

44-jähriger Patient mit kulturnegativer, purulenter Perikarditis

Patientenbericht

Anamnese

Ein 44-jähriger Patient wurde im Februar 2007 auf der medizinischen Notfallstation vorstellig. In den 3 Tagen zuvor hatte er unter Nausea und Diarröh sowie einem trockenen Husten ohne Fieber gelitten. Bei fehlendem Ansprechen auf Cefuroximaxetil war er am Tag vor der Aufnahme auf Clarithromycin umgestellt worden. Bei der Aufnahme beklagte der Patient progrediente Dyspnoe, persistierenden Husten und – neu aufgetreten – atemabhängige Thoraxschmerzen. Er verneinte weitere Beschwerden wie Schnupfen, Fieber, Kopf- oder Gliederschmerzen. Der bislang gesunde Buschaufler und Nichtraucher war weder kürzlich auf Reisen noch in Kontakt mit Tieren. Eine mögliche Tuberkulose- oder HIV-Exposition verneinte er. Ebenso wenig fanden sich anamnestisch Indizien für eine zugrunde liegende rheumatische Erkrankung.

Befunde

Körperlicher Untersuchungsbefund

Der Patient war afebril ($37,2^{\circ}\text{C}$), tachykard (112/min) und normoton. Auffällig waren die gestauten Halsvenen sowie leise Herz-
töne. Lungen und Abdomen waren unauf-
fällig. Haut und Schleimhäute zeigten kei-
ne Veränderungen. Der Patient hatte kei-
nen Meningismus. Kraft, Sensibilität und
Muskeleigenreflexe waren normal.

Technische Untersuchungen

In der Laboranalyse imponierten eine Leukozytose von $13,4 \times 10^9/\text{l}$ (normal: $3,5\text{--}10 \times 10^9/\text{l}$) mit 84% neutrophilen Granulozyten und ein CRP von 339 mg/l (normal: $<10,0$). Elektrolyte, Transaminasen und Kreatinin sowie Kreatinkinase, Trop-
onin und Myoglobin waren normwertig.

Im Thoraxröntgenbild zeigte sich eine deutlich verbreiterte Herzsilhouette. In der Elektrokardiographie (EKG) fielen diffuse ST-Hebungen und eine PQ-Senkung in Ableitung II auf (Abb. 1). Die transthorakale Echokardiographie bestä-
tigte einen deutlichen Perikarderguss mit beginnender hämodynamischer Relevanz (Abb. 2). Bei der unmittelbar durchge-
führten Perikardiotomie wurden 500 ml einer trüben Flüssigkeit drainiert. Die mi-
kroskopische Differenzierung ergab eine Zellzahl von $28 \times 10^9/\text{l}$ ($<1 \times 10^9/\text{l}$) mit 98%

polymorphkernigen Zellen. Die LDH-
Aktivität betrug 2316 U/l (135–225), das
Gesamtprotein 60 g/l (62–80), die Gluko-
se 4,2 mmol/l (3,8–6,1) und der Hämatokrit
0,6 l/l. Die Gramfärbung und die Au-
ramin-Rhodamin-Färbung für säurefeste
Stäbchen waren negativ. Die Zytologie er-
gab keinen Hinweis auf Malignität.

Verdachtsdiagnose

- Eitriger Perikarderguss, beginnend hämodynamisch relevant, am ehesten bakterieller Genese, bei Vorbehandlung mit Antibiotika bislang ohne Erregerdiagnose

Weiterführende Untersuchungen

Zwei Tage nach Krankenhausaufnahme wurde zusätzlich 650 ml Pleuraflüssig-
keit drainiert. Das Exsudat (LDH Pleura/

Tab. 1 Indikationen für eine Breitspektrum-Polymerasenkettenreaktion (PCR)

- Nachweis von Erregern, die mit den konventionellen Methoden nicht oder nur schwer anzüchtbar sind, z. B. *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*
- Nachweis von Bakterien, die wegen Vorbehandlung mit Antibiotika nicht mehr in der Kultur wachsen

Voraussetzung:

- Material aus primär steriler Lokalisation
- Sterile Entnahmetechnik
- Vermutete Monoinfektion

Grenzen der Methode:

- Eingeschränkte Sensitivität im Vergleich mit speziespezifischen PCR-Verfahren
- Vorliegen einer Mischsequenz (Kontamination, Mischinfektion)
- Bei Mischinfektionen wird ggf. nur der in der Keimzahl dominierende Erreger nachgewiesen (Fehl-
interpretation: Monoinfektion)
- Keine Resistenzprüfung

