

Senckenbergisches Zentrum der Pathologie (Direktor: Prof. Dr. med. K. Hübner) (1)
Zentrum der Kinderheilkunde (Direktor: Prof. Dr. med. D. Hofmann) (2)
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main/FRG

Pneumocystis carinii-Pneumonie bei AIDS: Steigende Inzidenz atypischer Verlaufsformen mit häufiger extrapulmonaler Dissemination

A. Groll², H. G. Keul¹, M. Schneider¹, K. Hübner¹

Einleitung

Die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (PcP) ist eine der führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion: Sie trat in der Vergangenheit bei 60 bis 80% aller HIV-infizierten Patienten im Verlauf der Erkrankung auf (3).

Die exzessive Verbreitung der Pneumozystis-Pneumonie im Gefolge der AIDS-Epidemie hat zu einer beträchtlichen Erweiterung der Kenntnisse dieser opportunistischen Infektion und damit auch zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose der akuten Erkrankung geführt (13). Darüber hinaus wurden wirksame Methoden einer Primär- und Sekundärprophylaxe etabliert, wobei aufgrund der hohen Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen von Trimethoprim/Sulfamethoxazol bei diesem Patientenkollektiv in den letzten Jahren die inhalative Prophylaxe mit Pentamidin-Isotionat in den Vordergrund getreten ist (15, 17, 19, 23, 27, 36, 43).

Im Zuge dieser Entwicklung beobachteten wir neben einem absoluten Rückgang der Pneumozystis-Pneumonie bei verstorbenen und obduzierten Patienten mit AIDS ab 1989 erstmals atypische pulmonale Formen mit häufiger extrapulmonaler Dissemination, die in den Jahren zuvor nie gesehen wurde. Die mit nahezu 40% aller Pneumozystis-Infektionen hohe Inzidenz atypischer Formen in den letzten Jahren gaben Anlaß zu der vorliegenden retrospektiven morphologischen Analyse.

Methodik und Patienten

In einer retrospektiven Analyse wurden die autoptisch erhobenen Befunde der 254 zwischen 1982 bis einschließlich Oktober 1991 am Senckenbergischen Zentrum der Pathologie obduzierten Patienten mit HIV-Infektion im Stadium AIDS untersucht.

Das Durchschnittsalter der 248 erwachsenen Verstorbenen lag bei 45 Jahren (R: 22 - 71 Jahre), das der sechs verstorbenen Kinder und Jugendlichen bei fünf Jahren (R: zwei Wochen - 14 Jahre; fünf perinatal infizierte Kinder und ein hämophiler Jugendlicher). 240 der Verstorbenen waren männlichen Geschlechtes.

Die Obduktionen wurden vollständig und standardisiert durchgeführt. Die makroskopischen Befunde wurden einschließlich der Organgewichte sorgfältig protokolliert und

gegebenenfalls photographisch dokumentiert. Die lichtmikroskopische Untersuchung erfolgte standardisiert von Herz (vier Stellen), Lungen (vier Stellen beidseits), Lymphknoten (lungenhilär und paraaortal), Knochenmark (Wirbelkörper), Milz, Leber, Pankreas, Nieren, von allen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes, des Genitaltraktes und der endokrinen Drüsen einschließlich der Hypophyse. Bei makroskopisch auffälligen Befunden wurden die mikroskopischen Untersuchungen entsprechend erweitert.

Die in 10% Formalinlösung fixierten und nach Methoden der konventionellen Histologie in Paraffin eingebetteten Gewebsschnitte wurden routinemäßig mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Wenn erforderlich, wurden zusätzliche Färbungen (PAS, Grocott, Giemsa, Alcian-PAS-Blau, Ziehl-Neelsen, Rhodamin-Auramin, Goldner, Domagk, Eisen) angefertigt. Die Gewebsschnitte der Lungen und der lungenhilären Lymphknoten wurden routinemäßig mit PAS, Rhodamin-Auramin, bzw. nach Grocott, Ziehl-Neelsen und Domagk gefärbt.

Grundlage der Diagnose einer *Pneumocystis carinii*-Infektion war der mikroskopische Nachweis von Zystenformen des Erregers mit der Versilberung nach GROCOTT (20). Die Diagnose einer akuten Pneumozystis-Pneumonie wurde durch das Vorliegen des typischen, schaumigen, eosinophilen, von Zystenformen des Erregers durchsetzten intraalveolären Exsudates mit lymphoplasmohistiozytärer Reaktion des Interstitiums und fakultativ Zeichen eines akuten diffusen Alveolarschadens definiert. Bei zusätzlicher interstitieller und/oder intraalveolärer Bindegewebsproliferation wurde eine langständige oder chronische Pneumozystis-Pneumonie diagnostiziert. Alle davon abweichenden histologischen Formen wurden als atypische Formen bezeichnet.

Ergebnisse

Die erste Übersicht (Tab. 1) zeigt die Häufigkeit pulmonaler Komplikationen der 254 Verstorbenen zum Zeitpunkt der Autopsie, geordnet nach infektiösen, neoplastischen und anderen Entitäten: Hinter der Zytomegalovirus-induzierten Pneumonie und unspezifischen (bakteriellen) Bronchopneumonie rangiert die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie mit 26% Häufigkeit an dritter Stelle aller pulmonalen Komplikationen.

In über der Hälfte der Fälle (59%) waren zwei und mehr der aufgeführten schwerwiegenden pathologischen Befunde kombiniert an den Lungen nachweisbar, nur 20 der Verstorbenen (8%) wiesen zum Todeszeitpunkt keinerlei pulmonale Pathologie auf.

Die Pneumozystis-Pneumonie war in 23 aller 67 beobachteten Fälle (34%) als alleinige pulmonale Komplikation zu registrieren, in 33 Fällen (51%) mit einem, in 10 Fällen (15%) mit zwei weiteren schwerwiegenden pulmonalen Befunden; am häufigsten war das gleichzeitige Vorliegen einer CMV-Pneumonie ($n = 22/67$, 33%) und einer unspezifischen Bronchopneumonie ($n = 14/67$, 21%), gefolgt von Kaposi-Sarkomen ($n = 7/67$, 10%) und invasiven Aspergillusinfektionen ($n = 5/67$, 7%), unabhängig davon, ob es sich um eine akute, eine chronische oder eine atypische Pneumozystis-Pneumonie handelte und unabhängig über den beobachteten Untersuchungszeitraum.

