

Mycobacterium-avium-Pneumonie bei HIV-negativem Patienten

Fallbericht

Anamnese

Ein 79-jähriger Patient stellte sich wegen Fieber bis 38°C und Schüttelfrost auf der Notfallstation vor. Seit einigen Wochen bestanden eine allgemeine Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Nachtschweiß. Zudem waren seit 2 Tagen ein produktiver Husten und eine progrediente Dyspnoe aufgetreten.

Vier Jahre zuvor hatte sich der Patient wegen eines Plattenepithelkarzinoms

des linken Oberlappens einer Radio- und Chemotherapie unterzogen und war bis anhin rezidivfrei geblieben. Des Weiteren bestand aufgrund eines langjährigen Zigarettenkonsums eine mittelschwere chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die mit inhalativen Steroiden und Bronchodilatoren behandelt wurde.

Befunde

Klinische Untersuchung

Bei Aufnahme war der 79-jährige, 59 kg schwere Patient (BMI 20,4 kg/m²) in leicht reduziertem Allgemeinzustand. Temperatur 38,2°C, Atemfrequenz 20/min, Blutdruck 160/95 mmHg und Herzfrequenz 72/min. In der Lungenuntersuchung fiel eine Dämpfung mit feuchten Rasselgeräuschen ohne Bronchophonie links basal auf. Lymphknoten waren nicht palpabel, Heiserkeit oder Zeichen der oberen Einflusstauung bestanden nicht. Der übrige körperliche Status war normal.

Laboruntersuchungen

In den Blutuntersuchungen fanden sich eine Leukozytose von 12,6×10⁹/l (normal 4–10) und eine Neutrophilie von 11,9×10⁹/l, Lymphozyten 960/μl, CD4 205/μl (normal >500), CD8 490/μl. Im Serum waren das C-reaktive Protein (CRP) mit 240 mg/l (normal <10) deutlich und das Pro-Calcitonin mit 0,207 ng/ml (normal <0,1) leicht erhöht.

Die periphere Sauerstoffsättigung ohne Substitution betrug rund 75%; es bestand eine respiratorische Partialinsuffizienz mit

pO₂ 7,5 kPa (normal >10,7), pCO₂ 4,9 kPa (normal 5,0–5,5), Bicarbonat 26,8 mmol/l (normal 21–26) und pH 7,47 (normal 7,38–7,42). Der Antigennachweis für *Legionella pneumophila* Serotyp 1 und *Streptococcus pneumoniae* im Urin war negativ.

Diagnostik bei Eintritt

Rx-Thorax

Konventionell-radiologisch zeigten sich streifige Verdichtungen links basal. Der linke Hilus wirkte verplumpt und narbig verändert. Des Weiteren bestanden höhergradige Emphysemveränderungen sowie Pleurakuppenschwielen beidseits (■ Abb. 1).

CT-Thorax

Es fanden sich interstitielle, teils konfluierende Verdichtungen im Unterlappen links mit vereinzelter Darstellung eines Bronchopneumogramms sowie eine geringgradige Lymphadenopathie mediastinal (■ Abb. 2).

Bronchoskopie

Endobronchial fanden sich allseits Zeichen einer schweren chronischen Bronchitis. Ein endoluminaler Tumor konnte nicht gesehen werden.

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Zytologisch zeigte sich eine neutrophile Granulozytose (73%, 10,3×10⁶/l). Malignitätszeichen bestanden keine. Die Immunfluoreszenz für Zytomegalievirus und *Pneumocystis carinii* sowie die molekulargenetischen und serologischen Un-

Liebe Leserinnen, liebe Leser...

in der Rubrik **Kasuistiken** präsentieren wir Ihnen interessante Fallberichte und ihre Lösungswege. Bei den vorgestellten Fällen handelt es sich entweder um ausgefallene Diagnosen oder um ungewöhnliche Verläufe häufiger Erkrankungen.

Lassen Sie Ihre Kolleginnen und Kollegen an Ihren Erfahrungen teilhaben und reichen Sie Ihre „Alltagsfälle“, an die sich das evidenzbasierte diagnostische und therapeutische Vorgehen anschließen sollte, bei DER INTERNIST zur Publikation ein!

Wir freuen uns auf Ihre Fälle!

