

Bronchiale Aspergillosen¹

Bronchial Aspergillosis

Autoren

I. Dobbertin, G. Friedel, R. Jaki, M. Michl, M. Kimmich, A. Hofmann, H.-P. Eulenbruch, J. Weber, W. Spengler, G. Ott, M. Kohlhäufel

Institut

Klinik Schillerhöhe, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie der Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH, Stuttgart (Leiter der Abteilung für Pneumologie: PD Dr. M. Kohlhäufel)

eingereicht 12. 7. 2009
akzeptiert nach Revision
12. 10. 2009

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215306>
Online-Publikation: 12. 1. 2010
Pneumologie 2010; 64:
171–183 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ingrid Dobbertin
Klinik Schillerhöhe
Abteilung für Pneumologie
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen
ingriddobbertin@gmx.de
Kohlhaeufl.Martin@
klinik-schillerhoehe.de

Zusammenfassung

Bronchopulmonale Aspergillosen nehmen an Häufigkeit zu, sind oft schwierig zu diagnostizieren und können heute mit modernen Antimykotika besser behandelt werden als früher. Sie sind daher von aktuellem Interesse. Dies betrifft auch die bronchialen Aspergillosen, die Thema der vorliegenden Arbeit sind und seltener sind als die pulmonalen. Insgesamt werden 39 Patienten mit bronchialen Aspergillosen vorgestellt: 1.) 4 Fälle mit endobronchialen Aspergillomen, zwei davon bronchoskopisch sichtbar, 2.) ein Fall mit chronischer nekrotisierender pulmonaler Aspergillose (CNPA), bei dem ein Bronchus nekrotisierte, 3.) eine invasive Aspergillose im Bereich einer bronchialen Anastomose, 4.) 7 Fälle mit einer Aspergillusinvasion von endobronchialem Tumorgewebe und 5.) 26 Fälle mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA). Schwerpunkt der Arbeit sind bronchoskopische und radiologische Befunde. 37 der 39 Fälle sind Teil einer retrospektiven Single Center-Studie mit insgesamt 116 konsekutiven bronchopulmonalen Aspergillosen, die über 7 Jahre gesammelt wurden.

Einleitung

Ubiquitär vorhandene Aspergillussporen gelangen mit der Atemluft in Bronchien und Lunge. Der Gesunde kann sie effektiv beseitigen, sodass eine Krankheit in der Regel nur bei gestörter Immunität entsteht. Das Spektrum der durch Aspergillen hervorgerufenen Erkrankungen ist breit und von der Art und dem Ausmaß des Immundefektes abhängig. Es reicht von der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) bei überschießender Immunreaktion bis zur akuten invasiven Aspergillose bei fehlender Abwehr. In den meisten Fällen ist *A. fumigatus* ursächlich. Während es sich bei den pulmonalen Aspergillo-

Abstract

Bronchopulmonary aspergillosis is becoming more frequent, is often hard to diagnose and with today's antimycotics better to treat than before. It is therefore of current interest. This also concerns bronchial aspergillosis which is less common than pulmonary aspergillosis and the topic of this paper. A total of 39 patients with bronchial aspergillosis are presented: 1) 4 cases with endobronchial aspergilla, two which are visual bronchoscopically, 2) one case with chronic necrotising pulmonary aspergillosis (CNPA), where a bronchus has necrotised, 3) an invasive aspergillosis in the region of a bronchial anastomosis, 4) 7 cases with an *Aspergillus* invasion from endobronchial tumour tissue and 5) 26 cases with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). 37 of the 39 cases are part of a single centre study with a total of 116 bronchopulmonary aspergilloses, which were collected over seven years. The focus of attention in this paper is on the bronchoscopic and radiological results.

sen um zwar seltene, aber doch geläufige Krankheitsbilder handelt, ist über Aspergillosen der großen Bronchien, abgesehen von der ABPA, wenig bekannt. Nach Abschluss einer Studie über 116 konsekutive Aspergillosepatienten eines pneumologisch-thoraxchirurgischen Zentrums schien es daher lohnend, über die tracheobronchialen Fälle gesondert zu berichten, über ihr Erscheinungsbild und die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Formen. Es handelt sich dabei um 39 Patienten mit bronchialen Aspergillosen, ein-

¹ Herrn Prof. Dr. Rainer Dierkesmann, dem langjährigen klinischen Direktor der Klinik Schillerhöhe nachträglich zum 65. Geburtstag

geteilt nach den üblichen, aber nicht immer klar voneinander zu trennenden Formen invasiv, saprophytär und allergisch. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf den bronchoskopischen und radiologischen Befunden.

Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit betrifft Patienten mit tracheobronchialen Aspergillose. Sie wurden erfasst im Rahmen einer retrospektiven Single Center Studie mit insgesamt 116 konsekutiven Aspergillosepatienten, gesammelt über 7 Jahre bis 31.12.2008 aus einem pneumologisch-thoraxchirurgischen Zentrum mit 200 Betten. Die Erfassung erfolgte anhand von Krankenakten, die über den Suchbegriff „Aspergill“ in Entlassungs- und Ambulanzberichten dieser Periode ermittelt wurden. Die Krankenakten wurden ausgewertet nach pulmonalen und sonstigen Vorerkrankungen, Symptomatik, Röntgen- und CTT-Befunden, Bronchoskopiefunden, Laborbefunden, Therapie und Verlauf. Viele der Patienten, v. a. die mit ABPA, wurden nur sporadisch gesehen. Eine Befragung der betreuenden niedergelassenen Ärzte erfolgte nicht. Verfügbare Röntgenbilder und Computertomogramme wurden fotografiert und nach Möglichkeit wurde ein Röntgenverlauf zusammengestellt. Zwei Patienten mit bronchialen Aspergillomen gehören nicht der Studie an, sie wurden erst 2009 gesehen.

Bei den pulmonalen Aspergillose wurde eingeteilt in die Gruppen einfaches Aspergillom (20%), komplexes Aspergillom (24%), chronische cavernisierende pulmonale Aspergillose (CCPA) (25%)

Tab. 1 Fälle mit tracheobronchialen Aspergillose.

Fall-Nr.	Risikofaktoren	Therapie und Verlauf
Bronchiales Aspergillom		
Fall 1	pulmonales Aspergillom per continuitatem, Drogenkonsum	Voriconazol (erfolglos)
Fall 2	MOTT**, v. a. CCPA*	Voriconazol (erfolglos)
Fall 3	Bronchiektasie, COPD, Emphysem	keine Antimykotika, kein Progress
Fall 4	V. a. CCPA*, Bronchiektasie	keine Antimykotika, Aspergillom unverändert
Invasive Aspergillose, s. auch Tab. 2		
Fall 5	CNPA**, Alkohol	Ausheilung unter Caspofungin und Voriconazol
Fall 6	Bronchusanastomose, Immunmangelsyndrom, Asthma bronchiale, Aspergillusallergie	Ausheilung unter Corticosteroiden und Itraconazol
Fall 7 – 13	endobronchialer maligner Tumor durch Aspergillen invadiert je 1 Pat. Chemo, Chemo + Radiatio, Diabetes, Z. n. Tbc	3 Pat. Itraconazol 2 Pat. mehrfache bronchoskopische Rekanalisation Verlauf durch Tumor und nicht durch Aspergillose bestimmt
ABPA, s. auch Tab. 3		
Fall 14 – 39	19 Pat. allergisches Asthma 7 Pat. Mukoviscidose 3 Pat. keine Risikofaktoren	alle Pat. Corticosteroide 5 Pat. Itraconazol 16 Pat. bronchoskopische Lavage

*CCPA = chronische cavernisierende pulmonale Aspergillose, MOTT = nicht-tuberkulöse Mykobakteriose, ** CNPA = chronische nekrotisierende pulmonale Aspergillose

und chronische nekrotisierende pulmonale Aspergillose (CNPA) (32%). Fälle mit gefäßinvasiven Aspergillose wurden im Zeitraum der Studie nicht beobachtet. Als Kriterium für die Diagnose Aspergillom galt Höhleninhalt in einer vorbestehenden Höhle oder einem Bronchus, bestehend über mindestens 3 Monate. Meist lag zusätzlich eine entsprechende Histologie und/oder ein erhöhter Spiegel von spezifischem IgG vor.

Als bronchiale Aspergillose wurden gewertet: Fälle mit ABPA, Fälle mit histologisch gesicherter Aspergillusinvasion von Gewebe im bronchialen Bereich und Fälle mit endobronchialen Aspergillom. In einem Fall waren nicht die Bronchien, sondern die Trachea betroffen. Als endobronchiale Aspergillome wurden nur Aspergillome in mittelgroßen und großen Bronchien gewertet. Kriterien für die Diagnose ABPA waren: 1. Asthma/schwere bronchiale Obstruktion oder Mukoviscidose, 2. erhöhtes Gesamt-IgE von >1000 IU/ml, 3. der Nachweis aspergilluspezifischer Antikörper, 4. wechselnde pneumonische Infiltrate und/oder Atelektasen, 5. Bronchiektasie, 6. mikroskopischer und/oder kultureller Nachweis von Aspergillen. Mindestens 4 dieser Kriterien wurden vorausgesetzt.

Ergebnisse

Unter 116 konsekutiven Aspergillosepatienten der Studie hatten 39 einen Aspergillosebefund im Bereich der großen Bronchien oder der Trachea, darunter 4 Patienten mit bronchialen Aspergillomen (10%), 9 Patienten mit invasiven Aspergillose, meist eine vorbestehende bronchiale Läsion betreffend (23%), und 26 Patienten mit ABPA (67%). **Tab. 1** gibt einen Überblick über Art der Aspergillose, Risikofaktoren, Therapie und Verlauf.