Im Vergleich Verstorbener mit Pneumozystis-Pneumonie mit solchen ohne Pneumozystis-Pneumonie fanden sich hinsichtlich anderer schwerwiegender pulmonaler Befunde keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der CMV-Pneumonie (33 vs. 37%), der invasiven Aspergillusinfektion (7 vs. 9%), der Candida-Pneumonie (3 vs. 2%), atypischer Mykobakteriosen (1,5 vs. 1%) und einer expliziten Lungenfibrose (12 vs. 11%). Bei Verstorbenen mit Pneumozystis-Pneumonie fanden sich jedoch deutlich weniger unspezifische Bronchopneumonien (21 vs. 33%), unspezifisch-atypische Pneumonien (4,5 vs. 29%), floride Tuberkulosen (nihil vs. 5%) sowie auch weniger pulmonale Kaposi-Sarkome (10 vs. 31%) und pulmonaler Lymphombefall (nihil vs. 5%).

TABELLE 1

Häufigkeit pulmonaler Komplikationen bei den 254 im Vollbild AIDS verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt der Autopsie, 1982 - 1991 (bis einschließlich Oktober)

PULMONALER BEFUND	ABSOLUTE HÄUFIGKEIT (N)	RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)
INFEKTIONEN:		
Zytomegalovirus-Pneumonie	91	35,8
Unspez. Bronchopneumonie	76	29,9
Pneumozystis-Pneumonie	67	26,4
Unspez. atyp. Pneumonien	58	22,8
Nekrot. Aspergillus-Pneumonie	22	8,7
Floride Tuberkulose	9	3,5
Nekrot. Candida-Pneumonie	6	2,4
Atyp. Mykobakteriose	3	1,2
Herpesvirus-Pneumonie	2	0,8
Floride Toxoplasmose	2	0,8
Floride Kryptokokkose	1	0,4
Nokardiose-Pneumonie	1	0,4
NEOPLASIEN:		
Diss. Kaposi-Sarkom	65	25,6
Diss. Lymphome	10	3,9
Adenokarzinom	1	0,4
VARIA:		
Lungenfibrose	28	11,0
Lungeninfarkte	18	7,0
Unspez. Granulome	9	3,5
Fremdkörper-Granulome	3	1,2
Hamartome	2	0,8

Etwa zeitgleich mit der Einführung der inhalativen Pentamidin-Prophylaxe ab 1988 (43) ist eine deutliche Rückläufigkeit der Pneumozystis-Pneumonie im Obduktionsgut zu registrieren (Tab. 2): Ihre Prävalenz sank von 31 bzw. 35% in den Jahren 1982 - 1985 bzw. 1986 - 1988 auf unter 20% seit 1989.

Die Prävalenz der CMV-Pneumonie, die der unspezifischen atypischen Pneumonien und die des disseminierten pulmonalen Kaposi-Sarkomes ist unter Berücksichtigung niedriger Fallzahlen in den ersten Jahren weitgehend konstant geblieben, unspezifi-

TABELLE 2

Häufigkeit pulmonaler Komplikationen bei den 254 im Vollbild AIDS verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt der Obduktion im Verlauf des Untersuchungszeitraumes

PULMONALER BEFUND	1982-1985	1986-1988	1989-1991*
INFEKTIONEN:			
Pneumozystis-Pneumoni	31%	35%	19%
Zytomegalovirus-Pneumonie	50%	32%	35%
Unspez. Bronchopneumonie	31%	45%	18%
Unspez. atyp. Pneumonien	15%	21%	26%
Nekrot. Aspergillus-Pneumonie	4%	7%	15%
Nekrot. Candida-Pneumonie	—	3%	2%
Floride Tuberkulose	—	3%	5%
Atyp. Mykobakteriose	—	3%	—
NEOPLASIEN:			
Diss. Kaposi-Sarkom	23%	24%	27%
Diss. Lymphome	4%	2%	5%
	(n = 26)	(n = 99)	(n = 129)
*) einschließlich 10/91			

sche Bronchopneumonien sind rückläufig. Ein deutlicher Zuwachs findet sich in Frankfurt bei invasiven pulmonalen Aspergillosen und weniger deutlich auch bei der pulmonalen Tuberkulose.

Gleichzeitig mit der Rückläufigkeit der Pneumozystis-Pneumonie beobachteten wir jedoch neben einer leichten Abnahme der akuten PcP erstmalig morphologisch atypische Formen der PcP in erheblicher Häufigkeit, in über der Hälfte der Fälle einhergehend mit einer zuvor nie beobachteten extrapulmonalen Dissemination (Tab. 3 und 4).

Charakteristika der atypischen Formen waren zum einen die überwiegend subpleurale und auf die Oberlappen beschränkte Lokalisation (n = 5/9), zum anderen die nekrotisierend-destruierende Morphe der Infektion, wobei andere infektiöse Ätiologien in den betreffenden Abschnitten durch die durchgeführten Spezialfärbungen ausgeschlossen werden konnten.

In den meisten Fällen (n = 7/9) fand sich eine PcP mit typischem Exsudat, jedoch Zerstörung der Alveolarsepten unter Ausbildung weitgehend areaktiver, zum Teil kavernenartiger Nekrosen, teilweise begrenzt von einem dünnen Narbengewebe mit herdförmigen Verkalkungen. In zwei dieser sieben Fälle hatte der chronisch-destruierende Prozess zur Ausbildung einer bereits makroskopisch erkennbaren Wabenlunge der betroffenen Abschnitte geführt (Abb. 1 - 3).

In drei Fällen fanden sich herdförmig kleine Granulome mit Verkalkungen und Nachweis von Zystenformen des Erregers, einmal isoliert, einmal kombiniert mit kleinen subpleuralen Zysten und einmal kombiniert mit den beschriebenen kavernenartigen Nekrosen.

