

II. Medizinische Klinik (Chefarzt: Prof. Dr. Hans-D. Pohle) (1) und
Institut für Pathologie (Komm. Leiter: Prof. Dr. S. Blümcke) (2)
Klinikum Rudolf Virchow (Wedding), Freie Universität Berlin
Institut für Pathologie (Leiter: Prof. Dr. P. Krause), Krankenhaus Neukölln, Berlin (3)

Klinik und Pathologie der Mykobakteriosen bei AIDS

D. Schürmann¹, G. Jautzke², B. Ruf¹, U. Thalmann², P. Krause³, H. D. Pohle¹

Einleitung

Mykobakterien gehören neben *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* und Zytomegalievirus zu den häufigsten Erregern opportunistischer Infektionen bei AIDS-Patienten (1, 12, 14). Dies beruht auf der HIV-bedingten Schädigung des zellulären Immunapparates, welche sowohl zur Reaktivierung latenter Alttuberkulosen wie auch zu Neuinfektionen — vor allem mit „atypischen“ Mykobakterien — führen kann (12, 14). Die HIV-abhängige immunologische Schädigung bedingt aber nicht nur eine Zunahme von Mykobakteriosen, sondern ermöglicht auch veränderte Krankheitsabläufe mit häufiger Dissemination und besonderen pathologisch-anatomischen und histopathologischen Befunden (1, 4, 10, 11, 14).

In einer klinisch-pathologischen Studie wurden Symptome, klinische, histopathologische und postmortale Befunde der Tuberkulose und der „Atypischen Mykobakteriose“ bei Patienten mit AIDS untersucht.

Patienten und Methoden

Die Diagnose AIDS stützte sich auf die Kriterien des Centers for Disease Control (1). Bei allen Patienten mit AIDS wurden routinemäßig Untersuchungen zum Nachweis von Mykobakterien durchgeführt. Zur mikrobiologischen Untersuchung standen Respirationstraktsekrete, Urin, Stuhl, Blut, Biopsate (Leber, Milz, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt), Knochenmark, Liquor cerebrospinalis und postmortal gewonnene Gewebeproben aus Gehirn, Lunge, Leber, Milz, Niere, Lymphknoten und dem Gastrointestinaltrakt zur Verfügung. Die mikrobiologische Aufarbeitung erfolgte nach Standardverfahren (15). Paraffinschnitte wurden histologisch mit Routine- und zum Nachweis säurefester Stäbchen mit Spezialfärbungen (Kinyoun-Färbung, Ziehl-Neelsen-Färbung) untersucht.

Ergebnisse und Diskussion

Bei 174 Patienten mit AIDS wurde eine Tuberkulose in 16 Fällen (9%) und eine „Atypische Mykobakteriose“ in 35 Fällen (20%) bewiesen (Tab. 1). In allen Fällen von „Atypischer Mykobakteriose“ wurde *M. avium-intracellulare* (MAI) isoliert. Während alle Erkrankungen an Tuberkulose bereits klinisch erkannt wurden, gelang dies nur in 22 der 35 Fälle mit „Atypischer Mykobakteriose“ (Tab. 1). Die übrigen Fälle mit „Atypischer Mykobakteriose“ (n = 13) wurden erst anhand postmortaler histologischer und kultureller Aufarbeitungen aufgedeckt (Tab. 1).

TABELLE 1
Nachweis von Mykobakteriosen bei AIDS-Patienten

| | Häufigkeit | Diagnose | |
|---------------|--------------|---------------------------|------------------------|
| | | Ante mortem ¹⁾ | Autopsie ²⁾ |
| Tuberkulose | 16/174 (9%) | 16/174 (9%) | 7/60 (12%) |
| MAI-Infektion | 35/174 (20%) | 22/174 (13%) | 21/60 (35%) |

¹⁾ Klinisch untersuchte Fälle (n = 174)

²⁾ Autoptisch untersuchte Fälle (n = 60)

Pathogenetische Aspekte

Tuberkulose

In den meisten Fällen handelt es sich um Reaktivierungen latenter Alttuberkulosen (12, 14). Die erheblichen Schwankungen regionaler Inzidenzen von 4% - 60% sind Ausdruck der unterschiedlichen Prävalenz der *M. tuberculosis*-Infektion in der vergleichbaren Altersstufe der jeweils untersuchten Allgemeinbevölkerung. Ca. 80 bis 90% der Tuberkulosen bei AIDS verlaufen disseminiert (2, 12, 14).