Bitte schicken Sie Ihre Kasuistiken direkt an den Rubrikherausgeber

Prof. Dr. K. Werdan
 Klinikum Kröllwitz
 Innere Medizin III
 Ernst-Grube-Str. 40
 06097 Halle/Saale
 karl.werdan@medizin.uni-halle.de

Die Autorenrichtlinien finden Sie unter
 www.DerInternist.de

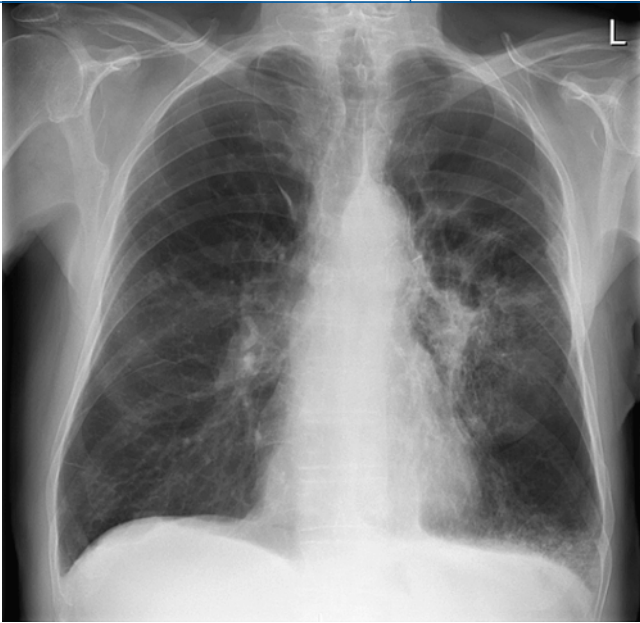


Abb. 1 ▲ Streifige Verdichtungen links basal, verplumpter und narbig veränderter linker Hilus. Emphysemthorax, Pleurakuppenschwielen

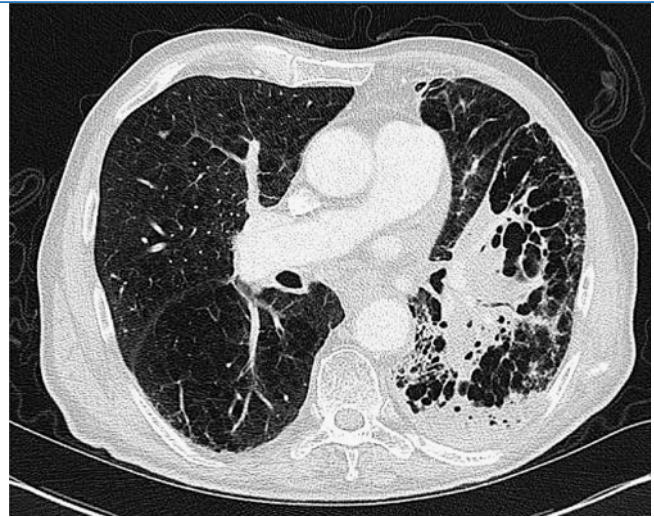
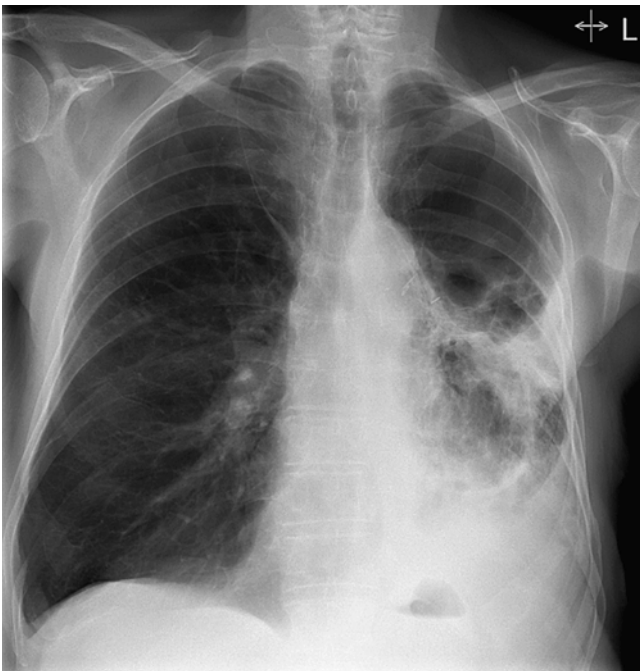