TABELLE 3

Häufigkeit verschiedener Formen der Pneumocystis carinii-Pneumonie im Verlauf des Untersuchungszeitraumes

	1982-1985	1986-1988	1989-1991*
„AKUTE“ PCP	2/8 (25%)	8/35 (23%)	4/24 (17%)
„CHRONISCHE“ PCP	6/8 (75%)	27/35 (77%)	11/24 (46%)
ATYPISCHE PCP	—	—	9/24 (37%)

*) einschließlich 10/91

TABELLE 4

Morphologie der seit 1989 beobachteten atypischen Form der Pneumocystis carinii-Pneumonie mit Zuordnung der extrapulmonalen Dissemination

S-NR.	PULMONALE MORPHOLOGIE	EXTRAPULMONALE DISSEMINATION
557/89	Herdförmige, z. T. kavernöse Parenchymnekrosen (disseminiert); CMV-Pneumonie	Zervikale und paraaortale LK, Milz, Leber, Niere, Uterus, Trachea, Myokard, Schilddrüse, Speicheldrüse, Hypophyse, Choroidea
646/89	Herdförmige, z. T. kavernöse Parenchymnekrosen, herdförmige Verkalkungen (beide Oberlappen); Bronchopneumonie	Paraaortale und paratracheale LK
600/90	Kleine subpleurale Zysten, herdförmige Granulome mit Verkalkungen (li Oberlappen)	Milz
677/90	Herdförmige Granulome mit Verkalkungen (disseminiert)	Keine
101/91	Herdförmige, z. T. kavernöse Parenchymnekrosen, bullöse zystische Destruktion (beide Oberlappen); CMV-Pneumonie, Kaposi-Sarkom	Keine
180/91	Herdförmige, z. T. kavernöse Parenchymnekrosen, herdförmige Verkalkungen (desseminiert); Invasive Aspergillus- und Candidapneumonie	Paratracheale LK
201/91	Herdförmige, z. T. kavernöse Parenchymnekrosen, bullöse zystische Destruktion (beide Ober- und beide apikale Unterlappen); CMV-Pneumonie	Keine
271/91	Herdförmige, z. T. kavernöse Parenchymnekrosen, (beide Oberlappen)	Keine
464/91	Herdförmige, z. T. kavernöse Parenchymnekrosen, herdförmige Granulome mit Verkalkungen (disseminiert)	Paratracheale LK, Milz, Leber

In fünf der acht Fälle einer destruierenden PcP lag bei der Autopsie eine klinisch nicht bekannte extrapulmonale Dissemination vor, wie sie bei den typischen Verläufen nie beobachtet worden war. Am häufigsten waren die regionalen Lymphknoten (n = 4/5), die Milz (n = 3/5) und die Leber (n = 2/5) betroffen, eine Dissemination in nahezu alle Organe fand sich in einem Fall (Tab. 4).

Histologisch zeigten die extrapulmonalen Herde das typische Exsudat mit Nekrosen und Verkalkungen und zum Teil granulomartiger Begrenzung.

Diskussion

Die für die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (PCP) bei AIDS typischen radiologischen Veränderungen bestehen zunächst in diffusen, bilateralen und perihilären interstitiellen Infiltraten, die anfänglich die Peripherie noch aussparen; im weiteren Verlauf können die Infiltrationen konfluieren und letztendlich zum Bild der sogenannten „weißen Lunge“ fortschreiten (7).

Morphologisch zeigt sich als typisches makroskopisches Korrelat an der Formalinfixierten Lunge eine diffuse, homogene grau-weiße Verfestigung und gelegentlich ein diffuses interstitielles Emphysem (42). Mikroskopisch findet sich bei AIDS und auch bei der adulten Form das bekannte schaumige, eosinophile und schwach PAS-positive Exsudat in Alveolen und fakultativ Bronchiolen und Bronchien ohne nennenswerte intraluminal entzündliche Reaktion. Die Alveolardeckzellen sind abgeflacht oder kubisch transformiert, fakultativ finden sich eine Alveolarzelldesquamation sowie hyaline Membranen als Ausdruck eines diffusen Alveolarschadens im exsudativen Stadium, wobei neben dem Erreger selbst die Sauerstofftoxizität bei notwendiger Sauerstofftherapie und/oder mechanischer Beatmung ursächlich zu berücksichtigen ist.

Die Alveolargefäße sind hyperämisch, die Alveolarsepten ödematös verbreitert und — im Gegensatz zur infantilen Form — schütter lymphoplasmohistiozytär infiltriert. Die Erkrankung kann innerhalb kurzer Zeit trotz erfolgreicher antiparasitärer Chemotherapie zur Verlegung der respiratorischen Oberfläche durch das Exsudat und damit zum Erstickten führen („akute“ oder „overwhelming“ PcP). Bei behandelten Erkrankten kann das Fortschreiten des diffusen Alveolarschadens in das proliferierende Stadium trotz Reduktion der Erreger zu einer fibrosierenden Alveolitis und/oder einer interstitiellen Fibrose führen („chronische“ oder „longstanding“ PcP), wobei auch granulomatöse Gewebsreaktionen mit Riesenzellen vom ungeordneten Typ durch Kapselantigene des Erregers und verkalkendes Exsudat beobachtet werden können. Bei beiden Formen sind mit der modifizierten Gomori-Versilberung nach Grocott Zystenformen des Erregers ausschließlich in den luftführenden Strukturen nachweisbar, wobei immunhistochemische Techniken zur Abgrenzung von Pilzen hinzugezogen werden können (10, 16, 20, 37, 38, 42). Andere, konkomitierende pulmonale Infektionen, besonders durch CMV, werden aufgrund der immer zugrundeliegenden schweren Immundefekte regelmäßig nachgewiesen (10, 38).

Bis einschließlich 1988 registrierten wir bei im Vollbild AIDS verstorbenen und obduzierten Patienten ausschließlich morphologisch typische Formen der PcP in über die Jahre gleichbleibender Häufigkeit; extrapulmonale Manifestationen einer Pneumozystis-Infektion wurden dabei nicht beobachtet.

Ab 1989, nach der Einführung der inhalativen Pentamidin-Prophylaxe am Frankfurter Universitätsklinikum (43), konnte zum einen eine deutliche Rückläufigkeit der PcP bei obduzierten AIDS-Patienten festgestellt werden, zum anderen traten jedoch erstmals atypische pulmonale Formen mit häufiger extrapulmonaler Dissemination auf, wobei deren Anteil zur Zeit bei fast 40% aller postmortal diagnostizierten Pneumozystis-Infektionen liegt.

Morphologisch waren — abweichend vom typischen Bild der PcP bei AIDS und Immundefizienten — bei fehlendem Nachweis anderer Ätiologien ausgeprägte Destruktionen des Lungenparenchyms vorwiegend im Bereich der Oberlappen nachzuweisen mit dem Resultat weitgehend areaktiver Nekrosen und kavernenartiger Einschmelzungen, in späteren Stadien als dünnwandiger zystisch-bullöser Umbau imponierend. Mit der Destruktion der Alveolarsepten einhergehend fand sich in über der Hälfte der Fälle eine extrapulmonale Dissemination.