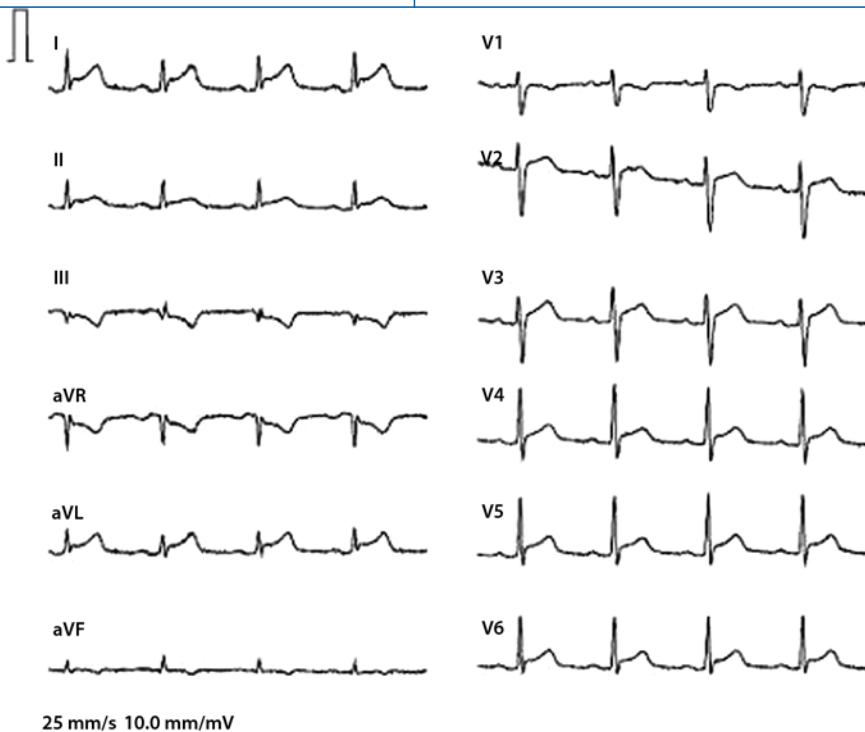


Abb. 1 ▲ Diffuse ST-Hebungen und PQ-Senkungen gut sichtbar in Ableitung II

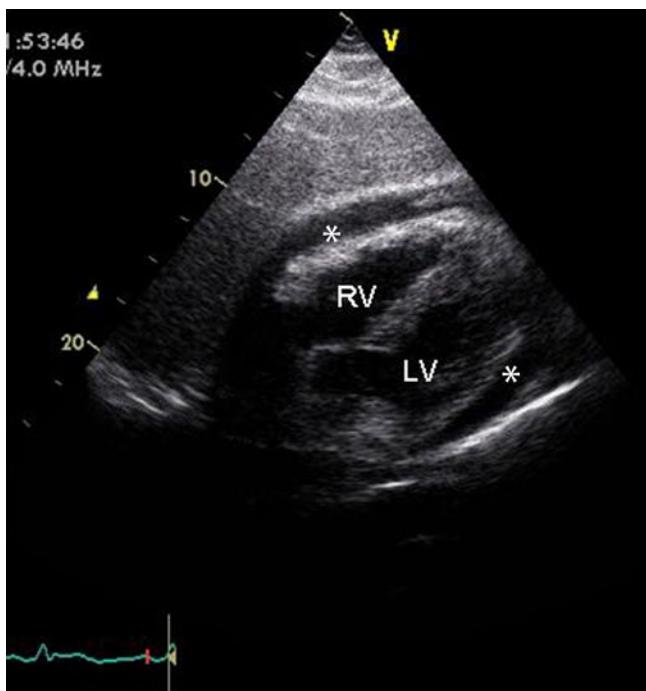


Abb. 2 ▲ Transthorakale Echokardiographie. RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel, * zirkulärer Perikarderguss

Serum $>0,6$; Gesamtprotein 33 g/l, Zellzahl $1,25 \times 10^9/l$) war steril. Ebenfalls steril im Verlauf waren die mehrfach, allerdings stets unter antimikrobieller Therapie, entnommenen Blutkulturen. Die Kulturen und die spezifische Polymerasekettenreaktion (PCR) für *Chlamydophila pneumoniae* und *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex aus dem Perikardaspirat wie auch ein

Antigentest für *Streptococcus pneumoniae* aus der Perikardflüssigkeit und dem Urin waren negativ. Ein kombinierter HIV-Test (Antikörper + p24-Antigen) war nicht reaktiv. Borrelien-IgG und -IgM im Serum waren negativ. Rheumafaktoren und anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) waren normwertig, der Titer der antinukleären Antikörper (ANA) war mit

1:320 (1:40) und im Verlauf 1:640 erhöht. Serumprotein CH50 und Antistreptolysin lagen im Normbereich.