1. Bronchiale Aspergillome

Von insgesamt 116 Aspergillosepatienten der Studie hatten 66 ein radiologisch nachweisbares Aspergillom. Nur bei zwei dieser Fälle war dieses, dem CT zufolge, endobronchial lokalisiert (**Abb. 1**). Keiner der Patienten hatte ein bronchoskopisch sichtbares Aspergillom. Die zwei unten einzeln vorgestellten Patienten mit bronchoskopisch sichtbaren Aspergillomen (Fall 1 und 2)



Abb. 1 Fall 3 (kein Fallbericht): Patientin mit Aspergillomen in zwei benachbarten Bronchiektasen, bei Umlagerung mobil.



Abb. 2 Fall 1, Patient mit bronchopulmonalem Aspergillom. Röntgenbild 3/2009. Zwei Jahre nach kaverner Oberlappen-Tbc neue aspergillomverdächtige Verschattung in der linken Spitze.

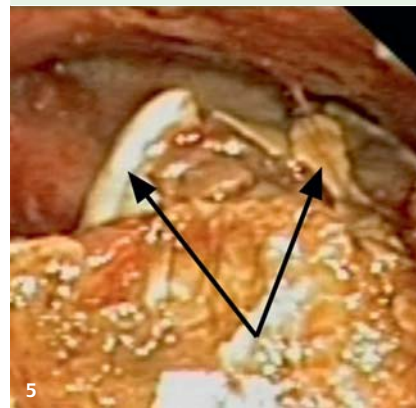


Abb. 3 Fall 1, Patient mit bronchopulmonalem Aspergillom. CT 3/2009. Aspergillom in einer pulmonalen Höhle im linken Oberlappen und den zuführenden ektasierten Bronchien.

kamen erst 2009, nach Abschluss der Studie, zur Beobachtung. Diese Aspergillome waren auch computertomografisch sichtbar, in einem Fall deutlich (Abb. 3), im anderen Fall in Kenntnis des bronchoskopischen Befundes (Abb. 8). Etwas häufiger als in den bronchoskopisch und computertomografisch zugänglichen Lokalisationen fanden sich Aspergillome in kleineren Bronchien, wie sich aus Operationspräparaten von Aspergillomlungen ergab. In 8 von 25 Resektionspräparaten aus unserer Studie zeigten sich Aspergillome zumindest teilweise endobronchial lokalisiert: In 4 Fällen wurde die Aspergillomhöhle als bronchogene Zyste gedeutet, bei 4 weiteren Fällen fanden sich Pilzmyzelien im Lumen ektatischer, destrukturierter Bronchien in der Umgebung der Aspergillomhöhle.



4



5

Abb. 4 u. 5 Fall 1, Patient mit bronchopulmonalem Aspergillom. Bronchoskopie 3/2009. Gelbliches Aspergillom im Eingang zu einer Höhle. Blick ausgehend von einem kleinen Subsegmentast von B3 (Abb. 4). Kleine Knorpelfragmente im Aspergillom als Hinweis auf eine lokale Nekrose (Abb. 5, Pfeile).

Fallberichte

Fall 1: Bei Erstuntersuchung (4/2009) 51-jähriger Patient. In der Vorgeschichte Drogenabusus, Codeinsubstitution. 11/2002 offene Lungentuberkulose mit großen Kavernen in beiden Lungenspitzen und käsiger Pneumonie links. Der bronchoskopische Befund war unauffällig. Unter 9-monatiger antituberkulöser Therapie Besserung mit Verkleinerung der Höhlen unter massiver Schrumpfung in beide Lungenspitzen hinein und Sputumkonversion. Bis 1/06 kein Anhalt für Reaktivierung; die Resthöhlen waren dünnwandig und erschienen leer.

Anlässlich einer Routinekontrolle zeigte sich 3/2009 als neuer Befund eine rundliche Verschattung in der linken Spitze (Abb. 2). Im CT (Abb. 3) sah man im apikalen linken Oberlappen eine Höhle mit keilförmigem Inhalt, lateral begrenzt durch eine stark verbreiterte Pleura. Hiluswärts nahmen Höhle und Höhleninhalt an Größe ab und die Höhle ging in Bronchiektasen über, in welche sich der Höhleninhalt fortsetzte. In der Umgebung weitere, durch Schrumpfung aufeinandergeraffte Bronchiektasen.

Bei der Bronchoskopie 4/09 war der linke Oberlappenbronchus verdreht, das Lingulaostium schlitzförmig, narbig und von einer dünnen Bride überspannt. Die apikalen Oberlappenostien waren durch lehmfarbenes Fremdmaterial verlegt, das mithilfe der Zange entfernt wurde, sodass die Segmentbronchien B1 und B2 wieder frei wurden. Beim Versuch, auch B3 zu rekanalisieren, kam man über einen Subsegmentast zum Eingang einer Höhle mit dem gleichen Fremdmaterial (Abb. 4) und kleinen Knorpelfragmenten an der Oberfläche (Abb. 5, Pfeil). Biopsien aus dem Fremdmaterial und aus einer zusätzlich durchgeführten Herdsondierung ergaben dicht gepackte aspergillustypische Pilzhyphen (Abb. 6 u. 7) und bestätigten damit die Diagnose Aspergillom. Eine stationäre Aufnahme zur Einleitung einer antimykotischen Therapie mit Voriconazol wurde eingeleitet.

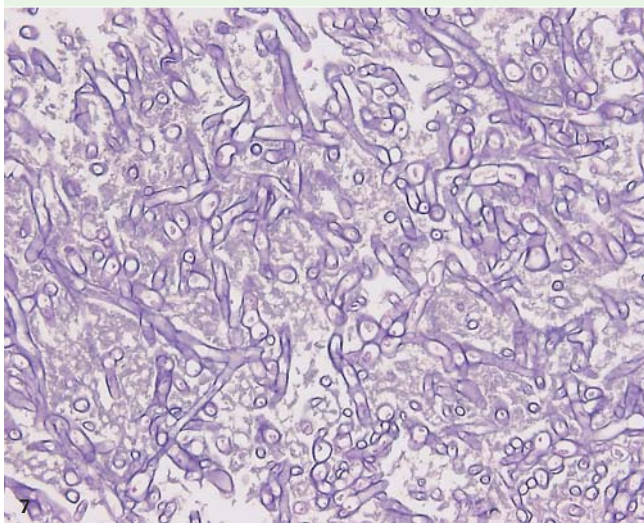
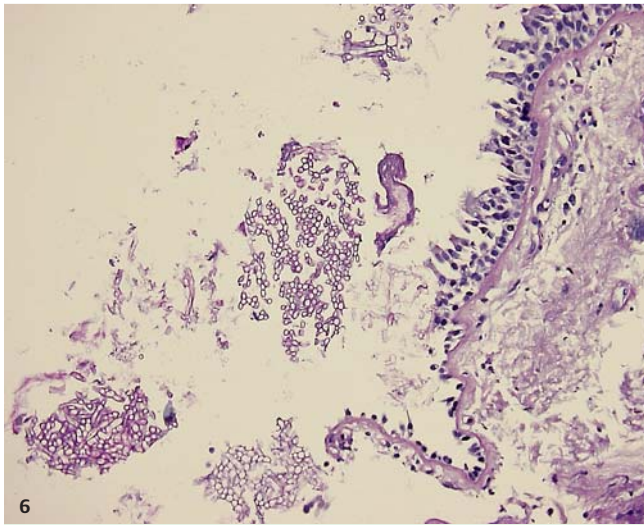


Abb. 6 u. 7 Fall 1, Patient mit bronchopulmonalem Aspergillom. Histofo-
to. Pilze neben intakter Bronchialschleimhaut (**Abb. 6**), bei stärkerer Ver-
größerung typische dichotom verzweigte Aspergillusshyphen (**Abb. 7**).

Fall 2: Bei Erstuntersuchung (4/2007) 74-jährige Patientin. Anamnestisch in der früheren Vorgeschichte Mammakarzinom, 4/2007 Husten, Auswurf und zunehmende Dyspnoe. Im CT ausgedehnte bronchopneumonische Infiltrate vorwiegend rechts, Bronchiektasen in Mittellappen und rechtem Unterlappen, teils zylindrisch, teils sackförmig und fibrotischer Umbau. Bronchoskopisch schwere bronchiale Eiterung. Im Bronchialsekret Nachweis von *M. avium* intracelluläre. Ab 9/2007 antimykobakterielle Therapie über 1¼ Jahr. Darunter Besserung, klinisch und radiologisch und Sputumkonversion. Bis 12/2008 Wohlbefinden, kaum respiratorische Beschwerden. 7/2009 stationäre Aufnahme in stark reduziertem Zustand mit Dyspnoe, respiratorischer Insuffizienz und Kachexie. Im Sputum erneut *M. avium*. Das CT zeigte neben den bekannten Befunden ein großes Höhlensystem im rechten Unterlappen, das in diesem Ausmaß früher nicht vorhanden war. Bei der Bronchoskopie ektatisches Bronchialsystem und reichlich Eiter rechts. In einem stark erweiterten Subsegmentast von B3 befand sich grau-gelbes Fremdmaterial, das weit nach peripher reichte (● **Abb. 9**) und als Aspergillom angesehen wurde. Retrospektiv war die endobronchiale Masse auch im CT sichtbar (● **Abb. 8**, Pfeil). Aspergilluspezifisches IgG im Serum war er-

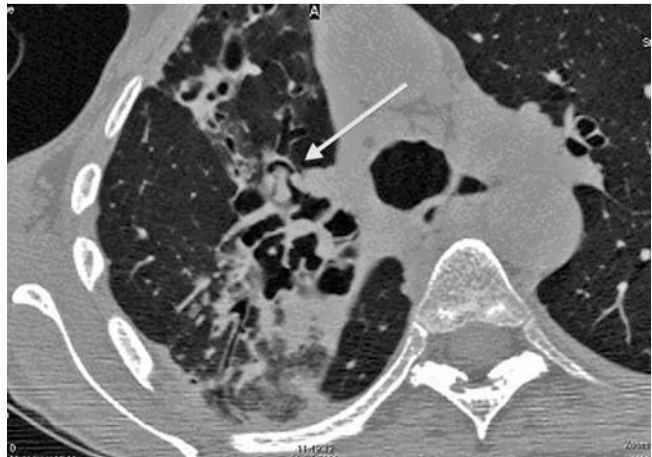


Abb. 8 Fall 2, Patientin mit nichttuberkulöser Mykobakteriose, V. a. CCPA und bronchialem Aspergillom. CT 7/2009. Endoluminale Masse in einem ventralen ektasierten Oberlappenast rechts (Pfeil), entsprechend dem bronchoskopisch sichtbaren Aspergillom.