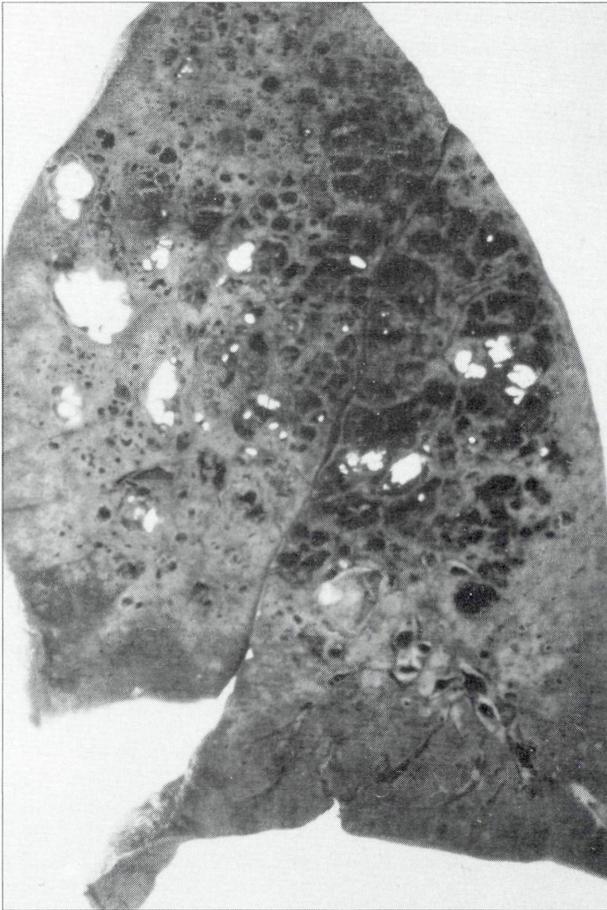


Abb. 1:

Bullös-zystische Parenchymdestruktion bei atypischer, chronisch-destruierender Pneumozystis-Pneumonie

Radiologisch atypische Formen der PcP mit lokalisiertem, lobärem oder unilateralem Befall, mit isoliertem Befall der Oberfelder und/oder der Oberlappen, mit disseminierten und lokalisierten herdförmigen Befunden wie auch Mikrokalzifizierungen und eine begleitende Hilusreaktion sind bei Patienten mit AIDS und anderweitiger Immundefizienz bekannt (2, 6, 16, 21, 26, 34, 37, 42, 46) und relativieren die spezifische Aussage bildgebender Verfahren (16, 47).

Obschon bei den gelegentlich beobachteten granulomatösen Gewebsreaktionen zentrale Nekrosen beschrieben (2, 6, 21, 37) und diese auch Bestandteil extrapulmonaler Läsionen sind (5), stand für lange Jahre fest, daß *Pneumocystis carinii* keine Nekrosen oder Einschmelzungen des Lungenparenchyms bewirkt (37).

Kavernenartige Einschmelzungen und ein bullös-zystischer Umbau des Lungenparenchyms, oft verbunden mit Spontanpneumothoraces (1, 18, 39, 40), werden in den letzten Jahren bei der AIDS-assoziierten PcP jedoch zunehmend beobachtet und von manchen Autoren in ihrer Pathogenese mit der inhalativen Pentamidin-Prophylaxe in

Abb. 2:

Bullös-zystische Parenchymdestruktion bei atypischer, chronisch-destruierender Pneumozystis-Pneumonie

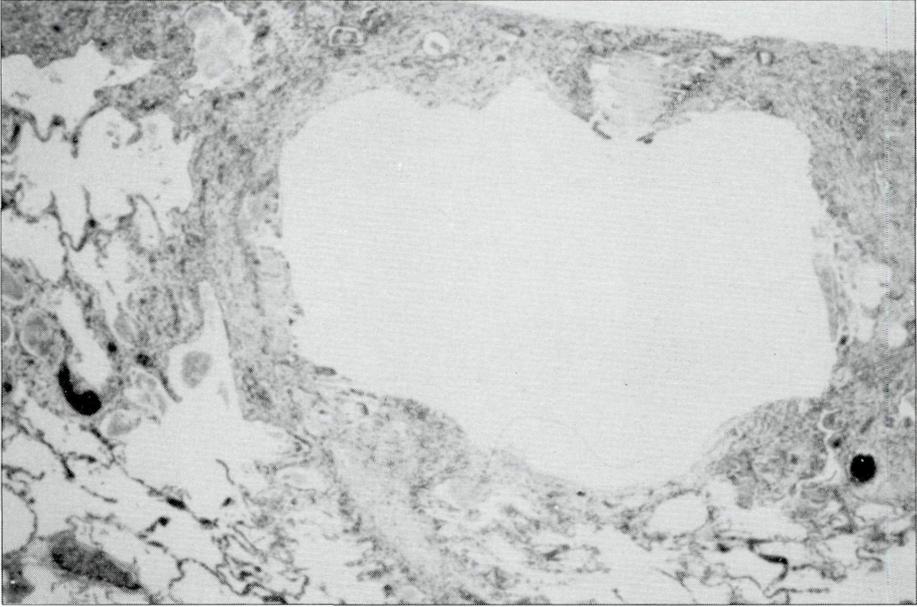


Abb. 2 a: Übersicht, Hämatoxylin-Eosin, $\times 100$

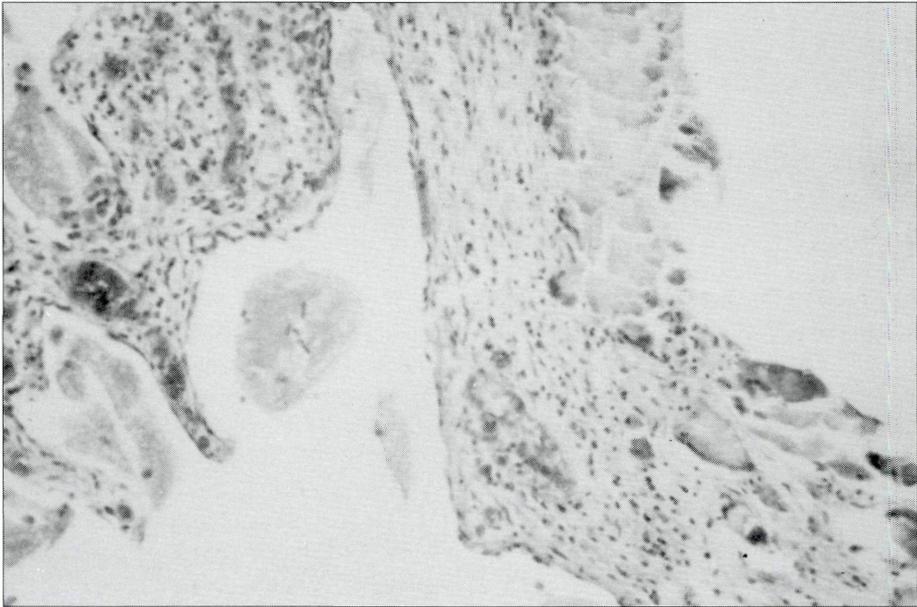


Abb. 2 b: Detail, Hämatoxylin-Eosin, $\times 400$

Dünnwandige Zyste mit narbenartiger Begrenzung, herdförmigen Verkalkungen, lymphoplasmohistiocytärem Infiltrat und typischem Exsudat in der Nachbarschaft.