Eine eubakterielle PCR-Amplifikation aus dem Perikardpunktat zeigte schließlich DNA-Sequenzen, die denjenigen von *Neisseria meningitidis*, *N. cinerea* und *N. polysaccharea* entsprachen und eindeutige Mismatches mit anderen *Neisseria* spp. aufwiesen. Ein Latexagglutinationstest für Meningokokkenantigene aus dem Pleurapunktat war positiv für *N. meningitidis* der Serogruppe C.

Diagnose

Primär eitrige Perikarditis mit Meningokokken der Serogruppe C

Therapie und Verlauf

Die empirische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure $3 \times 2,2$ g i.v. wurde nach 3 Tagen aufgrund von ausgeprägter Nausea durch Cefazolin 3×2 g i.v. ersetzt. Nach 2-wöchiger parenteraler Antibiotikatherapie mit Regredienz der Beschwerden und Entzündungsparameter wurde der Patient nach Hause entlassen. Eine Magnetresonanztomographie des Herzens zeigte lediglich geringe Perikardverdickungen und keine pathologische Kontrastmittelreicherung im Myokard als Hinweis für eine Perikarditis constrictiva oder entzündliche Myokardbeteiligung (Abb. 3). Zwei Monate später war der Patient symptomfrei und die Echokardiographie unauffällig.

Drei Monate nach Entlassung präsentierte sich der Patient mit Fieber und linksseitigen Thoraxschmerzen beim Husten mit Ausstrahlung in die linke Schulter. Bis auf die erhöhte Temperatur von $38,6^{\circ}\text{C}$ war die klinische Untersuchung unauffällig. Das EKG zeigte eine PQ-Senkung in Ableitung I (Abb. 4), das Labor eine Leukozytose von $12 \times 10^9/l$ und ein CRP von 85 mg/l, bei normwerten kardialen Markern. Die transthorakale Echokardiographie ergab einen kleinen, nicht punktionswürdigen Perikarderguss und nebenbefindlich moderate Pleuraergüsse beidseits. Wir postulierten eine immunreaktive Genese und begannen mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Bei Fieberpersistenz und septischem Zustandsbild wurde nach 2 Tagen Ceftriaxon 1×2 g

täglich i.v. initiiert. Blutkulturen und ein Pleurapunktat blieben steril. Ein Immunoglobulinmangel und ein Komplementdefekt wurden ausgeschlossen. In der Verlaufsechokardiographie war der Perikarderguss vollständig regredient. Ceftriaxon wurde für 14 Tage verabreicht. In den Verlaufskontrollen war der Patient stets beschwerdefrei.

Abschließende Diagnose

— Primär eitrige Perikarditis mit *Neisseria meningitidis* der Serogruppe C mit Verdacht auf Infektrezidiv, differenzialdiagnostisch reaktiver Erguss

Diskussion

Purulente Perikarditis

Im Antibiotikazeitalter ist die purulente Perikarditis selten geworden. Insbesondere durch den raschen Einsatz von Antibiotika sieht man kaum mehr die Perikarditis im Rahmen einer Pneumonie mit *Streptococcus pneumoniae*. Heutzutage tritt die purulente Perikarditis häufiger nach chirurgischen Eingriffen, einem penetrierenden Trauma oder bei Immunsuppression auf.

► Eine mikrobiologische Diagnostik sollte vor Beginn der Antibiotikatherapie durchgeführt werden

Vorherrschende Erreger sind grampositive Bakterien. Anaerobier und gramnegative Stäbchen kommen vorwiegend bei einer Perikarditis im Rahmen einer hämatogenen Streuung von einem abdominalen oder dentogenen Infektfokus vor. In Endemiegebieten und bei Patienten mit AIDS ist eine durch *Mycobacterium tuberculosis* verursachte Perikarditis häufig. Eine mikro- oder makroskopisch purulente Perikarditis muss nicht infektiös bedingt sein. Diverse systemische Erkrankungen wie beispielsweise ein Lupus erythematoses oder Neoplasien können ein entzündliches Exsudat mit erhöhter Zellzahl aufweisen [8]. Im Gegensatz dazu ist die Perikardflüssigkeit beispielsweise bei Mykoplasmen oder Viren selten purulent [7].