MAI-Mykobakteriose

Bei Patienten ohne HIV-Infektion kommen MAI-Infektionen selten vor (7, 18). Gegebenenfalls entwickeln sich nahezu ausschließlich pulmonale Manifestationen, die anhand klinischer Kriterien nicht von der Tuberkulose zu unterscheiden sind (7, 18). Disseminierte MAI-Infektionen bei HIV-Nichtinfizierten sind Raritäten (14). Häufiger wird über den Nachweis von MAI auf Schleimhautoberflächen ohne nachweisbare Reaktion (= Kolonisation) berichtet (7, 18).

Bei AIDS-Kranken verläuft die MAI-Mykobakteriose fast immer disseminiert (4, 10, 11). Ihr geht in vielen Fällen eine Schleimhautkolonisation — meist des Gastrointestinaltraktes — voraus (3); bei Verschlechterung der Immunsituation kommt es zur Erregerinvasion in und über die Schleimhaut (3, 11).

Klinische Aspekte

Mykobakteriosen führen bei Patienten mit AIDS zu uncharakteristischen Symptomen, die keine ätiologischen Rückschlüsse zulassen (4, 14, 18). Auch zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der Tuberkulose von einer „Atypischen Mykobakteriose“ ist die klinische Symptomatik wenig hilfreich (4, 14). Bei den selbst beobachteten Patienten (Tab. 2) äußerten sich Tuberkulose wie MAI-Infektion initial mit Fieber, Gewichtsverlust, Husten und Nachtschweiß. Die häufige Simultanität weiterer Infektionssyndrome macht jedoch eine ätiologische Zuordnung der klinischen Symptomatik oft unmöglich (12, 14).

Die Tuberkulose führte im Stadium der Dissemination in den meisten Fällen (n = 14) zu einer hochfibrilen Kontinua (Tab. 2). Über Husten, der in der Mehrzahl der Fälle produktiv war, klagten 12 von 16 Patienten; eine Hämoptoe bestand in keinem Fall. Die Tuberkulose entwickelte sich bei noch relativ hoher peripherer T4-Lymphozytenzahl (bei 8 von 16 Patienten > 400/mm³) und repräsentierte bei 9 von 16 Patienten die AIDS-Erstmanifestation. Sieben Patienten verstarben, davon fünf infolge der Tuberkulose.

Die MAI-Mykobakteriose verlief im Gegensatz zur Tuberkulose protrahiert, in einigen Fällen über mehrere Monate. Die Körpertemperatur lag bei den meisten Patienten um