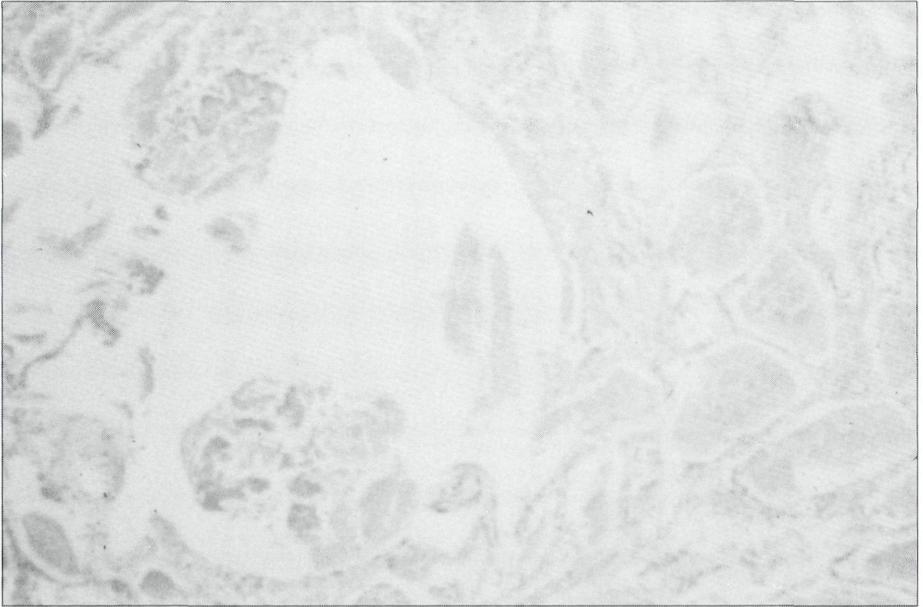


Abb. 3:

Areaktive, kavernenartige Parenchymnekrose mit Zerstörung der Alveolarsepten und typischer Morphologie in der Nachbarschaft (Hämatoxylin-Eosin, $\times 300$)

Zusammenhang gebracht (11, 24, 39, 40), obwohl sie auch bei Patienten mit AIDS und anderen Gründen der Immundefizienz ohne vorangegangene inhalative Pentamidin-Prophylaxe beschrieben sind (12, 14, 18, 28).

Indikationen für eine spezifische PcP-Prophylaxe bei HIV-infizierten Erwachsenen sind eine Zahl von ≤ 200 CD4-Rezeptoren-positiver Lymphozyten und unabhängig davon das Eintreten in das Vollbild AIDS (Primärprophylaxe) sowie — aufgrund der hohen Rezidivrate von über 50% (22) — eine abgelaufene PcP in der Vorgeschichte (Sekundärprophylaxe) (32).

Die Wirksamkeit von Trimethoprim/Sulfamethoxazol in der Primär- und Sekundärprophylaxe bei HIV-Infektion ist gesichert, limitierend ist jedoch das gerade bei diesem Patientenkollektiv hohe Ausmaß unerwünschter Nebenwirkungen (15, 36). Alternativ haben sich in den letzten Jahren aufgrund fehlender systemischer Nebenwirkungen und hoher, lokal erreichbarer Substanzkonzentrationen inhalative Modalitäten mit Pentamidin-lsethionat durchgesetzt, wobei trotz nicht seltener Prophylaxedurchbrüche ihre Effektivität in der Primär- und Sekundärprophylaxe der PcP bei AIDS als gesichert gilt (17, 19, 27, 43).

In der Zwischenzeit ist jedoch bekannt, daß sich das radiologische Erscheinungsbild der PcP unter inhalativer Pentamidin-Prophylaxe ändern kann: So findet sich häufiger ein isolierter oder überwiegender Befall der Lungenoberlappen (4, 11), unabhängig davon, ob eine Primär- oder Sekundärprophylaxe durchgeführt wurde (4); zur gehäuften Inzidenz apikaler Zysten und von Spontanpneumothoraces finden sich widersprüchliche Ergebnisse kontrollierter Studien (4, 24).

Bei allen der hier analysierten Patienten mit atypisch-destruierender PcP war zu Lebzeiten eine Pentamidin-Prophylaxe erfolgt, überwiegend, wenn auch nicht in allen Fällen, bestand ein isolierter Befall der Oberlappen.

Spekulativ könnte zum einen — bedingt durch eine periphere Ausdünnung des inhalierten Aerosoles oder eine interindividuell unterschiedliche intrapulmonale Substanzclearance — die kritische intraalveoläre Pentamidin-Konzentration in einzelnen Fällen mit dem Resultat einer schwelenden, atypisch verlaufenden Auseinandersetzung unterschritten werden (13). Hierbei sind die Compliance des Patienten, Inhalationstechnik, akute Atemwegsobstruktionen und die häufigen anderen pulmonalen Erkrankungen mit postobstruktiven Phänomenen in die Überlegungen mit einzubeziehen (9, 40).

Zum anderen, zurückgehend auf die alle infektiösen Erkrankungen bestimmende Beziehung zwischen Erreger und Wirt, ist der konstant extreme, progrediente und irreversible Immundefekt bei verlängerten Überlebenszeiten der Patienten zu berücksichtigen (35), abgesehen von der exzessiven Zunahme der Erkrankung mit häufigerer Penetranz atypischer Verläufe (37).

Die pulmonale Pneumozystose wird als Reaktivierung einer latenten Infektion verstanden, deren Ausgang von der sie begrenzenden Immunität bestimmt wird (10, 22, 47); die Erstauseinandersetzung erfolgt offensichtlich frühzeitig, da mehr als 75% aller Vierjährigen Antikörper gegen den Erreger besitzen (33). Bei AIDS ist nach klinisch erfolgreicher Ausbehandlung einer PcP eine Persistenz des Erregers bei einem hohen Anteil bronchoskopisch verfolgter Patienten über Monate zu dokumentieren (8, 29, 41); auch computertomographische Nachuntersuchungen weisen auf eine unvollständige Ausheilung trotz klinischen Erfolges hin (30). Darüber hinaus wurden in Mikrokalzifizierungen eingeschlossene Erregerzysten mikroskopisch nachgewiesen (34).