Eine mikrobiologische Diagnostik in dieser Situation ist zwingend. Hierzu ge-

hören in erster Linie Blutkulturen. Wann immer möglich, sollte die Perikardiozentese oder Perikardiotomie vor dem Beginn der Antibiotikatherapie durchgeführt werden. Diese korrekte diagnostische Vorgehensweise wird in der Praxis leider allzu oft nicht durchgesetzt und führt zusammen mit dem raschen Einsatz von breit wirksamen Antibiotika zur erschwerten Diagnosestellung.

Meningokokkenperikarditis

Eine Perikarditis durch *N. meningitidis* ist selten. Typischerweise präsentiert sie sich mit Thoraxschmerzen (81%), Fieber (70%) und Dyspnoe (50%). Verschiedene pathogenetische Mechanismen liegen zu grunde. So wird die primäre Perikarditis von einer Perikarditis als lokale Manifestation eines disseminierten Infekts und einer reaktiven (autoimmunen) Perikarditis unterschieden [3]. Am häufigsten ist die Perikarditis Komplikation einer Meningokokkenmeningitis oder einer fulminanten Sepsis. Die Entzündung des Perikards ist Folge der direkten Pathogeninvasion im Rahmen der Bakterämie. Bei der primären, isolierten Perikarditis finden sich klinisch keine Hinweise für eine Meningitis oder Sepsis. Ursprung ist entweder eine Bakterämie oder ein Infekt des unteren Respirationstrakts im Sinne einer per continuitatem entstandenen Infektion.

Die meisten Fälle von primärer Meningokokkenperikarditis wurden mit Stämmen der Serogruppe C beschrieben. Ältere Personen sind häufiger betroffen als Kinder, und der hämodynamisch relevante Perikarderguss respektive die Herztamponade sind viel häufiger als beim disseminierten Infekt [6].

Bei der reaktiven Form entwickelt sich im späteren Verlauf einer Meningokokkeninfektion und nach einer durchaus adäquaten antibiotischen Behandlung ein progradienter Perikarderguss, welcher meist serös und steril ist, ähnlich einer postviren Perikarditis. Häufig finden sich gleichzeitig auch andere aseptische Entzündungsherde wie eine Pleuritis oder Arthritis. Zirkulierende Immunkomplexe werden als Ursache vermutet [3].

Warum es bei unserem Patienten nach 3 Monaten zu einer neuerlichen Episode

Internist 2010 · 52:889–893
DOI 10.1007/s00108-010-2742-y
© Springer-Verlag 2010

D. Vuichard · M.J. Zellweger · M. Altwegg · R. Frei · M. Weisser

44-jähriger Patient mit kulturnegativer, purulenter Perikarditis

Zusammenfassung

Wir berichten über einen Patienten mit purulenter Perikarditis und drohender Perikardtamponade, verursacht durch *Neisseria meningitidis*. Bei negativen Kulturen aus Blut und Perikardpunktat, wahrscheinlich bedingt durch die Vorbehandlung mit Antibiotika, konnten wir mittels Breitspektrumpolymerasekettenreaktion aus dem Perikardpunktat und einem Latexagglutinationstest aus Pleurapunktat Meningokokken der Serogruppe C nachweisen. Eine Meningokokkenperikarditis ohne Meningitis ist selten. Diagnostische Methoden auf nicht-kultureller Basis spielen bei Patienten, die bereits mit Antibiotika vorbehandelt sind, eine wichtige Rolle.

Schlüsselwörter

Perikarditis, eitrig · Meningokokken · *Neisseria meningitidis* · Polymerasekettenreaktion · Antibiotikatherapie

Culture-negative, purulent pericarditis

Abstract

We report about a patient with purulent pericarditis due to *Neisseria meningitidis* pre-treated with antibiotics. Clinical signs were suggestive of pericardial tamponade. Cultures from blood and pericardial aspirate remained negative. Broad-range polymerase chain reaction from pericardial fluid detected *Neisseria* sp.. Latex agglutination assay from pleural fluid showed positive reaction with meningococcal antigen serogroup C. Meningococcal pericarditis without meningitis is a rare manifestation. Non-culture based diagnostic methods in patients with such severe infections and negative cultures play an important role.