Abb. 9 Fall 2, Patientin mit nichttuberkulöser Mykobakteriose, V. a. CCPA und bronchialem Aspergillom. Bronchoskopie 7/2009. Aspergillom in einem erweiterten Subsegmentast von B3 rechts, bronchoskopisch weit nach peripher zu verfolgen, Schleimhaut scheinbar intakt.

höht. Im Bronchialsekret wurden Aspergillen nachgewiesen. Eine antimykotische Therapie mit Voriconazol wurde begonnen. In diesem Fall war das Aspergillom ausschließlich endobronchial lokalisiert und in den großen pulmonalen Höhlen, die sowohl Folge der nichttuberkulösen Mykobakteriose als auch einer chronischen cavernisierenden pulmonalen Aspergillose sein könnten, war bis dato kein Höhleninhalt nachweisbar.

2. Invasive bronchiale Aspergillose

Unter den 116 Aspergillosepatienten der Studie waren 9 Patienten mit lokaler Aspergillusinvasion im bronchoskopisch einseharen Bereich, darunter ein Fall mit chronischer nekrotisierender pulmonaler Aspergillose (CNPA), ein Fall mit invasiver Aspergillose im Bereich einer bronchialen Anastomose und 7 Fälle mit Aspergillusinvasion von malignen Tumoren. Über Patientendaten, Art des Tumors und die bronchoskopischen Befunde informiert ● **Tab. 2**. Bei 5 der 7 Tumorfälle ergab sich histologisch zunächst lediglich Nekrose, die durch Aspergillen invadiert war, und kein maligner Tumor, obwohl ein solcher bronchoskopisch anzunehmen war und sich bei späteren Bronchoskopien auch histologisch bestätigte. Bei dem unten als Einzelfall beschriebenen Patienten mit CLL (Fall 7) wurde histologisch ein Aspergillom diagnostiziert. In einem Fall mit bronchial metastasierendem Colonkarzinom, bei dem bronchoskopisch und später auch histologisch kein Zweifel am Tumor bestand, zeigte die Biopsie Nekrose, verknö-

Tab. 2 Fälle mit invasiver Aspergillose.

Fall-Nr.	Geschlecht, Alter	Aspergillusinvasiertes Gewebe	Risikofaktoren	Bronchoskopischer Befund
Fall 5*	♂, 52 J	Bronchus im Abflussgebiet einer Höhle bei CNPA**	Bronchus im Abflussgebiet einer Höhle bei CNPA** Alkohol	Zunächst hochroter Bronchus B1 – 2 links, dann Nekrose und schließlich Fehlen des Bronchus, sodass man vom Ostium aus direkt in die vorbestehende Aspergillosehöhle kam
Fall 6	♂, 59 J	bronchiale Anastomose	Corticosteroide, Immungängelsyndrom, Aspergillusallergie, Asthma	schwärzliche gummiartige Masse und Wandnekrose im Bereich einer bronchialen Anastomose, ausge dehnte mucoid impaction
Fall 7	♂, 53 J	maligner Tumor (CLL)	Chemotherapie, zeitnah neutropenisches Fieber	gräulicher flottierender Zapfen in der Trachea, dort in der Wand fest verankert
Fall 8	♀, 60 J	maligner Tumor (NSCLC)	keine weiteren Risikofaktoren	ausgedehnter zentraler Tumor, in die distale Trachea einbrechend mit hochgradiger Stenose beider Hauptbronchien und des Zwischenbronchus
Fall 9	♂, 78 J	maligner Tumor (NSCLC)	keine weiteren Risikofaktoren	murale Tumorstenose des Mittellappenbronchus, mucoid impaction mit Verlegung der ganzen rechten Seite
Fall 10	♂, 65 J	maligner Tumor (SCLC)	früher Chemotherapie	kleiner Rezidivtumor im linken Hauptbronchus bei SCLC
Fall 11	♀ 58 J	maligner Tumor (atypisches Karzinoid)	keine weiteren Risikofaktoren	pendelnder, aus B6 kommender nekrotischer Tumor mit Verlegung des linken Unterlappenbronchus
Fall 12	♀ 82 J	maligner Tumor (Colonkarzinom meta.)	keine weiteren Risikofaktoren	nekrotischer Tumorzapfen, mit Verlegung des linken Hauptbronchus, bis weit in die Peripherie reichend
Fall 13	♂, 78 J	maligner Tumor (mal. Thymustumor)	Chemotherapie und Radiatio vor Jahren	schwärzlicher Tumorzapfen obturierend im linken Hauptbronchus, aus dem Oberlappenbronchus kommend. Nach Rekanalisationen innerhalb eines Jahres in gleicher Form mehrfach rezidivierend

* Fall auf der Jahrestagung der DGP 2007 als Poster vorgestellt. ** CNPA = chronische cavernisierende pulmonale Aspergillose

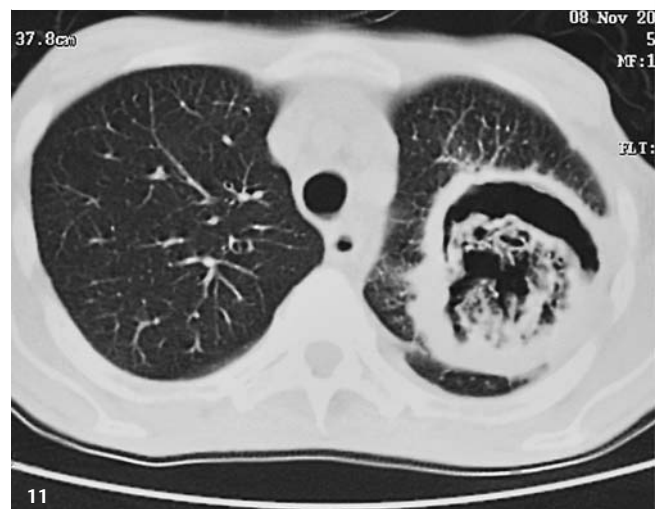
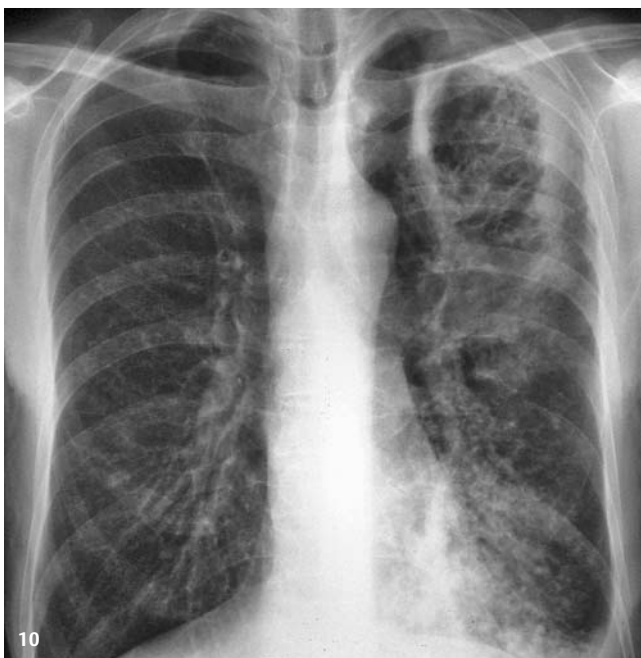


Abb. 10 u. 11 Fall 5, Patient mit CNPA. Röntgenbild und CT 10/2006. Große Höhle in der linken Spitze mit kavernisiertem Höhleninhalt. Im weiteren Verlauf bronchoskopisch zu beobachtende Nekrose des zuführenden Bronchus.

cherten Knorpel und Pilzmassen. Die histologische Diagnose war zunächst V. a. Tracheopathia osteoplastica, die nach bronchoskopischem Eindruck jedoch auszuschließen war. Zwei der 7 Tumorpatienten waren früher chemotherapiert worden, bei den anderen Patienten bestand, vom Tumorleiden abgesehen, keine bekannte Immunitätsstörung. Bei keinem der Patienten schien die Prognose durch den Aspergillusbefall wesentlich beeinflusst worden zu sein und der Befund blieb lokalisiert.