Der Mechanismus des die Alveolarsepten zerstörenden Prozesses ist letztlich ungeklärt. Bei den vorgestellten Fällen war immer der Erreger, das typische Exsudat und das begleitende schütterere lymphoplasmohistiozytäre Infiltrat nachweisbar ohne Vorliegen einer anderen erklärenden infektiösen oder neoplastischen Ätiologie, wie es auch von anderer Seite berichtet wurde (12, 14). Ursächlich ist ein chronischer Alveolarschaden durch Einwirken des Erregers selbst bei völligem Zusammenbruch der zellulären und humoralen Immunität oder die Wirkung lytischer Enzyme akkumulierter Makrophagen mit dem Ergebnis der Zerstörung der alveo-kapillären Membran zu diskutieren (12, 14, 24, 37, 40). Hinzu kommen atemmechanische Aspekte wie die Überblähung der Lungen durch erhöhte Atemanstrengungen bei Hypoxie und ein durch entzündlich wandveränderte Bronchiolen bedingtes air-trapping (12). Auch vaskuläre Ursachen durch Gefäßinvasion des Erregers, Okklusion und Infarzierung (14, 28) sowie ischämische Nekrosen der Alveolarwand bei lokaler Hypoxie (14) sind in Einzelfällen vorstellbar.

Auffällig ist die häufige systemische, zuvor nie beobachtete Dissemination bei den hier vorgestellten Fällen einer atypisch-destruierenden PcP.

In einer kürzlich erschienen Übersicht (35) wurden 16 Fälle einer extrapulmonalen Pneumozystose zwischen 1954 und 1985 bei Patienten mit infantiler und adulter Form der Infektion recherchiert; dagegen fanden sich ab 1982 34 Fälle bei HIV-Infektion, davon 33 ab 1988. Klinisch manifest waren etwa zwei Drittel der extrapulmonalen Infektionen, Hauptmanifestationsorte waren Lymphknoten, Milz, Leber, Knochenmark. Etwa die Hälfte der Patienten hatten zu Lebzeiten eine inhalative Pentamidin-Prophylaxe durchgeführt.

Die Inzidenz der extrapulmonalen Pneumozystose wird auf $< 1\%$ aller Pneumozystis-Infektionen geschätzt (35). Eine gleichzeitige Pneumozystis-Pneumonie ist nicht obligat, doch hatten nach anderen Zusammenstellungen die Überzahl der Patienten mit ausschließlich extrapulmonaler Infektion eine PcP in der Vorgeschichte (5), sodaß eine akute oder reaktivierte, von der Lunge ausgehende hämatogene und/oder lymphogene Dissemination wahrscheinlich ist (5, 10, 35, 44), zumal der Erreger häufig in

Blut- und Lymphgefäßen nachgewiesen, arterielle Erregerembolien beschrieben und eine transplazentare Übertragung berichtet wurde (5, 10, 16, 31, 35). Jedoch sind auch extrapulmonale Primärinfektionen dokumentiert (5).

Histologisch zeigen sich eosinophile Nekrosen mit dem bekannten Exsudat und Nachweis von Zystenformen des Erregers (5, 16), daneben sind kleine Verkalkungen und granulomatöse Gewebsreaktionen beschrieben (34).

Bei allen disseminierten Pneumozystosen der vorgestellten Untersuchung war zum einen eine inhalative Pentamidin-Prophylaxe zu Lebzeiten durchgeführt worden, zum anderen lag eine atypisch-destruierende PcP mit Zerstörung der Alveolarsepten und damit möglicher Invasion des Erregers in Blut- und Lymphgefäße vor; bei gleichzeitig — durch die inhalative Prophylaxe bedingt — fehlenden systemischen Substanzspiegeln und völligem Zusammenbruch der Immunität bei längerem Überleben der Grunderkrankung ist der pathogenetische Zusammenhang der Dissemination schlüssig zu führen (5, 35).

Resümee

Atypisch-destruierende Formen der PcP und extrapulmonale Manifestationen der Infektion bei AIDS sind zunehmend und werden bei fehlenden kausalen Behandlungsmöglichkeiten des Immundefektes weiter an Bedeutung gewinnen. Die klinische und radiologische Diagnostik pulmonaler und auch extrapulmonaler Läsionen bei HIV-Infektion wird dadurch weiter kompliziert. Zusätzlich ist die Sensivität nicht-invasiver Methoden des Erregernachweises hierdurch in Frage gestellt (24), sodaß der Einsatz invasiver biotischer Verfahren mit histologischem Erregernachweis als diagnostische Standardmethode wieder zunehmend bedacht werden muß (25, 29, 45, 47). So konnte bei zwei in den letzten Monaten intravital aufgetretenen Fällen mit bullös-zystischer Destruktion der Oberlappen die Diagnose nur durch eine transthorakale Biopsie gesichert werden.

Zusammenfassung

In einer retrospektiven Analyse untersuchten wir die pulmonalen Befunde von allen verstorbenen und an unserem Institut in standardisierter Weise obduzierten Patienten mit AIDS seit dem Ausbruch der Epidemie. Bei 67 von 254 Fällen (26%) fand sich zum Zeitpunkt der Autopsie eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (PcP). Ein oder mehrere andere gleichzeitig vorliegende pathologische pulmonale Befunde waren in 66% der 67 Fälle nachweisbar, am häufigsten eine CMV-Pneumonie (33%) und eine unspezifische Bronchopneumonie (21%). Nach Einführung der inhalativen Pentamidin-Prophylaxe im Jahre 1988 konnte eine deutliche Abnahme der Häufigkeit der PcP im Obduktionsgut festgestellt werden (31 bzw. 35% in den Jahren 1982 - 1985 bzw. 1986 - 1988 vs. 20% seit 1989). Gleichzeitig wurden jedoch erstmals atypische Verlaufsformen der PcP beobachtet mit Parenchymnekrosen, Einschmelzungen und zystischer Lungendestruktion, überwiegend lokalisiert in den Oberlappen und in mehr als der Hälfte der Fälle mit einer extrapulmonalen Manifestation einhergehend. Die Inzidenz solcher atypischen Verlaufsformen hat dabei in den letzten drei Jahren fast 40% aller Pneumozystis-Infektionen im Obduktionsgut erreicht.