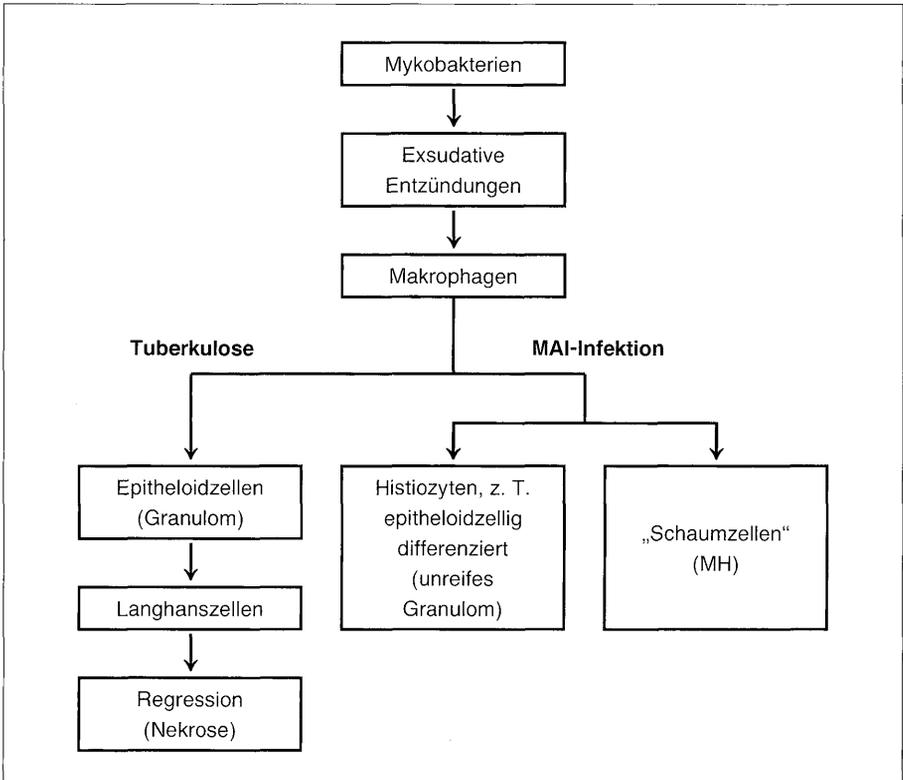


Abb. 1: Entstehung histopathologischer Befunde bei Mykobakteriosen bei AIDS
MH = Mykobakterielle Histiozytose

TABELLE 2
Symptome¹⁾ bei Tuberkulose bzw. MAI-Mykobakteriose

| | Tuberkulose (n = 16) | MAI-Infektion (n = 22) |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|
| Fieber | 14 (88%) | 15 (68%) |
| Gewichtsverlust | 15 (94%) | 18 (82%) |
| Nachtschweiß | 13 (81%) | 15 (68%) |
| Husten | 12 (75%) | 15 (64%) |
| Diarrhoe | 2 (13%) | 6 (27%) |
| Schüttelfrost | 2 (13%) | 2 (9%) |
| Abdominelle Schmerzen | 1 (6%) | 3 (14%) |

¹⁾ = zum Zeitpunkt des Nachweises ante mortem

38° C; es wurden aber auch fieberfreie Perioden von mehreren Wochen beobachtet. Erst im fortgeschrittenen Stadium der Dissemination kam es zu anhaltend hohen Körpertemperaturen (> 39° C). Patienten mit einer MAI-Mykobakteriose wiesen überwiegend niedrige periphere T4-Lymphozytenzahlen auf (in 30 von 35 Fällen < 100 mm³). Nur bei fünf Patienten war die MAI-Infektion als die unmittelbare Todesursache anzusehen.

Die routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchungen ergaben bei der Tuberkulose als auch bei der „Atypischen Mykobakteriose“ lediglich unspezifische Normabweichungen; eine diagnostische Entscheidungshilfe hatten sie in keinem Fall. Aktivierungen der Serumtransaminasen und der alkalischen Phosphatase waren nur selten eine Folge mykobakterieller Lebermanifestationen.

Die Tuberkulose und die MAI-Mykobakteriose führten mit unterschiedlicher Häufigkeit zu Organmanifestationen (9 [Tab. 3]).

Tuberkulose

Radiologische Lungenveränderungen bestanden bei 10 von 16 Fällen (63%). Es fanden sich typische Infiltrate in den Oberfeldern ($n = 3$) und den Mittel- und Unterfeldern ($n = 3$) und disseminierte streifig-fleckige Infiltrationen ($n = 4$). Die Tuberkulose ging in acht Fällen mit Vergrößerungen der hilären und mediastinalen Lymphknoten einher, in zwei Fällen ohne Beteiligung des Lungenparenchyms. Eine hiläre Lymphadenopathie ist bei anderen AIDS-abhängigen Erkrankungen selten und sollte immer an Tuberkulose denken lassen (2, 14). In allen Fällen fanden sich extrapulmonale Organmanifestationen: Lymphknoten ($n = 7$), Leber ($n = 8$), Knochenmark ($n = 2$), Milz ($n = 1$) und Niere ($n = 1$). Die Einbeziehung von Leber und Milz konnte in den meisten Fällen erst histologisch, selten durch Computertomographie (Abszeßbildung) bewiesen werden, während Lymphknoten-Manifestationen zu einer raschen Organvergrößerung und Einschmelzung führten.

