

## Seltene Verläufe atypischer Mykobakteriosen bei AIDS

W. Heise, K. Arasteh, M. Huber, Ruth Habermann, M. L'age

### Einleitung

Die HIV-Infektion wird als Ursache dafür angesehen, daß ein erneuter Anstieg der Inzidenz der Tuberkulose verzeichnet wird, zumal die veränderte Immunlage beim erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS) mit progredienter Schädigung der zellulären Immunität, insbesondere der Makrophagenfunktion, eine Reaktivierung früherer *M. tuberculosis*-Infektionen ermöglicht. Hierbei werden extrapulmonale oder generalisierte Verlaufsformen gehäuft beobachtet, meist bei noch besserer Immunlage der Patienten (1, 2, 3). Auch die Gruppe der „atypischen“ Mykobakterien (MOTT = Mycobacteria other than tuberculosis oder UVM = ubiquitär vorkommende Mykobakterien; wichtigster Vertreter: MAI = *Mycobacterium avium-intracellulare*-Komplex) ist bei HIV-Patienten durch disseminierte Verläufe mit multiplem Organbefall oder Mykobakteriämien gekennzeichnet (4).

Die Pathogenese atypischer Mykobakteriosen bei AIDS ist im Gegensatz zu der bei *M. tuberculosis*-Infektionen zur Zeit noch Gegenstand der Diskussion, da die Schleimhautkolonisation des Gastrointestinaltraktes als wahrscheinliche Eintrittspforte Ausgangspunkt einer späteren Dissemination mit Organbefall ist und wahrscheinlich Indikatorfunktion besitzt (5). Da durch antivirale Therapien oder wirksamere Prophylaxeschemata opportunistischer Infektionen eine zunehmende Überlebensrate von AIDS-Patienten erreicht wird, muß gleichzeitig mit einer Zunahme ungewöhnlicher Verläufe disseminierter und somit klinisch relevanter MAI-Infektionen gerechnet werden.

Während bei HIV-assoziierten atypischen Mykobakteriosen bei disseminierten Verläufen Manifestationen in Leber, Milz, Gastrointestinaltrakt und abdominalen Lymphknoten bekannt sind, zeigen extrapulmonale Tuberkulosen einen ähnlichen Organtropismus. Als Komplikationen sind hierbei jedoch gehäuft Abszeßbildungen bekannt, die unter anderem im Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Zentralnervensystem oder in der Haut vorkommen können (6, 7, 8, 9, 10). Obwohl im Gegensatz dazu Verläufe atypischer Mykobakterien-Infektionen mit Lymphadenitis bei immunkompetenten Kindern bekannt sind, wurden unseres Wissens bisher keine Berichte über Abszedierungen von MAI-Infektionen veröffentlicht. Im folgenden Bericht möchten wir deshalb zwei seltene Verlaufsformen von „atypischen“ Mykobakteriosen bei AIDS vorstellen und damit auf die klinische Vielfalt dieser Infektion hinweisen.

## Methoden

Vom 11. 01. 1986 bis 31. 12. 1990 wurden im Auguste-Viktoria-Krankenhaus Berlin insgesamt 905 HIV-Patienten stationär behandelt. Hiervon wurden bei 105 Patienten Infektionen mit *Mycobacterium avium-intracellulare* und bei 49 Patienten *M. tuberculosis* diagnostiziert. In der Gruppe der Tuberkulosen hatten 33 HIV-Patienten allein pulmonale Tuberkulosen und 16 Patienten extrapulmonale Manifestationen. Von diesen Mykobakteriosen werden zwei Verläufe vorgestellt, bei denen Abszedierungen bei *Mycobacterium avium-intracellulare* bzw. *M. kansasii* als seltene Verlaufsform bei fortgeschrittener Immunschwäche diagnostiziert wurden.