Schlüsselwörter

Pneumocystis carinii,-Pneumonie, extrapulmonale Dissemination, Kavernen, Zysten, Pentamidin, Pathologie.

Summary

AIDS-associated *Pneumocystis carinii*-pneumonitis: Increasing incidence of atypical presentation with frequent extrapulmonary dissemination

In a retrospective analysis we reviewed the pulmonary findings of all patients with AIDS deceased and autopsied in a standardized manner at our institution since the beginning of the epidemic. *Pneumocystis carinii*-pneumonitis (Pcp) was present at autopsy in 67 of altogether 254 cases (26%). One or more concomitant pathologic pulmonary findings were found in 66% of the 67 cases with CMV pneumonitis and unspecific bronchopneumonitis in the first position (33 and 21%). Concurrently after the introduction of inhaled pentamidine as prophylactic agent in 1988 a marked decrease of Pcp at autopsy was observed (from 31 and 35% during 1982 - 1985 and 1986 - 1988 to less than 20% up until now). However, since then, atypical presentations most commonly located in the upper lobes were found for the first time, associated with extrapulmonary lesions in more than half of the cases. The incidence of atypical *Pneumocystis* infection at autopsy has reached nearly 40% of all cases seen in the last three years.

Key words

Pneumocystis carinii pneumonitis, extrapulmonary dissemination, cavities, cysts, pentamidine, pathology.

Literatur

1. BEERS, M. F., SOHN, M., SWARTZ, M. (1990):
Recurrent pneumothorax in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. A clinicopathologic report of three cases and review of the literature.
Chest 98, 266-270.
2. BLEIWEISS, I. J., JAGIRDAR, J. S., KLEIN, M. J., SIEGEL, J. L., KRELLLENSTEIN, D. J., GRIBETZ, A. R., STRAUCHEN, J. A. (1988):
Granulomatous *Pneumocystis carinii* pneumonia in three patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
Chest 94, 580-583.
3. CDC (1984):
Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) United States.
MMWR 33, 337.
4. CHAFFEY, M. H., KLEIN, J. S., GAMSU, G., BLANC, P., GOLDEN, J. A. (1990):
Radiographic distribution of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS treated with prophylactic inhaled pentamidine.
Radiology 175, 715-719.
5. COHEN, O. J., STOECKLE, M. Y. (1991):
Extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infections in the acquired immunodeficiency syndrome.
Arch. Intern. Med. 151, 1205-1214.
6. CUPPLES, J. B., BLACKIE, S. B., ROAD, J. D. (1989):
Granulomatous *Pneumocystis carinii* pneumonia mimicking tuberculosis.
Arch. Pathol. Lab. Med. 113, 1281-1284.
7. DeLORENZO, L. J., HUANG, C. T., MAGUIRE, G. P., STONE, D. J. (1987):
Roentgenographic patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS.
Chest 91, 323-327.
8. DeLORENZO, L. J., MAGUIRE, G. P., WOMSER, G. P., DAVIDIAN, M. M., STONE, D. J. (1985):
Persistence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Evaluation of therapy by follow-up transbronchial lung biopsy.
Chest 88, 79-83.
9. DEMBINSKI, A. S., SMITH, D. M., GOLDSMITH, J. C., WOODS, G. L. (1991):
Widespread dissemination of *Pneumocystis carinii* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome receiving longterm treatment with aerosolized pentamidine.
Am. J. Clin. Pathol. 95, 96-100.

10. DUTZ, W. (1989):
Pneumocystis carinii infection and interstitial plasma cell pneumonia: What does history teach?
Semin. Diagn. Pathol. 6, 195-202.
11. EDELSTEIN, H., McCABE, R. E. (1990):
Atypical presentations of Pneumocystis carinii pneumonia in patients receiving inhaled pentamidine prophylaxis.
Chest 98, 1366-1369.
12. ENG, R. H., BISHBURG, E., SMITH, S. M. (1987):
Evidence for destruction of lung tissues during Pneumocystis carinii infection.
Arch. Intern. Med. 147, 746-749.
13. EWIG, S., NIESE, D. (1991):
Atypische Formen der AIDS-assoziierten Pneumocystis carinii-Infektion.
Dtsch. Med. Wschr. 116, 346-351.
14. FEUERSTEIN, I. M., ARCHER, A., PLUDA, J. M., FRANCIS, P. S., FALLOON, J., MASUR, H. et al. (1990):
Thin-walled cavities, cysts and pneumothorax in Pneumocystis carinii pneumonia: Further observations with histopathologic correlation.
Radiology 174, 697-702.
15. FISCHL, M. A., DICKINSON, G. M., LaVOIE, L. (1988):
Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS.
Jama 259, 1185-1189.
16. GAL, A. A., KOSS, M. N., STRIGLE, S. ANGRITT, P. (1989):
Pneumocystis carinii infection in the acquired immunodeficiency syndrome.
Semin. Diagn. Pathol. 6, 287-299.
17. GIRARD, P. M., LANDMAN, C., GAUDEBOUT, C., LEPETRE, A., LOTTIN, P., MICHON, C. et al. (1989):
Prevention of Pneumocystis carinii pneumonia relapse by pentamidine aerosol in zidovudine-treated AIDS-patients.
Lancet 1348-1352.
18. GOODMAN, P. C., DALEY, C., MINAGI, M. (1986):
Spontaneous pneumothorax in AIDS patients with Pneumocystis carinii pneumonia.
AJR 147, 29-31.
19. GOLDEN, J. A., CHERNOFF, D., HOLLANDER, H., FEIGAL, D. W., CONTE, D. (1989):
Prevention of Pneumocystis carinii pneumonia by inhaled pentamidine.
Lancet 1, 654-657.
20. GROCOTT, R. G. (1955):
A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine silver nitrate technique.
Am. J. Clin. Pathol. 25, 975-979.
21. HARTZ, J. W., GEISINGER, K. R., SCHARYI, M., MUSS, H. B. (1985):
Granulomatous pneumocystosis presenting as a solitary pulmonary nodule.
Arch. Pathol. Lab. Med. 109, 466-469.
22. HUGHES, W. T.:
Pneumocystis carinii pneumonia.
In: Pizzo, P. A., Wifert, C. M.: Pediatric AIDS.
Baltimore-Hongkong-London-Munich-San Francisco-Sydney-Tokyo, 1990.
23. HUGHES, W. T., RIVERA, G. K., SCHELL, M. J., THORNTON, D., LOTT, L. (1987):
Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia.
N. Engl. J. Med. 316, 1627-1632.
24. JULES-ELYSEE, K. M., STOVER, D. E., ZAMAN, M. B., BERNARD, E. M., WHITE, D. A. (1990):
Aerosolized pentamidine: Effect on diagnosis and presentation of Pneumocystis carinii pneumonia.
Ann. Intern. Med. 112, 750-757.
25. KUHLMAN, J. E., KAVURU, M., FISHMAN, E. K., SIEGELMAN, S. S. (1990):
Pneumocystis carinii pneumonia: Spectrum of parenchymal ct findings.
Radiology 175, 711-714.