Abb. 2 ▲ Interstitielle, teils konfluierende Verdichtungen im Unterlappen links, Bronchopneumogramm; geringgradige Lymphadenopathie mediastinal

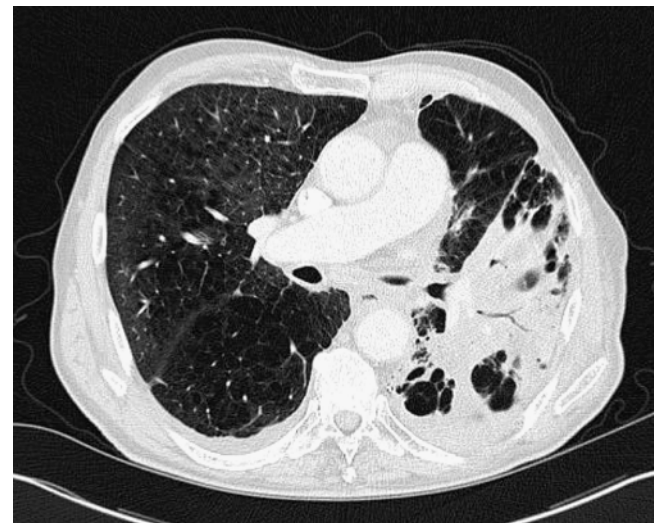


Abb. 4 ▲ Progrediente, interstitielle, alveoläre und konfluierende Veränderungen im Unterlappen links, Bronchopneumogramm; geringer Pleuraerguss links

Abb. 3 ▲ Progrediente, infiltrative Veränderungen im Unter- und Mittelfeld links

tersuchungen auf Influenza Typ A/B, Parainfluenza, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila/species* und *Mycobacterium tuberculosis* Complex fielen allesamt negativ aus.

Verlauf

Mit der Arbeitshypothese einer bakteriellen Pneumonie begannen wir eine intravenöse Antibiotikatherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin® 3-mal

1,2 g/Tag). Die klinische Symptomatik blieb daraufhin unverändert; der Patient wies weiterhin Fieber bis über 39°C und erhöhte Entzündungszeichen im Blut auf. Wir erweiterten die antibiotische Therapie und wechselten auf Piperacillin/Tazobactam (Tazobac® 3-mal 4,5 g/Tag), was zu keiner wesentlichen Besserung führte. Erst in Kombination mit Clarithromycin (Klacid® 2-mal 500 mg/Tag) zeigte sich ein Ansprechen, der Patient entfieberte und das CRP war rückläufig bis auf 150 mg/l.

Die Atemnot bei geringster Anstrengung verbesserte sich jedoch nicht, und radiologisch waren die infiltrativen Veränderungen sogar progredient (■ **Abb. 3** u. ■ **Abb. 4**). Eine erneute Bronchoskopie mit BAL blieb wiederum ohne Erregernachweis.

Bei Verdacht auf eine kryptogen organisierende Pneumonitis („cryptogenic organizing pneumonitis“, COP) begannen wir nach 4-tägiger Therapie mit Clarithromycin eine Therapie mit Prednison

Tab. 1 Diagnosekriterien der pulmonalen Infektion durch atypische Mykobakterien bei Nicht-HIV-Patienten. (Adaptiert n. [1])

Lokale Immunsuppression	Schwere Immunsuppression
Prädisposition	
Alkoholkonsum	Leukämie
Bronchiektasen	Lymphome
Zystische Fibrose	Organtransplantation
Vorgängige Lungentuberkulose	Immunsupprimierende Therapie
Pulmonale Fibrose	
COPD/Nikotinabusus	
Klinik	
Entsprechende Symptome (Husten, Fatigue, Gewichtsverlust, Fieber, Hämoptyse, Dyspnoe)	idem
Ausschluss einer anderen Erkrankung	
Radiologie	
Konventionelles Röntgen	idem
– Infiltrate mit oder ohne noduläre Veränderungen	
– Kavernen	
– Noduläre Veränderungen	
HRCT	
– Multiple Noduli	
– Multifokale Bronchiektasen	
Bakteriologische Kriterien	
Mindestens 3 Sputa od. BAL innerhalb 1 Jahr	idem
– 3 positive Kulturen bei negativem Ausstrich oder	
– 2 positive Kulturen und 1 positiver Ausstrich	
Einzelne BAL (Sputum nicht möglich)	idem
– Positive Kultur	
Gewebebiopsie	idem
– Nachweis von NTM in Biopsie	
– Granulome u./od. DP aus Biopsie plus positive Kulturen aus Sputum oder BAL	
– Nachweis aus ansonsten steriler extrapulmonaler Lokalisation	