Fallberichte

Fall 5: Bei Erstuntersuchung (10/2006) 51-jähriger Mann ohne Vorkrankheiten, erhöhter Alkoholkonsum. Bei Aufnahme große Höhle im linken Oberlappen (Abb. 10 u. 11) und ausgedehntes nekrotisierendes Infiltrat mit Luftbronchogramm. Über mehrere Wochen, bevor die Diagnose Aspergillose gestellt wurde, zunehmend schwere Kachexie und massive bronchopulmonale Eiterung trotz breiter antibiotischer Therapie. Während dieser Zeit Zunahme des radiologischen Befundes mit neuem Infiltrat links



Abb. 12 u. 13 Fall 5, Patient mit CNPA. Röntgenbild und CT 12/2006. Links Höhle mit Spiegel. Rechts Bild einer mucoid impaction mit erweiterten, gefüllten Bronchien, wahrscheinlich nach Aspiration von Höhleninhalt, dabei ABPA-typische Serologie.

basal, umschriebenem Pneumothorax links und, in zeitlichem Zusammenhang mit der Entleerung der linksseitigen Höhle, eine Verschattung rechts, welche die typischen Merkmale einer mucoid impaction aufwies (Abb. 12 u. 13). Die Serologie entsprach zu diesem Zeitpunkt den Kriterien einer ABPA. Unter Drainagebehandlung dehnte sich die linke Lunge wieder aus. Bronchoskopisch waren die Segmentbronchien des apikalen linken Oberlappens zunächst hochrot entzündet, ansonsten aber intakt. Später sah man in diesen Bronchien weißliche Nekrosemassen und schließlich fehlte der Bronchus B1–3 ganz und das Ostium B1–3 mündete direkt in eine schwarze Höhle. Nach mehreren unspezifischen Vorbefunden war die Histologie aus einer bronchialen Biopsie schließlich diagnostisch. Sie ergab eine nekrotisierende Entzündung mit Aspergillusinvasion und Oxalatkristallen, diese als Hinweis auf *A. niger*, der dann auch in der Kultur wuchs. Voriconazol alleine brachte keinen Erfolg. Erst nach Kom-

bination mit Caspofungin kam es zur Reinigung der Höhle, zum Sistieren der Eiterung und zur Gewichtszunahme. Der auf mucoid impaction hinweisende CT-Befund rechts blieb noch über mehrere Monate bestehen. Bei einer späteren atypischen Keilresektion der Resthöhle wurden im Operationspräparat keine Aspergillen mehr gefunden.

Dieser Fall vereint alle Formen der Aspergillose, von invasiv bis allergisch, wobei der Höhleninhalt wahrscheinlich eher sequestriertem Lungengewebe als einem echten Aspergillom entsprach. Ursache der ABPA könnte hier die Aspiration von aspergillushaltigem Höhleninhalt gewesen sein. Die Zerstörung eines großen Bronchus durch Nekrose erfolgte hier quasi unter den Augen des Bronchoskops.

Fall 6: Bei Erstuntersuchung (10/2005) 61-jährige Patientin. In der Anamnese mehrere Operationen wegen dreier extrapulmonaler Primärtumoren, Immunmangelsyndrom, schweres Emphysem, Asthma mit bekannter Sensibilisierung gegen Aspergillen, jedoch keine ABPA. Wenige Wochen vor Aufnahme auswärts Bilobektomie mit bronchialer Anastomose wegen eines Bronchialkarzinoms. Bei Aufnahme Dyspnoe und schwerer Husten. Bronchoskopisch schwärzliche gummiartige Masse rechts endoluminal und Wandnekrose im Bereich der Anastomose, außerdem ausgedehnte mucoid impaction rechts. Histologisch fand sich eine Wand- und Knorpelnekrose mit Aspergillusinvasion. Weder bronchoskopisch noch histologisch ergab sich ein Hinweis auf Tumor. Unter der Therapie mit Itraconazol und Corticosteroiden besserte sich der Befund und bronchoskopisch zeigte sich der zuvor nekrotische Bereich wieder schleimhautgedeckt und blieb ohne Stenose. Die Patientin blieb während einer mehrjährigen bronchoskopischen Beobachtung rezidivfrei hinsichtlich Aspergillose und Tumor.

Fall 7: Bei Erstuntersuchung (10/2007) 53-jähriger Patient mit progredienter CLL. In der Vorgeschichte zahlreiche Chemotherapien, in den letzten Monaten neutropenisches Fieber. Im aktuellen CT multilokuläre Lymphome u. a. hilär und mediastinal und endotracheale Masse im Zusammenhang mit dem mediastinalen Tumor (Abb. 14). Bei einer auswärtigen Bronchoskopie zeigten sich in diesem Bereich nekrotisches Material im Lumen und eine Wandnekrose (Abb. 15). Bei einer späteren Bronchoskopie sah man dort einen großen gräulichen, flottierenden Zapfen von gummiartiger Konsistenz, der fest in der Wand verankert war, außerdem eine mucoid impaction des rechten Bronchialsystems. Die Histologie ergab ausgedehnte Schleimhaut- und Knorpelnekrosen mit nekrotischen Aspergillushyphen. Die Diagnose lautete Aspergillom. Wir gingen jedoch davon aus, dass es sich hier nicht um ein primäres Aspergillom, sondern die Aspergillusinvasion von intraluminalem Tumorgewebe handelte. In der Kultur des Bronchialsekretes wuchs *A. fumigatus*. Nach antimykotischer Therapie war in den nächsten Monaten in diesem Bereich nur noch eine mäßiggradige stabile narbige Stenose sichtbar; die Schleimhaut war intakt mit zarter gräulicher Verfärbung.

3. Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

Die Befunde dieser Gruppe sind in Tab. 3 zusammengestellt. Der computertomografische Befund zeigte erwartungsgemäß Bronchiektasen (Abb. 19 u. 20), mucoid impaction, oft mit Verzweigung (Abb. 22), bronchiale Wandverdickung (Abb. 19 u. 20), aber auch rundherdartige Befunde und Ringfiguren (Abb. 23), entsprechend gefüllten oder entleerten quer- oder längsgetroffenen Bronchiektasen. Bei 14 der 26 Patienten mit ABPA wurde eine Bronchoskopie durchgeführt. In 9 dieser Fälle waren verstopfende bronchiale Ausgänge vorhanden, die

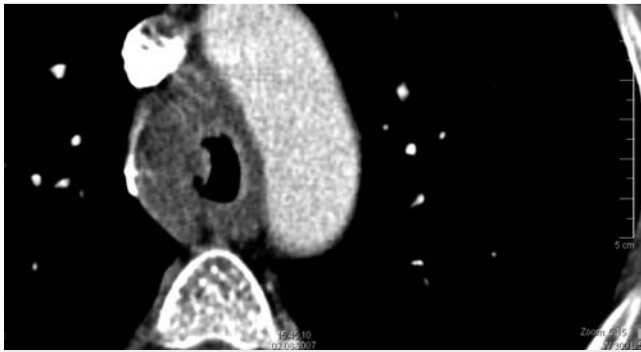


Abb. 14 Fall 7, Patient mit progredienter CLL. Im CT paratracheale Lymphome und endotracheale Masse, gedeutet als Tumoreinbruch in die Trachea. Histologie des endotrachealen Gewebes beurteilt als Aspergillom.



Abb. 15 Fall 7, Patient mit progredienter CLL. Bronchoskopischer Befund mit Wandnekrose, abgestoßenem Knorpel und Fremdmaterial (histologisch „Aspergillom“) im Lumen der Trachea. Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. M. Kaufmann, Robert-Bosch-Krankenhaus.

Tab. 3 Patienten mit ABPA.

	Patienten ohne Mukoviscidose	Patienten mit Mukoviscidose
Gesamtzahl	19	7
Alter	23–81 J, mittel 58 J, median 62 J	15–34 J, mittel 22 J
Geschlecht	10 m, 9 w	5 w, 2 m
Asthma/Bronchialobstruktion	16 (84%)	5 (71%)
sonstige allergische Erkrankungen oder polyvalente Allergien	8 (42%)	5 (71%)
Gesamt IgE > 1000 IU/ml	16 (84%) (1 Pat. *, 2 Pat. **)	4 (57%) (2 Pat. *, 1 Pat. **)
spez. IgE gegen Aspergillen +	18 (95%) (1 Pat. *)	7 (100%)
spez. IgG gegen Aspergillen +	10 (67%), IgG bei 15 Pat. untersucht	3 (43%)
Aspergillen in Sputum oder Bronchialsekret	2 (11%)	2 (26%)
Lungeninfiltrate oder Atelektasen aktuell o. anamnestisch	15 (79%)	nicht bewertet
Bronchiektasen	13 (81%), bezogen auf 16 Pat. mit CTT, 10 Pat. mit zentraler Bronchiektasie	nicht bewertet
BSK	14 (74%)	0
Mucoid impaction bei BSK	9 (64%), 14 Pat. bronchoskopiert	entfällt
Z. n. Lungenresektion wegen Bronchiektasen	2 (11%)	0
COPB/Emphysem	6 (32%)	nicht bewertet
resp. Globalinsuffizienz	2 (11%)	1 (14%)
weitere chron. Keimbesiedelung	Pseudomonas aerug. 3 (16%), Staph. aur. 2 (13%), MOTT 1 (5%), Enterobacter cloacae + -E. coli 1 (5%)	Pseudomonas aeruginosa 5 (71%) Staph. Aureus 2 (26%) Stenotrophomonas malt. 1 (14%) Pasteurella 1 (14%) Nocardia farcinia 1 (14%) Burkholderi spez. 1 (14%)
rez. Sinusitiden	5 (26%), darunter 1 Pat. mit polypöser Pansinusitis, 1 Pat. mit Z. n. Aspergillose der NNH mit Einbruch in die Orbita	0
maligne Tumoren	4 (21%), (5-maligne Tumoren bei 4 Pat.)	0
Diabetes mellitus	0	2 (26%)
Immunmangelsyndrom	1 (5%)	
sonstige Erkrankungen bzw. Organbeteiligung	Herz-Gefäß-Kreislauf-KH 3 (16%) Nikotinabusus 3 (16%) Alkoholabusus 2 (13%) sonstige Krankheiten jeweils 1 (5%)	nicht bewertet

* Wert niedrig o. nicht bekannt bei auswärts gesicherter ABPA, ** Wert 700–900 IU/ml, z. T. unter Corticosteroidtherapie

teils bräunlich-schwärzlich (► **Abb. 16**), teils hell (► **Abb. 17**) und elastisch waren und sich nach dem Ausspülen oft als sehr voluminös und verzweigt erwiesen (► **Abb. 18**). Bei 4 Patienten sah man auch bronchoskopisch die zentrale Bronchiektasie. Die Schleimhaut war im betroffenen Bereich oft hochrot und leicht blutend, in einem Fall war sie höckeriger und zeigte histologisch eine ulcerös-eitrige Entzündung mit Nekrose. Bei 5 der 14 Patienten wurde in der als BAL aufgearbeiteten Spülflüssigkeit eine Eo-

sinophilie gefunden, in einem Fall von 28%, in den übrigen Fällen meist nur geringfügig. Der mikroskopische und/oder kulturelle Nachweis von Aspergillen in Sputum oder Bronchialsekret gelang nur bei 4 der 26 Patienten. Patienten mit mucoid impaction, bei denen die medikamentöse Therapie nicht erfolgreich war, wurden therapeutisch lavagiert, wobei im Rahmen einer Narkose-bronchoskopie angewärmte NaCl-Lösung in Portionen von 50 ml in die Segmentbronchien eingespritzt wurde. In den meisten Fäl-



Abb. 16 u. 17
Bronchoskopische
Bilder von mucoid
impaction/Bronchitis
plastica bei ABPA.