26. LEE, M. M., SCHINELLA, R. A. (1991):
Pulmonary calcification caused by *Pneumocystis carinii* pneumonia. A clinicopathological study of 13 cases in acquired immunodeficiency syndrome patients.
Am. J. Surg. Pathol. 15, 376-380.
27. LEOUNG, G. S., FEIGAL, D. W., MONTGOMERY, B., CARHERY, K., WARDLAW, L., ADAMS, M. et al. (1990):
Aerosolized pentamidine for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia — the San Francisco Community prophylaxis trial.
N. Engl. J. Med. 323, 769-775.
28. LIU, Y. C., TOMASHEFSKI, J. F., TOMFORD, W., GREEN, H. (1989):
Necrotizing *Pneumocystis carinii* vasculitis associated with lung necrosis and cavitation in a patient with acquired immunodeficiency syndrome.
Arch. Pathol. Lab. Med. 113, 494-497.
29. MARCHEVSKY, A., ROSEN, M. J., CHRYSYAL, G., KLEINERMANN, J. (1985):
Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: A clinicopathologic study of 70 cases.
Hum. Pathol. 16, 659-670.
30. MOSKOVIC, E., MILLER, R., PEARSON, M. (1990):
High resolution computed tomography of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS.
Clin. Radiol. 42, 239-243.
31. PAVLICA, F. (1962):
Erste Beobachtung von angeborener Pneumocystenpneumonie bei einem reifen, ausgetragenen togeborenen Kind.
Zentralbl. Allg. Pathol. 103, 236-241.
32. PHAIR, J., MUNOZ, A., DETELS, R., KASLOW, R., RINALDO, C., SAAH, A. and the Multicenter AIDS Cohort Study Group (1990):
The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1.
N. Engl. J. Med. 322, 161-165.
33. PIFER, L. L., HUGHES, W. T., STAGNO, S., WOODS, D. (1978):
Pneumocystis carinii infection: Evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children.
Pediatrics 61, 35-41.
34. RADIN, D. R., BAKER, E. L., KLATT, E. C., BALTHAZAR, E. J., JEFFREY, R. B., MEGIBOW, A. J., RALLS, P. W. (1990):
Visceral and nodal calcification in patients with AIDS-related *Pneumocystis carinii* infection.
AJR 154, 27-31.
35. RAVIGLIONE, M. C. (1990):
Extrapulmonary pneumocystosis: the first 50 cases.
Rev. Infect. Dis. 12, 1127-1138.
36. RUSKIN, J., LaRIVIERE, M. (1991):
Low-dose cotrimoxazole for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus disease.
Lancet 337, 468-471.
37. SALDANA, M. J., MONES, J. M. (1989):
Cavitation and other atypical manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia.
Semin. Diagn. Pathol. 6, 273-286.
38. SALDANA, M. J., MONES, J. M., MARTINEZ, G. R. (1989):
The pathology of treated *Pneumocystis carinii* pneumonia.
Semin. Diagn. Pathol. 6, 300-312.
39. SEPKOWITZ, K. A., TELZAK, E. E., GOLD, J. W. M., BERNHARD, E. M., BLUM, S., CARROW, M. et al. (1991):
Pneumothorax in AIDS.
Ann. Intern. Med. 114, 455-459.
40. SHANLEY, D. J., LUYCKX, B. A., HAGGERTY, M. F., MURPHY, T. F. (1991):
Spontaneous pneumothorax in AIDS patients with recurrent *Pneumocystis carinii* pneumonia despite aerosolized pentamidine prophylaxis.
Chest 99, 502-504.

41. SHELHAMMER, J. H., OGNIBENE, P., MACHER, A. M. (1984):
Persistence of *Pneumocystis carinii* in lung tissue of acquired immunodeficiency syndrome patients treated for pneumocystis pneumonia.
Am. Rev. Respir. Dis. 130, 1161-1165.
42. SPENCER, H.:
Pneumocystis pneumonia.
In: Spencer, H.: *Pathology of the lung.*
4th edition, Oxford 1985.
43. STASZEWSKI, S., TRINDER, S., GOTTSTEIN, A., ODEWALD, J., REHMET, S., BRODT, R. et al. (1990):
Prospektive Studie zur Primär- und Sekundärprophylaxe der *Pneumocystis carinii* Pneumonie mit Pentamidin-Aerosol.
Med. Klin. 85, 271-275 (Sondernummer 2).
44. TELZAK, E. E., COTE, R. J., GOLD, J. W. M., CAMPBELL, S. W., ARMSTRONG, D. (1990):
Extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infections.
Rev. Infect. Dis. 12, 380-387.
45. TRAVIS, W. D., PITTALUGA, S., LIPSCHICK, G. Y., OGNIBENE, F. P., SUFFREDINI, A. F., MASUR, H. et al. (1990):
Atypical pathologic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Review of 123 lung biopsies from 76 patients with emphasis on cysts, vascular invasion, vasculitis and granulomas.
Am. J. Surg. Pathol. 14, 615-625.
46. WASSER, L. S., BROWN, E., TALAVERA, W. (1989):
Miliary Pcp in AIDS.
Chest 96, 693-695.
47. YOUNG, L. S.:
Pneumocystosis.
In: Hoeprich, P. D., Jordan, M. C.: *Infectious diseases.*
Philadelphia-London-Sidney-Tokyo, 1990.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. med. Andreas Groll
Zentrum der Kinderheilkunde
Universtätsklinikum

Theodor Stern Kai 7
D-W 6000 Frankfurt am Main 70 · Bundesrepublik Deutschland

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1992

Band/Volume: [14](#)

Autor(en)/Author(s): Groll Andreas, Keul H. G., Schneider M., Hübner K.

Artikel/Article: [Pneumocystis carinii-Pneumonie bei AIDS: Steigende Inzidenz atypischer Verlaufsformen mit häufiger extrapulmonaler Dissemination. 257-272](#)