50 mg/Tag. Die klinische Symptomatik verbesserte sich in der Folge prompt, und der Patient zeigte nur mehr eine Dyspnoe NYHA Grad II. Die Entzündungszeichen im Blut normalisierten sich innert weniger Tage; eine partielle respiratorische Insuffizienz mit deutlicher Entsättigung unter Belastung bestand jedoch weiterhin.

Nach über 3-wöchiger Kultivierung des Eintrittssputums konnten schließlich säurefeste Stäbchen isoliert und im Weiteren als *Mycobacterium avium* Complex klassifiziert werden. Retrospektiv waren bereits 10 resp. 16 Monate zuvor *M. avium* Complex im Rahmen einer rezidivierend infektexazerbierten COPD aus dem Sputum isoliert worden.

Diagnose

– Pulmonale *M.-avium*-Complex-Infektion

Therapie und Verlauf

Wir begannen eine Therapie gegen dieses atypische Mykobakterium mit Rifabutin (Mycobutin®), Ethambutol (Myambutol®) und Clarithromycin (Klacid®). In der Folge konnte die Steroiddosis langsam ausgeschlichen werden ohne Verschlechterung der Atemnot.

Diskussion

Bei dem beschriebenen Patienten konnten 3 positive Sputa auf *M. avium* Complex nachgewiesen werden. Trotz der etwas längeren Abstände der Sputa (>1 Jahr) sprachen folgende Punkte für eine NTM-Infektion (und nicht lediglich eine Kolonisation):

- die Tumor- und COPD-Anamnese,
- die supprimierte Immunabwehr bei deutlich zu tiefer CD4-Zellzahl von 205 Zellen/μl (bei negativem HIV-Test),

Internist 2007 · 48:527–531
DOI 10.1007/s00108-007-1828-7
© Springer Medizin Verlag 2007

B. Khanlari · E. Burri · F. Mihatsch · U. Flückiger · M. Battegay

Mycobacterium avium-Pneumonie bei HIV-negativem Patienten

Zusammenfassung

Ein 79-jähriger Patient mit kurativ behandeltem Lungenkarzinom wurde wegen Fieber, Atemnot und Husten zugewiesen. Eine Antibiotikatherapie zur Pneumoniebehandlung brachte keine Besserung, und radiologisch war die Pneumonie progredient. Ein Erreger konnte nicht gefunden werden. Erst unter einer Steroidtherapie bei vermuteter kryptogener Pneumonitis normalisierten sich die Entzündungszeichen und die Symptomatik war rückläufig. Nach 3-wöchiger Kultivierung konnten im Eintrittssputum *Mycobacterium avium* Complex (MAC) gefunden und eine MAC-Pneumonie diagnostiziert werden.

Schlüsselwörter

Nicht tuberkulöse Mykobakteriose · *Mycobacterium avium* Complex · Ethambutol · Clarithromycin · Rifabutin · Rifampicin

Mycobacterium avium pneumonia in an HIV negative patient

Abstract

A 79-year-old patient was admitted with fever and shortness of breath. His medical history included treatment for lung cancer 3 years previously. The patient's clinical and radiological status remained unchanged despite antibiotic treatment for pneumonia. No infectious pathogen could be identified. Treatment with systemic steroids for suspected cryptogenic organizing pneumonitis (COP) was started. Following steroid treatment the patient's shortness of breath ameliorated and C-reactive protein was normal. Three weeks after admission *Mycobacterium avium* complex (MAC) grew in sputa cultures and therefore a diagnosis of MAC pneumonia was made.