MAI-Mykobakteriose

Ausgehend von einer gastrointestinalen Kolonisierung kommt es zur Erregerinvasion in die Darmschleimhaut, besonders im Bereich des Dünndarms (3, 14, 18). In diesem Stadium bestehen Diarrhoe, Malabsorption und Gewichtsabnahme. Im weiteren Verlauf kommt es zum Befall von abdominellen Lymphknoten, Leber und Milz. Die Größenzunahme v. a. der mesenterialen und paraaortalen Lymphknoten führt zu krampfartigen Leibschmerzen (11, 14 [Tab. 2]). In diesem Stadium gelingt häufig durch histologische und/oder kulturelle Aufarbeitung von Leber- und/oder Milzbiopsaten der Beweis einer MAI-Infektion. Schon vor dem Auftreten von Organbeteiligungen kann mittels spezieller Blutkulturverfahren die MAI-Dissemination entdeckt werden (5, 11). Lungenmanifestationen sind bei der MAI-Mykobakteriose selten (16); bei den eigenen Untersuchungen waren pulmonale Veränderungen in 2 von 25 Fällen (6%) zu beobachten.

Das zentrale Nervensystem ist bei Mykobakteriosen bei Patienten mit AIDS selten betroffen (2, 14); in keinem der selbst untersuchten Fälle konnten mykobakterielle ZNS-Beteiligungen nachgewiesen werden. Histologisch bewiesene ZNS-Manifestationen kommen bei der Tuberkulose vor (2), während sie bei der MAI-Mykobakteriose bisher nicht beschrieben wurden (17).

Autoptische und histopathologische Befunde

Die pathologisch-anatomische und histopathologische Aufarbeitung zeigte häufig charakteristische Spezies-typische Befunde (9, 10 [Tab. 3]).

Tuberkulose

In allen untersuchten Fällen ($n = 14$) waren verkäsende Nekrosen und Epitheloidzellgranulome (Abb. 2) nachweisbar, wie sie bei der Tuberkulose bei Patienten ohne HIV-Infektion gefunden werden, aber nur in fünf dieser Fälle fanden sich auch Langhans'sche Riesenzellen.

MAI-Mykobakteriose

Bai Patienten ohne HIV-Infektion führt die MAI-Infektion, wie bei der Tuberkulose, zu Epitheloidzellgranulomen (8, 18). Bei Patienten mit AIDS kommt es aber in der Regel

TABELLE 3
Charakteristika der Mykobakteriosen bei AIDS

| | Tuberkulose | MAI-Infektion |
|-------------------------|---|---|
| Organbefall (häufig) | Lunge Lymphknoten — pulmo-hilär — peripher Leber Milz | Darm, v. a. Dünndarm Lymphknoten — abdominell Leber Milz |
| Histologie | Granulome — Epitheloidzellen — Langhans-Zellen — Nekrosen — Erreger intra- und extrazellulär (vereinzelt) Nekrosen | Mykobakterielle Histiozytose — Schaumzellen — Erreger intrazellulär (massenhaft) — Makrophagen, z. T. epitheloidzellig differenziert Keine Nekrosen |