Keywords

Pericarditis, purulent · Meningococci · *Neisseria meningitidis* · Polymerase chain reaction · Antibiotic therapy

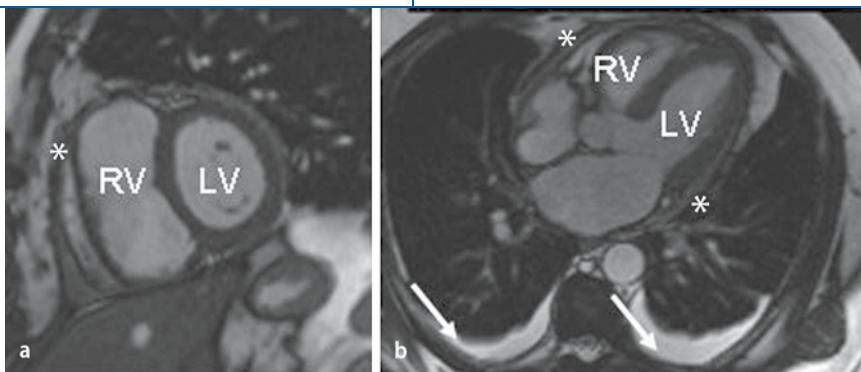


Abb. 3 ▲ Magnetresonanztomographie des Herzens: **a** Kurze Achse des Herzens, **b** 5-Kammerblick. RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel, * verdickte Perikardabschnitte Pfeile: Pleuraerguss beidseits

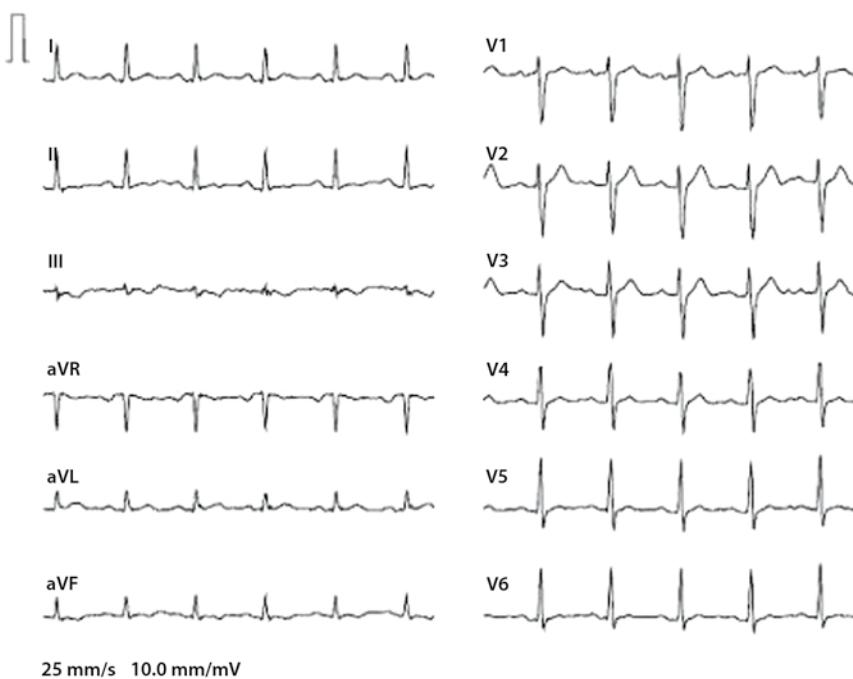


Abb. 4 ▲ PQ-Senkung gut sichtbar in Ableitung I

einer Serositis von Perikard und Pleura kam, bleibt letztendlich unklar. Eine Erregerdiagnose gelang nicht. Ob es sich tatsächlich um eine infektiöse Genese handelte, bleibt offen. Bei einem Komplementdefekt werden rezidivierende Infektionen mit Neisserien und ein bis zu 6000-fach erhöhtes Risiko für eine systemische Meningokokkeninfektion beobachtet [2]. Die Komplementaktivierung bei unserem Patient war normal. Für eine vermutete reaktive Perikarditis im Sinne einer Autoimmunerkrankung – wie oben beschrieben – fanden sich klinisch und laborchemisch keine Hinweise, und das prompte Ansprechen auf eine Antibiotikatherapie spricht dagegen.