Abb. 18 Verzweigter
bronchialer Ausguss
nach therapeutischer
Lavage.

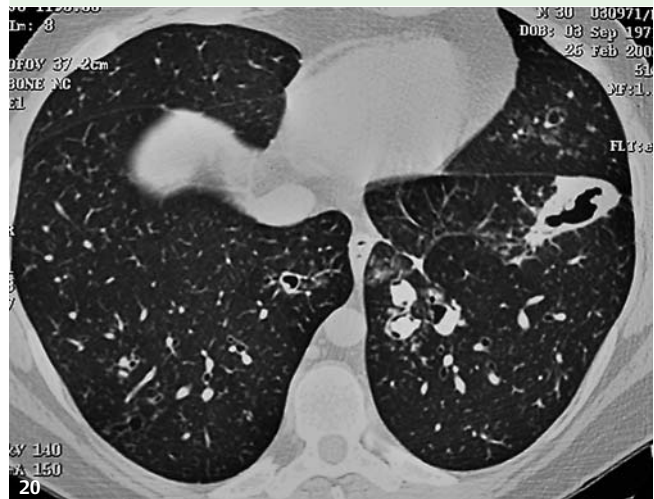
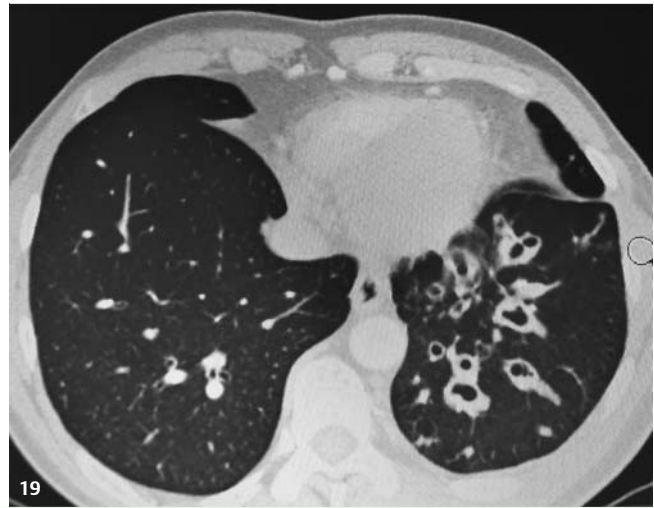


Abb. 19 u. 20 (kein Fallbericht): Wandverdickte erweiterte Bronchien bei ABPA im CT.

len konnten dabei reichlich Ausgüsse gewonnen werden, teilweise bis kleinfingergrößer. Bei einzelnen Patienten war eine zweite Sitzung erforderlich. In zwei Fällen entleerte sich, nachdem das verstopfende Material entfernt worden war, flüssiger poststenotischer Eiter. Bei den meisten Patienten führte die therapeutische Lavage rasch zur Besserung von Atmung, Reizhusten und Röntgenbefund. Bei zwei Patienten, bei denen die mucoid impaction vorwiegend mittlere und periphere Bronchien betraf, war die Lavage zunächst unergiebig und die Patienten husteten erst zwei Wochen nach der Bronchoskopie große Mengen geformten Materials ab.

Fallbericht

Fall 14: Bei Erstuntersuchung (10/2003) 24-jährige Patientin mit bekannter ABPA. Anamnestisch Asthma seit der Kindheit, polyvalente Allergien und rezidivierende Schübe der ABPA, jeweils

nach Reduktion der Corticosteroiddosis. Übersichtsaufnahme und CT zeigten Ektasie und mucoid impaction zentraler und peripherer Bronchien (► **Abb. 21 u. 22**) sowie eine scharf begrenzte rundliche Verschattung, gedeutet als gefüllte Mukozele. Bronchoskopisch zeigten sich einzelne Bronchien deutlich erweitert und gefüllt mit teils grau-braunem bröckeligem Inhalt, teils gelblichen elastischen Ausgüssen. Trotz ausgiebiger Bronchiallavage und Zangenextraktion gelang die Entfernung der endobronchialen Massen nur unvollständig. Die Röntgenaufnahme nach der Bronchoskopie zeigte einen schmalen Pneumothorax, unklar ob durch Perforation einer peripheren Höhle oder durch eine nicht bemerkte Verletzung der Bronchuswand. Ein Mediastinalempysem lag nicht vor. Neu war ein intrapulmonaler Spiegel. Unter Drainagebehandlung dehnte sich die Lunge aus, ein Luftverlust war nicht nachweisbar. Der Spiegel, mutmaßlich in einer Bronchozele gelegen, blieb bestehen. Als nach Entfernung der Drainage Fieber auftrat, wurde unter dem Verdacht auf Empyem eine Thorakoskopie geplant. Nach der Narkoseeinleitung und Seitenlagerung ließ sich die Patientin nicht beatmen. Bei der Bronchoskopie über den Tubus zeigte sich eine Sekretverlegung der Atemwege und es bestand der Eindruck eines Ödems. Ein Spannungspneumothorax wurde vermutet und bestätigt. Nach Drainage konnte die Situation beherrscht werden. Der Eingriff wurde abgebrochen. Die Patientin blieb einige Stunden beatmet und er-



Abb. 21 u. 22 Fall 14, Patientin mit ABPA. Röntgenbild und CT 10/2004. Streifige und fleckige Verdichtungen im Übersichtsbild (**Abb. 21**), im CT verzweigte Bronchiektasen mit mucoid impaction (**Abb. 22**).

holte sich in den folgenden Tagen unter Corticosteroiden und Voriconazol rasch. Später berichtete sie, dass sie am Morgen vor dem Eingriff über Stunden große Mengen von festem Auswurf abgehustet habe, an dem sie fast erstickt sei. Dieser Fall war unser erster und einziger mit einer Komplikation im Rahmen einer therapeutischen Lavage. Diese Patientin war überwiegend beschwerdefrei und zeigte daher wenig Bereitschaft zur Therapie. Die Übersichtsaufnahmen waren trotz des eindrucksvollen CT-Befundes zeitweilig unauffällig. Der Fall zeigt, dass ein Ersticken an bronchialen Ausgüssen durchaus vorstellbar ist.



Abb. 23 Fall 14, Patientin mit ABPA. CT 8/2005. Zarte Ringfigur, mutmaßlich entleerte Mukozele. Übersichtsaufnahme zu diesem Zeitpunkt unauffällig.

Diskussion

Für das Entstehen und die Art einer Aspergillose wird allgemein die Immunitätslage verantwortlich gemacht und dem Ausmaß der Exposition geringe Bedeutung beigemessen. Bei Hochrisikopatienten kann eine Sporenreduktion in der Atemluft das Risiko einer Aspergillose allerdings erheblich senken. Aspergillosen werden verschiedenen Hauptformen zugeordnet: 1. einer allergischen Aspergillose, 2. einer saprophytären Aspergillose, 3. einer invasiven Aspergillose und 4. einer Aspergillose, für die im pulmonalen Bereich der Begriff chronische cavernisierende pulmonale Aspergillose (CCPA) geprägt wurde [29] und die gekennzeichnet ist durch eine chronische Gewebsdestruktion mit der Ausbildung und Vergrößerung von Höhlen, Infiltraten und Fibrose. Eine Gewebsinvasion durch Aspergillen lässt sich in der Regel histologisch nicht nachweisen; man kann diese Form daher als mikroinvasiv bezeichnen. Für die drei erstgenannten Formen gibt es mit der ABPA, dem bronchialen Aspergillom und der invasiven tracheobronchialen Aspergillose ein bronchiales Korrelat; die mikroinvasive Form existiert, zumindest in der Literatur, als bronchiales Krankheitsbild bisher nicht, kommt aber doch vor. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Formen ist bei bronchialen Aspergillosen eine andere als bei pulmonalen. Bei den Bronchien steht die allergische Form mit der ABPA im Vordergrund, bei der Lunge überwiegen die saprophytären, invasiven und mikroinvasiven Formen. **Tab. 4** gibt einen Überblick. Bei unseren 39 Patienten mit bronchialen Aspergillosen entfielen 67% auf eine ABPA, 23% auf invasive Formen und 10% auf Aspergillome in mittleren und großen Bronchien.