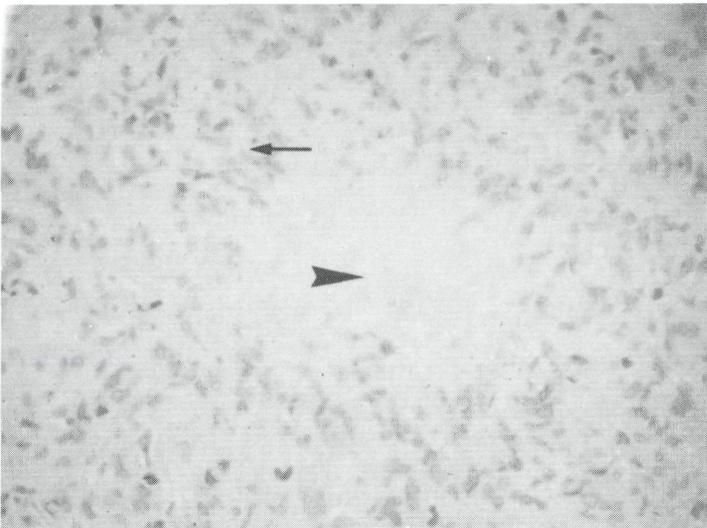


Abb. 2:

Disseminierte Tuberkulose bei AIDS.
Typisches Epitheloidzellgranulom in der Leber mit Epitheloidzellen (→)
und zentraler Nekrose (►), Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

nicht mehr zur Granulombildung, sondern es finden sich transformierte histiozytäre Makrophagen (Schaumzellen) mit phagozytierten säurefesten Stäbchen (9, 10 [Abb. 3]). Diese als mykobakterielle Histiozytose beschriebene Gewebsreaktion (8) kann die betroffenen Organe infiltrierend durchsetzen, ortsständiges Gewebe nahezu vollständig verdrängen und zu tumorartigen Organvergrößerungen führen (9). Gelegentlich

zeigen sich unreife Vorstadien typischer Epitheloidzellgranulome aus Histiozyten, die teilweise Merkmale einer epitheloidzelligen Differenzierung aufweisen (17). Diese auch als unreife Granulome bezeichneten histomorphologischen Elemente (10, 14, 17) waren nur bei einigen der eigenen Patienten (n = 3) mit noch nicht weit fortgeschrittener Immunsuppression nachweisbar. Typische Epitheloidzellgranulome mit Nekrosen fanden wir in keinem Fall (9).

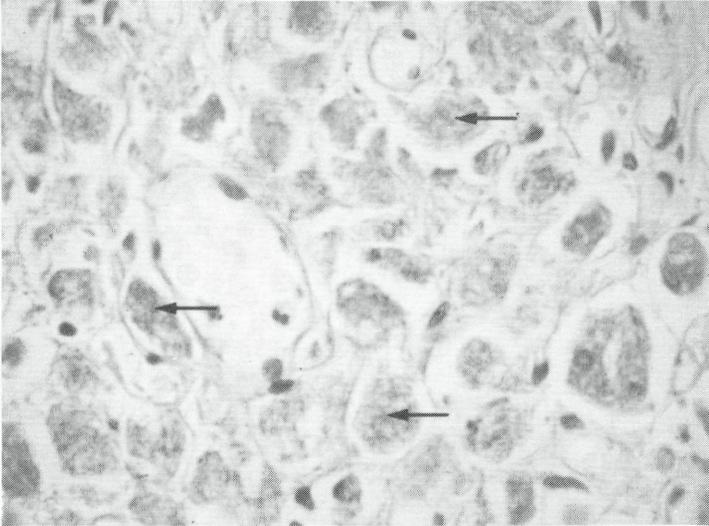


Abb. 3:

Disseminierte MAI-Infektion bei AIDS.

Transformierte histiozytäre Zellen (Schaumzellen) mit intrazellulär gelegenen säurefesten Stäbchen (→) in einem abdominellen Lymphknoten, Kinyoun-Färbung.

Das histologische Bild der MAI-Infektion des Darmes bei AIDS wurde aufgrund des Nachweises von Schaumzellen als "Whipple-like disease" beschrieben (13). Der Nachweis von säurefesten Stäbchen belegte jedoch die MAI-Ätiologie (13).

Das Ergebnis der autoptischen Untersuchungen bestätigte die klinische Beobachtung der unterschiedlichen Organmanifestationen der Tuberkulose und der MAI-Mykobakteriose (Tab. 3). Bei der MAI-Mykobakteriose waren entsprechend der gastrointestinalen Kolonisierung und der sich von hier aus entwickelnden Dissemination besonders der Gastrointestinaltrakt, abdominelle Lymphknoten, Leber und Milz am häufigsten betroffen (9, 18). Bei der Tuberkulose ist die Exazerbation von Alt tuberkulosen in der Lunge oder den pulmohilären Lymphknoten mit nachfolgender Dissemination (hauptsächlich in Leber und Milz) als der pathogenetische Hauptweg anzunehmen (9, 12, 14).

