung eines Zytopräps in einer Zytocentrifuge. Dazu wird die Zellsuspension auf etwa 5×10^4 Zellen eingestellt. Die Lymphozytenpopulationen (CD4/CD8 ratio) werden mittels Fluoreszenz-Cell-Sorter (FACS) oder durch immunzytochemische Färbung von Zellen auf dem Objektträger ermittelt.

Normalwerte sind: Gesamtzellzahl pro $\mu\text{l} < 13 \times 10^3$. Recovery $> 30\%$. Zellvitalität $> 80\%$. Makrophagen $> 84\%$. Lymphozyten $< 13\%$. Neutrophile $< 3\%$. Eosinophile $< 0,5\%$. PAS Färbung negativ (Eiweiß wie bei Alveolarproteinose). Eisen-Fär-

bung % pos. Makrophagen (z. B. Hämosiderose, chronische Blutung) 7,5 +/- 10,7. Fettfärbung negativ (Gastroösophagealer Reflux?).

Lymphozytensubpopulation: Gesamtzellzahl: 1,03 +/- 1,11 %. B-Zellen (CD20) 0,9 +/- 1,5 %. T-Zellen (CD3) 86 +/- 5 %. T-Zellen (CD4/CD8 Ratio) 0,7 +/- 0,4. NK-Zellen (CD57) 8,8 +/- 8 %.

Histologische Untersuchungen:

Gewebsproben lassen sich durch eine Bronchialschleimhautbiopsie gewinnen, die durch Einführen einer Biopsiezange in den Arbeitskanal des flexiblen Bronchoskops gewonnen werden kann. Auch lassen sich Lymphknoten bzw. peribronchial auch peripher gelegene Infiltrate oder Raumforderungen mit einer Nadel (wenn zentral) bzw. Zange transbronchial punktieren bzw. biopsieren. Bei peripher gelegenen Prozessen erfolgt diese Probennahme unter Durchleuchtungskontrolle. Hier können beispielsweise Aspergillen (Aspergillom) oder aber interstitielle oder maligne Prozesse nachgewiesen werden insbesondere bei immunsupprimierten oder onkologischen Patienten bzw. auch bei Sarkoidoseverdacht. Wird jedoch eine größere Menge Material benötigt, muss erwogen werden ob eine CT-gesteuerte Biopsie oder gar eine offene Lungenbiopsie erforderlich ist.

THERAPEUTISCHE INDIKATIONEN

Im Rahmen von eitrigen Bronchitiden und Pneumonien kommt es nicht selten zu massiver Hypersekretion und Verlegung der größeren und kleineren Atemwege, sodass es zu Dys- und Atelektasenbildungen kommen kann, die mit Physiotherapie und Sekretolyse nicht immer zu beherrschen sind. Hier kann die Bronchoskopie und das gezielte Absaugen und Anspülen (physiologischer Kochsalzlösung oder Pulmozyme/Dornase alfa) Verklebungen und „mucoid impaction“ lösen und damit die Belüftung der Atemwege verbessern. Rechtzeitige Intervention (spätestens 14 Tage nach Auftreten nach einer Atelektase ohne Remission) verhindert später die Karnifizierung der betroffenen Lungenabschnitte und beugt der Bronchiektasenbildung vor.

Bei subtotalen bzw. totalen Verlegungen der Bronchien (Lymphknoteneinbruch bei TBC z. B.) kann für die Rekanalisierung auch eine Indikation zur starren Bronchoskopie bestehen. Hierdurch lässt sich auch die Aussaat von tuberkulösem Material in die Peripherie verhindern sowie durch die Sekretretention bedingte Superinfektionen hinter der Obstruktion. Vorsicht ist geboten bei nahegelegenen Gefäßen (A. pulmonalis).

KOMPLIKATIONEN DER BRONCHOSKOPIE UND BAL

Kinder und Jugendliche bis zum Alter von ca. 16 Jahren werden in Narkose (Midazolam, Propofol, Ultiva, ggf. mit Relaxierung, Larynxmaske) bronchoskopiert. Bei älteren Jugendlichen und Erwachsenen kann der Eingriff meist in Sedierung (Midazolam, Propofol) erfolgen. Es handelt sich um eine sichere Prozedur. Bei bronchialer Hyperreagibilität kann während des Eingriffes ein Bronchospasmus oder Laryngospasmus auftreten. Nach der Endoskopie kommt es bisweilen zu bronchialer Obstruktion, Husten und leichter Hypoxämie, die in der Regel nur passager ist, und in 10—25 % der Fälle zu Fieber. Perforationen, Blutungen, mediastinales Emphysem und Pneumothorax sowie Bradykardien sind sehr selten.

Prof. Dr. Susanne Lau

Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie | Charité Campus Virchow, Berlin

LITERATUR

Paediatric Bronchoscopy. Editors Priftis K.N et al. Progress in Respiratory Research Editor C.T. Bollinger Vol. 38, Karger Verlag 2010

Praktische Pneumologie in der Pädiatrie-Diagnostik. T. Nicolai/M. Griese. Thieme Verlag 2011

Bronchoskopie. I. Dobbertin, R. Dierkesmann. Hans Huber Verlag 2. Auflage 2011

Costabel U. **Atlas of Bronchoalveolar Lavage.** London: Chapman and Hall; 1998

De Blic J, Midulla F, Barbato A et al. **Bronchoalveolar lavage in children.** ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. Eur Respir J 2000; 15: 217-231



VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

**JETZT MITGLIED WERDEN
UND AUFNAHMEANTRAG
AUSFÜLLEN UNTER**

www.find-id.net



**ALLES ZUM NETZWERK
FIND-ID FINDEN SIE UNTER**
www.find-id.net

*Auf unserer Website finden Sie weitere
ausführliche facharztspezifische Broschüren.*

TIPP: FIND-ID IST BEI DOCHECK AKTIV

Wir sind Da. Für Sie. www.find-id.net

Immundefekt?

www.find-id.net



FIND-ID Netzwerk für
Angeborene Immundefekte



Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA
Deutschland) finanziert den Aufbau von FIND-ID

Prof. Dr. Volker Wahn
Charité Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin

E-Mail: wahn@find-id.net
Web: www.find-id.net