Keywords

Non-tuberculous mycobacteriosis · *Mycobacterium avium* complex · Ethambutol · Clarithromycin · Rifabutin · Rifampicin

- der radiologische Befund und
- der Verlauf mit Ansprechen auf Clarithromycin mit Wirkung auf NTM.

Aufgrund des Alters, der COPD, der Tumorerkrankung sowie der durchgemachten Strahlen- und Steroidtherapie bestand mit der erniedrigten CD4-Zellzahl dokumentiert eine multifaktoriell bedingte Immunschwäche. Wir gehen davon aus, dass damit das Risiko einer Kolonisation mit einem opportunistischen Erreger seit langem signifikant erhöht war. Die Kolonisation mit einem NTM trug selbst zunehmend zur Entzündung bei, was trotz Vorliegen einer *M. avium-intracellulare*-Infektion die prompte Besserung des Allgemeinzustandes nach Steroidtherapie erklärt. Mittel- und langfristig durchbrochen werden kann dieser Circulus vitiosus mit einer antimikrobiellen Therapie oder durch spezifische Therapien der Immunschwäche wie bei HIV-Patienten, wo es zu einer Immunrekonstitution kommt, wonach opportunistische Erreger eliminiert werden [10]. Jedoch ist auch bei HIV-infizierten Patienten trotz potenter antiretroviraler Therapien eine tuberkulostatische Therapie indiziert.

Nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM) sind seit den 30er-Jahren als Krankheitserreger bekannt [2]; ein erster Fall wurde 1943 bei einem Minenarbeiter beschrieben [7]. Mit dem Auftreten von AIDS und der Einführung immun-suppressiver Therapien nahm die Häufigkeit von NTM-Infektionen in den letzten Jahren stetig zu. In den Jahren 1981 bis 1983 ging man von einer Häufigkeit von 1,8/100.000 in den USA aus [11].

Etwa 50 verschiedene NTM-Spezies sind humanpathogen. NTM sind Umweltkeime mit Vorkommen im Erdboden, Trinkwasser und Aerosolen [6]. *M. avium* wurde ebenfalls in Heißwasserleitungen von Spitälern nachgewiesen [4]. Tierreservoir sind für die Übertragung auf den Menschen nicht von Bedeutung, Mensch-zu-Mensch-Übertragungen sind nicht bekannt [13].

Diverse Krankheitsbilder können durch NTM verursacht werden: Neben Haut- und Bindegewebsinfekten (*M. marinum*, *M. ulcerans*), Lymphadenitis (*M. avium* Complex, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*), Tendosynovitiden und Osteomye-

litis (*M. marinum*, *M. avium* Complex, *M. fortuitum*) sowie disseminierten Erkrankungen bei schwer immunsupprimierten Patienten (*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*) verursachen NTM zunehmend pulmonale Infektionen vor allem bei vorbestehenden chronischen Lungenerkrankungen oder nach einer durchgemachten Lungentuberkulose [5, 9]. Sie treten aber auch ohne vorbestehende Pneumopathie auf. Die häufigsten Erreger hierbei sind *M. avium* und *M. intracellulare* (*M. avium* Complex), *M. xenopi* sowie *M. kansasii* unter Berücksichtigung der regionalen Unterschiede [3]. *M. avium* und *M. intracellulare* werden aufgrund ihrer biochemischen Ähnlichkeit als *Mycobacterium avium* Complex (MAC) zusammengefasst, scheinen aber leicht unterschiedliche Krankheitsbilder zu verursachen [8].

Die Klinik einer pulmonalen MAC-Infektion ist variabel. Chronischer Husten, Dyspnoe, Fatigue, Schwäche, gelegentliches Fieber und Gewichtsverlust können auftreten. Häufig aber dominieren die Symptome der zugrunde liegenden Lungenerkrankung.

Radiologisch können folgende Veränderungen auftreten: Kavernen, retikulonoduläre Infiltrate und multifokale Bronchiektasen mit kleinen (<5 mm), nodulären Veränderungen in den assoziierten Lungenabschnitten. Häufig bestehen Pleurabeteiligungen.

Die Diagnostik einer NTM-Infektion besteht aus mehreren Bausteinen: Klinik, Röntgenbefund und Mikrobiologie. Um eine Infektion von einer (nicht behandlungsbedürftigen) Kolonisation zu unterscheiden, wurden von der American Thoracic Society diagnostische Kriterien festgelegt (Tab. 1) [1].