Aspergillome, Massen aus Schleim, Fibrin, Zelldetritus und Aspergillus hyphen, galten früher als saprophytär, was für komplexe Aspergillome jedoch nicht zutrifft; diese werden heute der CCPA, der mikroinvasiven Form, zugerechnet. In der Lunge sind Aspergillome ein charakteristischer Befund, nicht ganz selten und gut untersucht [1–8]. Sie können sich in vorbestehenden Höhlen unterschiedlicher Ätiologie sowie auch in Hohlorganen wie den Bronchien entwickeln. Aspergillomhöhlen waren früher am häufigsten Folge einer Tuberkulose. In 11% posttuberkulöser Resthöhlen wurden später Aspergillome nachgewiesen [22]. Weitere häufige Ursachen von Aspergillomhöhlen sind atypische Mykobakterien [23–26], Emphysebullae und die Sarkoidose

Tab. 4 Formen pulmonaler und bronchialer Aspergillose.

Aspergillose	pulmonal	bronchial
allergisch	EAA	ABPA Diagnose: pos. Pricktest, Gesamt IgE >1000IU/ml, spez. IgE und IgG, (zentrale) Bronchiektasie, mucoid impaction, Infiltrate, Atelektasen. Prädisponierend: allergisches Asthma, Mukoviscidose. Therapie: Corticosteroide systemisch, ggf. Itraconazol, ggf. therapeutische Lavage, Kontrollen des Gesamt IgE.
saprophytär	Einfaches Aspergillom Diagnose: Höhle mit Inhalt, evt. spez. IgG, Aspergillennachweis. Prädisponierend: vorbestehende pulmonale Höhle, Immundefekt?	Aspergillom Diagnose: endoluminale Masse im CT oder bronchoskopisch, spez. IgG, Histologie. In großen Bronchien extrem selten. Prädisponierend: Bronchiektasen, pulmonales Aspergillom, ABPA, Immundefekt? Therapie: ggf. bronchoskopische Rekanalisation, Antimykotika systemisch u./o. lokal, ggf. Operation.
mikroinvasiv (histologisch meist nicht nachweisbar)	komplexes Aspergillom (heute meist der CCPA* zugeordnet), CCPA* , CFPA** (CCPA mit starker Schrumpfung) Diagnose: Entstehung und Größenzunahme von Höhlen, Aspergillom (kann bei CCPA fehlen), craniale Lokalisation, lokale Pleuraverbreiterung, Umgebungsinfiltrate, klinische Symptome, Hämoptoe. Aspergillus spez. IgG, Aspergillusnachweis eher selten. Prädisponierend: chronische Lungenerkrankung u./o. geringe allgemeine Immunstörungen (Cortisontherapie, Alkohol u. a.), seltener ohne Prädisposition, bei komplexem Aspergillom vorbestehende Höhle.	Zu vermuten bei ABPA mit chronischen Infiltraten, Progress der Bronchiektasie, bronchogener Höhlenbildung und starker Fibrosierung (analog CCPA*, CFPA**).
Invasiv	CNPA*** (syn. chronische semiinvasive pulmonale Aspergillose), wenn Gewebsinvasion nachweisbar, heute meist als IPA+ bezeichnet Diagnose: chronische einschmelzende Infiltrate, Ausbildung von Höhlen, später oft Aspergillome, Lokalisation in Oberfeldern, lokale Pleuraverbreiterung, gehäuft chronische Pneumothoraces Aspergillus spez. IgG. Aspergillen oft nicht nachweisbar. Prädisponierend: wie bei CCPA*, selten ohne Prädisposition Gefäßinvasive IPA+ Diagnose: hämorrhagische Infarkte, Sichelzeichen als Ausdruck von Sequestration, Höhlenbildung, auch unspezifische Röntgenbefunde, keine bevorzugte Lokalisation früher meist tödlich. Nachweis von Galactomannan im Serum, evt. Aspergillen im Gewebe, Risikoanamnese. Prädisponierend: schwere Leukopenie (Leukämie), schwere Immunsuppression, Transplantation, chronische Granulomatose, selten wie bei CCPA* oder ohne Prädisposition	Lokal invasive tracheobronchiale Aspergillose Diagnose: bronchoskopische Nekrose, mucoid impaction, Histologie. Prädisponierend: endobronchialer maligner Tumor, Bronchusanastomose Therapie: bronchoskopisch, ggf. Antimykotika. Invasive tracheobronchiale Aspergillose ohne vorbestehende bronchiale Läsion, z. T. mit IPA+ kombiniert auftretend Diagnose: Histologie, bronchoskopisch Nekrose, Ulcera, Pseudotumoren, mucoid impaction. Prädisponierend: wie bei gefäßinvasiver IPA+.

*CCPA = chronische cavernisierende pulmonale Aspergillose, **CFPA = chronische fibrosierende pulmonale Aspergillose, *** CNPA = chronische nekrotisierende pulmonale Aspergillose (Syn. chronische semiinvasive pulmonale Aspergillose), + IPA = invasive pulmonale Aspergillose

[6,20,27,28]. Auch eine chronische pulmonale Aspergillose kann Ursache einer Höhle sein, in der sich später Aspergillome bilden [25–27,29–32]. Diese Erkenntnis fand erst in den letzten Jahren größere Verbreitung und führte zu einer neuen Klassifikation der chronischen Aspergillose und zum Begriff der chronischen cavernisierenden pulmonalen Aspergillose (CCPA) [29]. Es wird angenommen, dass Aspergillen in der Höhlenwand für den chronischen Progress verantwortlich sind.

Aspergillome in größeren Bronchien müssten, zumindest wenn Bronchiektasen vorhanden sind, computertomografisch erkennbar sein. Solche Befunde sind jedoch trotz der Häufigkeit computertomografischer Untersuchungen selten, sowohl in der Literatur [19] als auch in unserer Serie; wir sahen nur vier solcher Fälle.

Auch über bronchoskopisch sichtbare Aspergillome gibt es nur einige Einzelfallberichte [9–17]. Wir sahen 2009 zwei solcher Fälle, in den 7 Jahren der Studie jedoch keinen einzigen. Aus früheren Jahren ist nur ein Patient bekannt und bei diesem wurde das endobronchiale Aspergillommaterial als abgetropfter Höhleninhalt angesehen, da es sich im Abflussbereich eines spontan lysierenden Aspergilloms befand [18]. Bei dem einen unserer Fälle stand das endobronchiale Aspergillom nach dem computertomografischen Befund mit einem pulmonalen Aspergillom in direkter Beziehung. Saito [14] berichtet über einen ganz ähnlichen Fall. Bei diesem verschwanden die Aspergillome unter einer Itraconazoltherapie. In unserem zweiten Fall schien das Aspergillom ausschließlich endobronchial lokalisiert zu sein. Häufiger als in

großen Bronchien sind Aspergillome in peripheren Bronchien zu finden. Über die Frage einer möglichen bronchogenen Entstehung pulmonaler Aspergillome wurde früher kontrovers diskutiert, wobei an die Möglichkeit einer Erweiterung des Lumens durch den Druck des Aspergilloms gedacht wurde [20]. Nach einer pathologisch-anatomischen Untersuchung von Lungen mit Aspergillomen [21] wiesen posttuberkulöse Aspergillomhöhlen keine Beziehung zu Bronchien auf, im Gegensatz zu Aspergillomhöhlen anderer Ursache. Im eigenen Krankengut war bei fast einem Drittel der resezierten Aspergillomlungen ein bronchialer Bezug der Aspergillomhöhlen histologisch nachweisbar, darunter auch Fälle mit posttuberkulösen Höhlen.

Invasive Aspergillosen. Eine invasive Aspergillose kann die großen Bronchien oder die Trachea betreffen, mit oder ohne gleichzeitiger Lungenbeteiligung [9, 10, 33–39]. Die tracheobronchiale Lokalisation ist bei invasiven Aspergillosen jedoch seltener als die pulmonale. Kemper [33] fand bis 1993 insgesamt 58 Fälle mit invasiven tracheobronchialen Aspergillosen in der Literatur beschrieben. Nur 7% der Patienten mit invasiver pulmonaler Aspergillose hatten nach seiner Recherche auch einen tracheobronchialen Befall, bei Garofano [37] waren es 7 unter 66 Patienten. Die meisten, wenn auch nicht alle der berichteten Fälle hatten eine schwere Immundefizienz. Die bronchoskopischen oder autopsischen Befunde werden beschrieben als weißliche oder gelbliche Plaques oder Knötchen, exophytische Läsionen, oberflächliche Erosionen, Nekrosen oder Ulcera. Kemper [33] beschreibt einen Fall mit einem 1,5 cm tiefen subglottischen Ulcus und einen weiteren mit einem exophytischen Pseudotumor von 1 cm Größe. Bei vielen dieser Fälle fanden sich außerdem bronchiale Ausgüsse oder Pseudomembranen [33, 34, 40]. Pervez [35] berichtet über einen Sektionsfall mit AIDS und tracheobronchialer Aspergillose, bei dem der gesamte Tracheobronchialbaum komplett nekrotisch und mit Pseudomembranen bedeckt war. In einem weiteren Fall (34) war die Atemwegsverlegung so ausgedehnt, dass sie als Todesursache angesehen wurde. Dass auch andere Pilze wie Kryptokokken oder Mucorspezies ähnliche, z. B. tumorartige Läsionen verursachen können, ist beschrieben [41, 42].