Diagnostik von Meningokokkeninfektionen

Die Diagnose einer Infektion mit *N. meningitidis* wird in der Regel anhand eines Direktpräparats oder von Kulturen aus diversen primär sterilen Materialien wie Blut, Liquor oder Gelenkflüssigkeit gestellt. Auf nicht-kultureller Basis existieren der Latexagglutinationstest gegen *N. meningitidis*-Antigene aus Serum oder Liquor und molekulargenetische Nachweismethoden. Von den 13 Serogruppen weist der Latexagglutinationstest nur die häufigsten Kapselpolysaccharidantigene nach (A, C, Y und W135). Die Sensitivität variiert stark in Abhängigkeit von der angewandten Methode und der Keimmenge im zu untersuchenden Material [4, 5].

Bei einer Meningitis oder Sepsis und fehlendem Kulturnachweis aufgrund vorangegangener Antibiotikatherapie ist die Anwendung einer spezifischen PCR zur Diagnostik von Meningokokken-DNA aus Liquor, Blut oder Hautläsionen nützlich [9]. In unserem Fall konnten wir bezüglich der Anamnese und der Klinik auf keinen spezifischen Erreger schließen. Mittels einer eubakteriellen oder „Breitspektrum“- (16S rRNA) PCR und nachfolgender Sequenzierung des Amplikons gelang uns der Nachweis von *Neisseria* sp. Diese anderweitig beschriebene Methode erfasst praktisch jegliche bakterielle DNA und erlaubt häufig eine genaue Identifizierung des Erregers [1]. Die Sensitivität einer eubakteriellen PCR ist allerdings weitaus geringer als jene der erregerspezifischen PCR (► Tab. 1). Ein nachträglich durchgeföhrter Latexagglutinationstest aus Material vom Pleurapunktat war schließlich reaktiv für Meningokokkenantigene der Serogruppe C und somit beweisend.

Das Follow-up eines solchen Patienten ist wichtig im Hinblick auf die mögliche Komplikation einer Perikarditis constrictiva. Neben der transthorakalen Echokardiographie kann eine magnetresonanztomographische Diagnostik hinzugezogen werden. Diese ist hinsichtlich der Aussage über Perikardverdickung, Myokardcharakterisierung und Abgrenzung des Perikards gegenüber umliegenden Strukturen der Echokardiographie überlegen. Diese Methode ist wegen der optimalen Funktionsaufnahmen und Myokardcharakterisierung sowie der fehlenden Strahlenbelastung einer computertomographischen Untersuchung vorzuziehen.

Fazit für die Praxis

Die primäre Meningokokkenperikarditis ist insgesamt selten. Ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss ist häufiger als beim disseminierten Infekt und bedarf einer raschen Intervention. Bei einer erschwerten Diagnosestellung durch eine antibiotische Vorbehandlung können nicht-kulturelle Nachweismethoden wie ein Antigentest oder PCR-Verfahren eine rasche Diagnose liefern und ausgedehnte weiterführende Untersuchungen vermeiden, welche in den meisten Fällen unergiebig sind.

Korrespondenzadresse

Dr. D. Vuichard

Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene,
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
Schweiz
vuichard@uhbs.ch

Dank. Wir danken Herrn Prof. Manuel Battegay für die kritische Durchsicht.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R et al (2003) Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. *Clin Infect Dis* 37:167–172
2. Densen P (1989) Interaction of complement with *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Microbiol Rev* 2 (Suppl):S11–S17
3. Finkelstein Y, Adler Y, Nussinovitch M et al (1997) A new classification for pericarditis associated with meningococcal infection. *Eur J Pediatr* 156:585–588
4. Finlay FO, Witherow H, Rudd PT (1995) Latex agglutination testing in bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 73:160–161
5. Gray SJ, Sobanski MA, Kaczmarski EB et al (1999) Ultrasound-enhanced latex immunoagglutination and PCR as complementary methods for non-culture-based confirmation of meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 37:1797–1801
6. Hardy DJ, Bartholomew WR, Amsterdam D (1986) Pathophysiology of primary meningococcal pericarditis associated with *Neisseria meningitidis* group C. A case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 4:259–265
7. Kenney RT, Li JS, Clyde WA Jr et al (1993) Mycoplasmal pericarditis: evidence of invasive disease. *Clin Infect Dis* 17 (Suppl 1):S58–62
8. Mandell BF (1987) Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 17:126–141
9. Taha MK (2000) Simultaneous approach for non-culture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 38:855–857

Hier steht eine Anzeige.