Die Therapie einer *M. avium*-Infektion beinhaltet eine 3er-Kombination bestehend aus Clarithromycin, Rifabutin oder Rifampicin sowie Ethambutol. Die Therapiedauer sollte 10 bis 12 Monate betragen, und Sputa sollten 1-mal pro Monat zur Therapiekontrolle gewonnen werden [12]. Eine klinische Besserung ist nach 3 bis 6 Monaten zu erwarten. Nach 12 Monaten Therapie sollten keine Mykobakterien mehr im Sputum nachweisbar sein [12]. Bei Therapieversagen ist eine Malcompliance oder eine Makrolidresistenz in Betracht zu ziehen.

Fazit für die Praxis

NTM-Infektionen können zunehmend auch bei Nicht-HIV-Patienten nachgewiesen werden, weshalb sie in der Differenzialdiagnose von Pneumopathien vorwiegend bei Patienten mit vorbestehenden Lungenerkrankungen berücksichtigt werden sollten. Eine Kolonisation muss von einer Infektion unterschieden werden, wobei hier die in Tab. 1 beschriebenen Kriterien hilfreich sind. Die Therapie ist langwierig und die Compliance ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg. Je nachdem, ob die Immunschwäche weiter besteht, muss eine Sekundärprophylaxe mit einem Makrolid (z. B. Azithromycin) erwogen werden.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. M. Battegay

Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
BattegayM@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. American Thoracic Society (1997) Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 156: 1–25
2. Branch A (1931) Avian tubercle bacillus infection, with special reference to mammals and to man: it's reported association with Hodgkin's disease. Arch Pathol 12: 253–274
3. Dailloux M, Abalain ML, Laurain C et al. (2006) Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. Eur Respir J 28: 1211–1215
4. Moulin GC du, Stottmeier KD, Pelletier PA et al. (1988) Concentration of Mycobacterium avium by hospital hot water systems. JAMA 260: 1599–1601
5. Ebert DL, Olivier KN (2002) Nontuberculous mycobacteria in the setting of cystic fibrosis. Clin Chest Med 23: 655–663
6. Falkinham JO 3rd (2002) Nontuberculous mycobacteria in the environment. Clin Chest Med 23: 529–551
7. Feldman WH, Davies R, Moses HE et al. (1943) An unusual mycobacterium isolated from sputum of a man suffering from pulmonary disease of long duration. Am Rev Tuberc 48: 82–93
8. Han XY, Tarrand JJ, Infante R et al. (2005) Clinical significance and epidemiologic analyses of Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare among patients without AIDS. J Clin Microbiol 43: 4407–4412

9. Henry MT, Inamdar L, O'Riordain D et al. (2004) Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 23: 741–746
10. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P et al. (2004) Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 38: 1159–1166
11. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr (1987) The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 135: 1007–1014
12. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE et al. (1996) Clarithromycin regimens for pulmonary Mycobacterium avium complex: the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1766–1772
13. Wendt SL, George KL, Parker BC et al. (1980) Epidemiology of infection by nontuberculous Mycobacteria. III. Isolation of potentially pathogenic mycobacteria from aerosols. *Am Rev Respir Dis* 122: 259–263



CME.springer.de
Zertifizierte Fortbildung für Ärzte



Automatische Übermittlung der CME-Punkte an die Ärztekammern

Die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte können auf Ihren Wunsch hin direkt an die Ärztekammer übermittelt werden.

Dafür benötigen Sie nur die 15-stellige Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN), die viele Ärzte von ihrer Ärztekammer erhalten haben.

Geben Sie diese EFN bei der Registrierung auf CME.springer.de an. Wenn Sie bereits registriert sind, so können Sie Ihre EFN auf CME.springer.de unter dem Punkt „Profil →

Daten ändern“ nachtragen. Die elektronische Übermittlung übernimmt CME.springer.de für Sie dann automatisch.

Weitere Informationen zu dieser Initiative der Bundesärztekammer unter www.eiv-fobi.de.

Punkten Sie online!
Bei Fragen hilft Ihnen unser Helpdesk gerne weiter **CME@springer.com**

CME.springer.de

Hier steht eine Anzeige.