Unter unseren 9 Patienten mit Gewebsinvasion durch Aspergillen im tracheobronchialen Bereich war nur ein einziger Fall, bei dem die Aspergillose als eigenständiges Krankheitsbild auftrat. Bei diesem Fall handelte es sich um eine chronische nekrotisierende pulmonale Aspergillose (CNPA) mit allen typischen Merkmalen dieser Erkrankung [3, 7, 20, 24–27, 30–32, 43]. Der Nekrotisierungsprozess in der Lunge dehnte sich hier auf den zuführenden Bronchus aus. Wir fanden in der Literatur über chronische pulmonale Aspergillosen nur zwei vergleichbare Fälle, bei denen große Bronchien mitbetroffen waren und direkt in eine Aspergillomhöhle mündeten [44, 45]. Bei einem dieser Fälle war ebenfalls *A. niger* ursächlich [44]. Dass, wie bei unserem Fall, die Nekrotisierung im Verlauf bronchoskopisch beobachtet werden konnte, wurde bisher nicht berichtet. Dass keine weiteren Fälle mit invasiver tracheobronchialer Aspergillose ohne vorbestehende bronchiale Läsion beobachtet wurden, wird damit zusammenhängen, dass wir keine gefäßinvasiven Aspergillosen sahen. In einem weiteren unserer Fälle betraf die Aspergillose eine bronchiale Anastomose. Die Patientin hatte ein Immundefizienzsyndrom und eine langjährige systemische Corticosteroidtherapie; aktuell allerdings nicht. Dies war der einzige solche Fall in 7 Jahren bei circa 20 Bronchusanastomosen pro Jahr. In früheren Jahrzehnten waren Bronchusstümpfe häufiger von Aspergillen befallen, wenn mit Seide genäht wurde [46]. Ein aktuelleres Problem sind Asper-

gillosen im Bereich von Bronchusanastomosen nach Lungentransplantation [47]. Bei sieben unserer Patienten betraf die Aspergillusinvasion malignes endobronchiales Tumorgewebe. Einer dieser Patienten hatte aktuell eine Chemotherapie mit neutropenischem Fieber, ein weiterer eine Chemotherapie und Radiatio vor Jahren. Fünf der 7 Patienten hatten außer ihrem Tumorleiden keine weitere Immundefizienz. Der Aspergillusbefall war in diesen Fällen teilweise ein histologischer Zufallsbefund, der die histologische Tumordiagnose erschwerte aufgrund einer ausgehenden Nekrose, die in allen Fällen vorlag. Bei zwei der Patienten war der Befund nicht nur histologisch, sondern auch bronchoskopisch ähnlich einem Aspergillom, obwohl wahrscheinlich der Tumor der Primärbefund war. Öfters waren diese Befunde begleitet von einer ausgeprägten mucoïd impaction. Bei keinem der Patienten kam es zur Ausdehnung oder Streuung der Aspergillose. Wir fanden in der Literatur keine solchen Fälle beschrieben.

Die ABPA [48–54] ist eine allergische Erkrankung der Bronchien und der Lunge, hervorgerufen durch eine Hypersensitivität gegenüber *A. fumigatus*. Sie war die häufigste bronchiale Aspergillose bei unseren Patienten. Für die Diagnose ABPA werden klinische, serologische, radiologische, bronchoskopische und mikrobiologische Kriterien herangezogen, auf die Agarwal in einer aktuellen Übersicht im Einzelnen eingeht [48]. In der Regel sind Patienten mit allergischem Asthma und/oder einer Mukoviszidose betroffen. Von unseren 19 ABPA-Patienten ohne Mukoviszidose hatten allerdings 3 Patienten (16%) kein Asthma. Agarwal [48] fand 36 solcher Fälle in der Weltliteratur. Laborchemisch wegweisend für die ABPA sind erhöhte Werte von Gesamt IgE sowie spezifischem IgE und IgG. Der zum Screening geeignete Prick-Test wurde bei unseren Patienten nur selten durchgeführt, stattdessen wurde das spezifische IgE bestimmt. Radiologisch typische, wenn auch nicht spezifische Befunde, die auch bei unseren Patienten vorlagen, sind zentrale Bronchiektasen, mucoïd impaction, wechselnde Infiltrate und Atelektasen [45, 48–50, 55]. Unregelmäßige bronchiektatische Höhlen, die man nicht selten ebenfalls findet, lassen eine lokale Gewebsdestruktion vermuten. Bronchoskopisch sind bronchiale Ausgüsse (synonym: mucoïd impaction, plastische Bronchitis (Bronchitis plastica), fibrinöse Bronchitis oder pseudomembranöse Bronchitis) wegweisend [56], allerdings ebenfalls unspezifisch. Solche Ausgüsse können sowohl Ausdruck einer allergischen Reaktion als auch einer fibrinösen und/oder nekrotisierenden Entzündung sein und kommen, außer bei der ABPA, bei schwerem, nicht aspergillusbezogenem Asthma [57], verschiedenen anderen allergischen Zuständen und Infektionen [58] vor. Früher waren sie eine gefürchtete Komplikation der Diphtherie [59]. Gelegentlich bleibt die Ursache unklar [60]. Solche Befunde können lebensbedrohlich sein [57, 58, 61–64] und zur Erstickung führen. Sektionslungen von an Asthma verstorbenen Patienten mit bronchialen Ausgüssen bestätigen dies [61]. In solchen Notfallsituationen und bei Fällen mit ungenügendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie führt eine bronchoskopische Bronchiallavage meist rasch zur Besserung von Atmung, Reizhusten und Röntgenbefund, wie bei den meisten unserer Patienten. In der modernen Literatur wird diese Therapiemöglichkeit selten erwähnt. Dass sie auch mit Komplikationen einhergehen kann, zeigte sich bei einem unserer Fälle, dem einzigen, der uns erinnerlich ist. Nicht in allen Fällen mit ABPA liegt eine mucoïd impaction vor oder sie betrifft nur bronchoskopisch nicht einsehbare Bronchien. In unserer Serie war sie bei 9 von 14 bronchoskopierten ABPA-Patienten (64%) vorhanden.

Von pathologischer Seite wird auf die Bedeutung der histologischen Untersuchung der Bronchusausgüsse für die Diagnose ABPA hingewiesen. Der Literatur zufolge [54, 61, 65–67] enthalten sie bei der ABPA geschichtetes eosinophiles Material, bestehend aus Eosinophilen, eosinophilem Detritus und Charcot-Leyden-Kristallen sowie häufig Aspergillen. Bei unseren Patienten war der Aspergillusnachweis im bronchoskopischen Material mit 15% jedoch selten.

Kombinierte Befunde

Die verschiedenen Formen der Aspergillose sind keineswegs immer voneinander isolierte Krankheitsbilder und können, simultan oder sukzessive, auch kombiniert auftreten. So gehen invasive Aspergillosen häufig mit einer mucoid impaction einher [9, 10, 33, 34, 40, 68], bei typischer Serologie einer ABPA entsprechend (Fall 5). Aus einer ABPA kann sich eine invasive Aspergillose entwickeln [45] und auch die Kombination von ABPA und Aspergillom ist beschrieben [69–72]. Für eine allergische Komponente bei Aspergillomen sprechen die oft erhöhten Spiegel von aspergilluspezifischem IgE. Ein großer Teil der Aspergillome geht mit einer chronischen Gewebsdestruktion einher, die auf eine minimale Gewebsinvasion bezogen wird. Auch die bei Aspergillomen meist erhöhten Spiegel von spezifischem IgG weisen in diese Richtung. Man kann vermuten, dass sich Gleiches auch im Bereich der Bronchien als Reaktionen auf Aspergillen abspielt und dass, in Analogie zur CCPA in der Lunge, auch eine „chronische cavernisierende bronchiale Aspergillose“ existiert. Höhlenbildungen oder höhlenartige Erweiterungen von Bronchiektasen bei Fällen mit ABPA und bronchialen Aspergillomen könnten darauf hinweisen, ebenso wie die bei der ABPA meist erhöhten Spiegel von spezifischem IgG. Dass bei der ABPA i. a. keine Gewebsinvasion durch Aspergillen nachweisbar ist, spricht nicht gegen, sondern eher für diese Annahme, da auch bei der CCPA der Aspergillennachweis im Gewebe typischerweise misslingt.

Fazit unserer Ergebnisse

- ▶ Etwa ein Drittel der Aspergillosepatienten unserer Studie hatte eine bronchiale Aspergillose. In den meisten Fällen (67%) handelte es sich um eine ABPA.
- ▶ Endobronchiale Aspergillome in größeren Bronchien sind sehr selten. Sie können im Zusammenhang mit pulmonalen Aspergillomen, aber auch isoliert vorkommen.
- ▶ Eine Aspergillusinvasion im bronchialen Bereich betraf meist (7 von 9) malignes Tumorgewebe, in einem Fall eine bronchiale Anastomose.
- ▶ Bei nekrotisierenden pulmonalen Aspergillosen (CNPA) kann die Nekrose auf große zuführende Bronchien übergreifen und zum Verlust dieser Bronchien führen.
- ▶ Eine mucoid impaction sollte an eine ABPA denken lassen, auch wenn andere Ursachen häufiger sind. Die Kombination von mucoid impaction und Nekrose kann auf eine invasive tracheobronchiale Aspergillose hinweisen.
- ▶ Bei unseren Patienten mit ABPA war der mikrobiologische und/oder histologische Nachweis von Aspergillen selten und auch eine höhergradige Eosinophilie des Bronchialsekrets war nicht die Regel. Dies lässt darauf schließen, dass auch bei der ABPA oft unspezifisches fibrinöses Material, verursacht durch

eine schwere Entzündung, dem Befund der mucoid impaction zugrunde liegt.