Mykobakteriosen haben beim immunkompetenten Wirt immer eine Granulombildung zur Folge, jedoch nicht bei Patienten mit AIDS (7, 18). Granulome entwickeln sich durch Makrophagendifferenzierung unter dem Einfluß von T-Lymphozyten (6 [Abb. 1]). Bei der Tuberkulose kommt es trotz der HIV-bedingten Immunsuppression zur Bildung von reifen Epitheloidzellgranulomen. Die MAI-Mykobakteriose ist durch transformierte Histiocyten (mykobakterielle Histiozytose [8]), sogenannte „Schaumzellen“, charakterisiert; eine epitheloidzellige Makrophagendifferenzierung findet selten statt (9, 10).

Schlußfolgerungen

Während die klinische Symptomatik der Tuberkulose und „Atypischen Mykobakteriose“ keine oder nur wenige charakteristische Anhaltspunkte gibt, sind die Organmanifestationen und die histomorphologischen Befunde relativ typisch. Während die Tuberkulose fast immer zur Granulombildung führt, ist die MAI-Mykobakteriose durch die mykobakterielle Histiozytose gekennzeichnet. Die Synopsis dieser Befunde gibt in vielen Fällen bereits vor der kulturellen Speziesdifferenzierung einen Hinweis auf eine Tuberkulose oder eine MAI-Mykobakteriose. Wegen des häufig disseminierten Verlaufes sind Blutkulturen und invasive diagnostische Maßnahmen oft indiziert, wobei neben der histologischen Untersuchung die kulturelle Aufarbeitung aller Gewebeproben unverzichtbar ist.

Zusammenfassung

Mykobakteriosen sind bei Patienten mit AIDS häufig. Im Spektrum der nachgewiesenen Mykobakterien-Spezies dominieren die „atypischen“ Mykobakterien. Die HIV-bedingte Immunsuppression führt aber nicht nur zu einer höheren Inzidenz, sondern auch zu veränderten klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden, die sich zum Teil deutlich von denen bei Patienten ohne HIV-Infektion unterscheiden. Mykobakteriosen verlaufen bei Patienten mit AIDS häufig disseminiert und führen zu Spezies-charakteristischen unterschiedlichen Organmanifestationen und histopathologischen Befunden.

Schlüsselwörter

Mykobakteriose, AIDS, *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*, Klinik, Histopathologie.

Summary

Mycobacterioses in AIDS patients: clinical features and pathological findings

Mycobacterial infections are frequently found in AIDS patients, with atypical mycobacteria being the most important species. HIV-related immunodeficiency causes not only an increased incidence, but also a changed spectrum of clinical and pathological findings. These features differ in part from those found in patients without HIV infection. In AIDS patients mycobacterial infections are frequently disseminated and show species-characteristic histopathological findings and different organ manifestations.

Key words

Mycobacterioses, AIDS, *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*, clinical features, histopathological features.

Literatur

1. Center for Disease Control (1987):
Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome.
MMWR 36 (suppl.), 3 - 16.
2. CHAISSON, R. E., SCHECTER, G. F., THEUER, C. P., RUTHERFORD, G. W., ECHENBERG, D. F.,
HOPEWELL, P. C. (1987):
Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
Am. Rev. Respir. Dis. 136, 570 - 574.