- ▶ Bei 16% der Patienten mit typischer ABPA lag weder ein Asthma noch eine Mukoviszidose vor.
- ▶ Eine chronische progrediente Gewebsdestruktion ohne histologisch nachweisbare Aspergillusinvasion des Gewebes analog der chronischen cavernisierenden pulmonalen Aspergillose (CCPA) dürfte auch bei bronchialen Aspergillomen eine Rolle spielen und bei der ABPA mitverantwortlich sein für die Ausbildung von bronchiektatischen Höhlen und das fibrotische Spätstadium.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Denning DW. Aspergillosis. Schering-Plough Corporation, 2006: 1–76
- 2 Regnard J-F, Icard P, Nicolosi M et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 898–903
- 3 Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988–1999
- 4 Akbari JG, Varma PK, Neema PK et al. Clinical profile and surgical outcome for pulmonary aspergilloma: a single center experience. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1067–1072
- 5 Babatasi G, Massetti M, Chapelier A, Fadel E et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 906–912
- 6 Tomlinson JR, Sahn SA. Aspergilloma in sarcoid and tuberculosis. *Chest* 1987; 92: 505–508
- 7 Franquet T, Müller NL, Gimenez A et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *RadioGraphics* 2001; 21: 825–837
- 8 Rau WS. Aspergillus infections of the lung: Radiographical signs. *Mycoses* 1997; 2 (suppl 2): 25–32
- 9 Sorresso D, Glisson J, Mehta J. Invasive bronchopulmonary aspergillosis presenting as an ulcerative tracheobronchitis and endobronchial aspergilloma. *J Bronchology* 1995; 2: 308–311
- 10 De S, Desikan P. Unusual cause of chronic cough in an immunocompetent host. *J Bronchology* 2009; 16: 61–62
- 11 Agca M, Arinc S, Yilmaz A et al. A case of endobronchial aspergilloma. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 157–161
- 12 Kim JS, Rhee Y, Kang SM et al. A case of endobronchial aspergilloma. *Yonsei Med J* 2000; 41: 422–425
- 13 Tamaki S, Danbara T, Natori H et al. A resected case of endobronchial aspergilloma due to aspergillus restrictus. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1980; 18: 464–469
- 14 Saito H, Shimokata K. Bronchoscopic observation of pulmonary aspergilloma treated with itraconazole. *Journal of Bronchology* 1996; 3: 40–42
- 15 Vereza-Hernando H, Martin-Egana M et al. Bronchoscopic aspect of pulmonary aspergilloma. *Chest* 1989; 95: 708–709
- 16 Smith RL, Morelli MJ, Aranda CP. Pulmonary aspergilloma diagnosed by fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1987; 92: 948–949
- 17 Dar KA, Shah NN, Bhargava R et al. Endobronchial aspergilloma in a 30-year-old man. *J Bronchology* 2007; 14: 207–209
- 18 Dobbertin I, Dierkesmann R, Kohlhäufel M. Lehrbuch und Atlas der Bronchoskopie. Geschichte, Techniken, Krankheitsbilder; 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber, 2008
- 19 Mito K, Kashima K, Daa T et al. Localized peribronchial adenomatous hyperplasia arising from an ectatic bronchus with aspergilloma. *APMIA* 2004; 112: 218–221
- 20 Gafter WB, Weingrad TR, Epstein DM et al. „Semi-invasive“ pulmonary aspergillosis. A new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. *Radiology* 1981; 140: 313–321
- 21 Hebisawa A, Kurashima A, Nagai H et al. Pathology of bronchopulmonary aspergillosis. *Kekkaku* 1997; 72: 109–118
- 22 British Tuberculosis Association. Aspergillus in persistent lung cavities after tuberculosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle* 1968; 49: 1–11

- 23 Kobashi Y, Fukuda M et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis as a complication of pulmonary MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX DISEASE. *Respirology* 2006; 11: 809–813
- 24 Hafjeez I, Muers MF et al. Non-tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2000; 55: 717–719
- 25 Saraceno JL, Phelps DT, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Approach to management. *Chest* 1997; 112: 541–548
- 26 Fujiuchi S, Sakunami M, Yamamoto Y et al. Analysis of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) cases complicated with non-tuberculous mycobacteriosis (NTM). *Kekkaku* 2008; 83: 573–575
- 27 Miller WT. Aspergillosis: A disease with many faces. *Semin Roentgenol* 1996; 31: 52–66
- 28 Lachkar S, Dominique S, Thiberville L, Nouvet G, Genevois A. Aspergillosis and sarcoidosis. *Rev Mal Respir* 2007; 24: 943–953
- 29 Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37: S265–S280
- 30 Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A discrete clinical entity. *Medicine* 1982; 61: 109–124
- 31 Kato T, Usami I, Morita H et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in pneumoconiosis. *Chest* 2003; 121: 118–127
- 32 Franquet T, Müller NL, Gimenez A et al. Semiinvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease. *AJR* 2000; 174: 51–56
- 33 Kemper CA, Hostetler JS, Follansbee SE et al. Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with aspergillus in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 344–352
- 34 Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis. The Spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine* 1970; 49: 147–173
- 35 Pervez NK, Kleinerman J, Kattan M et al. Pseudomembranous necrotizing bronchial aspergillosis. A variant of invasive aspergillosis in a patient with hemophilia and acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: 961–963
- 36 Logan PM, Primack SL, Miller RR, Müller NL. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1994; 193: 383–388
- 37 Garofano SA, Stover DE, Freeberg GW, Klimstra DS. Necrotizing aspergillus tracheobronchitis: a case associated with fatal hemorrhage following endobronchial biopsy. *Journal of bronchology* 1994; 1: 299–303
- 38 Oh H-J, Kim H-R, Hwang K-E et al. Case of pseudomembranous necrotizing tracheobronchial aspergillosis in an immunocompetent host. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2006; 21: 279–282
- 39 Franco J, Munoz C, Vila B, Marin J. Pseudomembranous invasive tracheobronchial aspergillosis. *Thorax* 2004; 59: 452
- 40 Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 654–652
- 41 Amhtor MJ, Bontikous S, Pasterkamp G, Schaberg T. Als Tumor imponierende primäre pulmonale Kryp-tokokkose bei einer immunkompetenten Patientin. Ein Beitrag zur Differenzialdiagnose. *Pneumologie* 2000; 54: 58–60
- 42 Husari AW, Jensen WA, Kirsch CM et al. Pulmonary Mucormycosis presenting as an endobronchial lesion. *Chest* 1994; 106: 1889–1891
- 43 Broderick LS, Conces DJ Jr, Tarver RD et al. Pulmonary aspergillosis: A spectrum of disease. *Crit Rev Diagn Imaging* 1996; 37: 491–531
- 44 Kimmerling EA, Fedrick JA, Tenholder MK. Invasive aspergillus niger with fatal pulmonary oxalosis in chronic pulmonary disease. *Chest* 1992; 101: 870–872
- 45 Aquino SL, Kee ST, Warnock ML, Gamsu G. Pulmonary aspergillosis: imaging findings with pathologic correlation. *AJR* 1994; 163: 811–815
- 46 Sawasaki H, Horie K, Yamada M et al. Bronchial stump aspergillosis. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58: 198–208
- 47 Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ et al. Spectrum of aspergillus infection in lung transplant recipients. *Chest* 2001; 119: 169–175
- 48 Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805–826
- 49 Agarwal R, Gupta D, Aggarwal A, Saxena A, Chakrabarti A, Jindal S. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis. An analysis of 155 patients. *Chest* 2007; 132: 1183–1190
- 50 Ward S, Heyneman L, Lee MJ, Leung AN, Hansell DM, Müller NL. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *AJR* 199; 173: 937–942
- 51 Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-Year longitudinal study of aspergillus sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1996; 110: 363–366
- 52 Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116: 639–646
- 53 Becker JW, Burke W, McDonald G et al. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 1996; 109: 1536–1540
- 54 Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA, Katzenstein AL. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 216–22
- 55 Johkoh T, Müller NL, Akira M et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000; 216: 773–780
- 56 Berkin KE, Vernon DRH, Kerr JW. Lung collapse caused by allergic bronchopulmonary aspergillosis in non-asthmatic patients. *British Medical Journal* 1982; 285: 552–553
- 57 Klech H, Pohl W, Koehn H, Kummer F. Indications for the therapeutic bronchial lavage in refractory status asthmaticus with mucus plugging. *Atemw.-Lungenkrkh* 1990; 16: 17–19
- 58 Borbely RB, D'Alonzo E. „Plastic bronchitis“ as a cause of nonresolving pneumococcal pneumonia. *Journal of Bronchology* 1997; 4: 304–306
- 59 Heilmeyer L. *Lehrbuch der Inneren Medizin*; 2 Auflage. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag, 1961
- 60 Park JY, Elshami AA, Kang DS, Jung TH. Plastic bronchitis. *Eur Respir J* 1996; 9: 612–614
- 61 Jelihovsky T. The structure of bronchial plugs in mucoid impaction, bronchocentric granulomatosis and asthma. *Histopathology* 1983; 7: 153–167
- 62 Nagata K, Iwasaki Y, Yamada T et al. Severe asthma complicated with large mucoid impaction: successful removal with balloon catheter. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2004; 42: 914–918
- 63 Liu DB, Zeng QY, Luo RZ et al. Clinical features and surgery in children with plastic bronchitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2006; 41: 683–686
- 64 Eberlein MH, Drummond MB, Haponik EF. Plastic bronchitis: a management challenge. *Am J Med Sci* 2008; 335: 163–9
- 65 Aubry MC, Fraser R. The role of bronchial biopsy and washing in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mod Pathol* 1998; 11: 607–611
- 66 Siedziewska J, Zaleska J, Wiatr E et al. Plastic bronchitis and mucoid impaction-uncommon disease syndromes with expectoration mucus plugs. *Pneumonol Allergol Pol* 2001; 69: 50–61
- 67 Kradin RL, Mark EJ. The pathology of pulmonary disorders due to aspergillus spp. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 606–614
- 68 Brauer E, Thompson G. Tracheobronchial aspergillosis. *Journal of Bronchology* 1994; 1: 133–134
- 69 Klein DL, Gamsu G. Thoracic manifestations of aspergillosis. *AJR* 1980; 134: 543–552
- 70 Shah A, Panjabi C. Contemporaneous occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic Aspergillus sinusitis, and aspergilloma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 874–878
- 71 Rosenberg IL, Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and aspergilloma. Long-term follow-up without enlargement of a large multiloculated cavity. *Chest* 1984; 85: 123–125
- 72 Kumar R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with aspergilloma mimicking pulmonary tuberculosis. *Ind J Tub* 2000; 47: 103–105