3. DAMSKER, B., BOTTONNE, E. J. (1985):
Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare from the intestinal tracts of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: concepts regarding acquisition and pathogenesis.
J Infect Dis 151, 179 - 180.
4. FOURNIER, A. M., DICKINSON, G. M., ERDFROCHT, I. R., CLEARY, T., FISCHL, A. M. (1988):
Tuberculosis and nontuberculous mycobacteriosis in patients with AIDS.
Chest 93, 772 - 775.
5. HAWKINS, C. C., GOLD, J. W. M., WHIMBEY, E., KIEHN, T. E., BRANNON, P., CAMMARATA, R., BROWN, A. E., ARMSTRONG, D. (1986):
Mycobacterium avium complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
Ann. Med. 105, 184 - 188.
6. HEYMER, B. (1988):
Histomorphologie und Immunpathologie der granulomatösen Entzündung.
Immun. 16, 135 - 142.
7. ISEMAN, M. D., CORPE, R. F., O'BRIEN, R. J., ROSENZWEIG, D. Y., WOLINSKY, E. (1985):
Disease due to Mycobacterium avium intracellulare.
Chest. 87, 139 - 149.
8. KAISERLING, E. MÜLLER-HERMELINK, H. K., LENNERT, K. (1980):
Zur Morphologie und Pathogenese der mykobakteriellen Histiozytose.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 64, 392 - 396.
9. KEHREIN, B., RUF, B., THALMANN, U., SCHÜRSMANN, D., BREHMER, H., POHLE, H. D., JAUTZKE, G. (1988):
Mykobakterien bei AIDS: Autoptische und klinische Befunde.
Pathologie 9, 218 - 227.
10. KLATT, E. C., JENSEN, D. F., MEYER, P. R. (1987):
Pathology of Mycobacterium avium-intracellulare infection in acquired immunodeficiency syndrome.
Hum. Pathol. 18, 709 - 714.
11. KIEHN, T. E., EDWARDS, F. F., BRANNON, P., TSANG, A. Y., MAIO, M., GOLD, J. W. M., WHIMBEY, E., WONG, B., McCLATCHY, J. K., ARMSTRONG, D. (1985):
Infections caused by Mycobacterium avium complex in immunocompromised patients: diagnosis by blood culture and fecal examination, antimicrobial susceptibility tests, morphological and seroagglutination characteristics.
J. Clin. Microbiol. 21, 168 - 173.
12. PRIGNOT, J., SONNET, J. (1987):
AIDS, tuberculosis and mycobacteriosis.
Bulletin of the international union against tuberculosis and lung disease. 62, 7 - 10.
13. ROTH, R. I., OWEN, R. L., KEREN, D. F. VOLBERDING, P. A. (1985):
Intestinal infection with Mycobacterium avium in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
Histological and clinical comparison with Whipple's disease.
Digestive Diseases and Sciences 30, 497 - 504.
14. SNIDER, d. e., Jr., HOPEWELL, P. C., MILLS, J., REICHMANN, L. B. (1987):
Mycobacterioses in the acquired immunodeficiency syndrome.
Am Rev Respir Dis 136: 492 - 496.
15. SOMMERS, H. M., GOOD, R. C. Mycobacterium. In:
Lennette E. H., Balows A., Hausler W. J., Jr., Shadomy H. J. (Hrsg). Manual of the clinical microbiology, 4th ed. Washington, DC:
American Society for Microbiology, 1985, 35 - 44.
16. TENHOLDER, M. F., MOSER III, R. J., TELLIS, C. J. (1988):
Mycobacteria other than tuberculosis. Pulmonary involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome.
Arch. Intern. Med. 148, 953 - 955.
17. WALLACE, J. M., HANNAH, J. B. (1988):
Mycobacterium avium complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
A clinico-pathological study.
Chest 93, 926 - 932.
18. WOODS, G. I., WASHINGTON II, J. A. (1987):
Mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis: review of microbiologic and clinical aspects.
Rev. Infect. Dis. 9, 275 - 294.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Dirk Schürmann
II. Medizinische Klinik,
Klinikum Rudolf Virchow (Wedding)
Augustenburger Platz 1
D-1000 Berlin 65 · 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: 1989

Band/Volume: [11](#)

Autor(en)/Author(s): Schürmann D., Jautzke G., Ruf Bernhard, Thalmann U., Krause P., Pohle H. D.

Artikel/Article: [Klinik und Pathologie der Mykobakteriosen bei AIDS. 321-329](#)