Neben routinemäßig untersuchten Blutkulturen und kultureller Anzucht von Sputum, Urin und Stuhl auf Mykobakterien wurde bei beiden Patienten das Abszeßpunkat ebenfalls auf Mykobakterien untersucht. Neben mikroskopischer Untersuchung von Ziehl-Neelsen- und Auramin-Rhodamin-Färbungen wurden zur kulturellen Anzucht als radiometrische Methode Bactec 460 (Flüssigmedium Middlebrook 7H 12) und Löwenstein-Jensen angewandt. Die Differenzierung der Mykobakterien erfolgte gemäß Runyon-Klassifizierung.

## Kasuistiken

### 1. Patient F. H.

Bei dem 32 Jahre alten homosexuellen Patienten waren aus der Anamnese, bei seit drei Jahren bekannter HIV-Infektion, ein thorakales Hodgkin-Lymphom und eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie als AIDS-definierende Erkrankungen bekannt. Die Immunlage war mit 12 CD4 Zellen/ $\mu$ l sehr stark reduziert. Die Aufnahme des Patienten erfolgte wegen hochgradiger Kachexie, Anämie (Hämoglobin 3,5 g/dl), diffusen Knochenschmerzen, subkutaner Abszesse im Bereich der Schädelkalotte und einem hühnereigroßen Abszeß links supraklavikulär, der in der Woche zuvor in einer auswärtigen Klinik gespalten worden war. Röntgenaufnahmen, Ganzkörperskelettszintigramm und Computertomographien von Kopf, Halsweichteilen und Thorax wiesen Osteolysen im Bereich des Sternums und des rechten Femurschaftes, multiple subkutane Abszesse der Schädelkalotte mit ossären Destruktionen, intramuskuläre Abszesse supra- und subskapulär mit Osteolysen der rechten Skapula sowie mediastinale Lymphome nach. Da im Direktpräparat des zervikalen Abszesses säurefeste Stäbchen nachgewiesen wurden, leiteten wir unter der Annahme einer ausgedehnten extrapulmonalen Tuberkulose mit Abszedierung und sekundärer Knochenbeteiligung eine tuberkulostatische Dreifachtherapie mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid ein. Hierunter kam es nur zu einer partiellen Abheilung der Abszesse bei Fortbestehen der Knochendestruktionen, so daß wegen des zunehmend schlechter werdenden Allgemeinzustandes bei weiter hochgradiger Kachexie des Patienten die Therapie schließlich komplett beendet wurde. Die kulturelle Untersuchung und Differenzierung der Mykobakterien ergab überraschend *Mycobacterium kansasii* (Runyon IV). Der Patient verstarb nach insgesamt fünf Monaten.

Die Sektion erbrachte neben dem bekannten zervikalen Abszeß multiple Lymphknotenvergrößerungen, in denen sich histologisch Riesenzellen vom Langhans- bzw. Fremdkörpertyp, herdförmige Granulome und massiv atypische Mykobakterien nachweisen ließen.

### 2. Patient C. S.

Ein 28 Jahre alter homosexueller Patient mit seit drei Jahren bekannter HIV-Infektion ohne bisherige opportunistische Infektionen wurde zur Abklärung einer taubeneigroßen Lymphknotenschwellung rechts zervikal aufgenommen. Die CD 4 Zellzahl betrug

120/µl. Bei sonst unauffälligem Lymphknotenstatus und fehlender Differenzierung des „Lymphoms“ in der Computertomographie erfolgte die chirurgische Exzision. Makroskopisch fand sich ein abszedierender Lymphknoten, histologisch Granulomatose mit saurefesten Stäbchen in der Ziehl-Neelsen-Färbung. Die daraufhin unter der Verdachtsdiagnose einer *M. tuberculosis*-Infektion begonnene Vierfachtherapie mit Isoniazid, Rifampicin, Myambutol und Pyrazinamid wurde vom Patienten gut toleriert, der postoperative Verlauf mit guter Abheilung war komplikationslos. Überraschend erhielten wir dann die Differenzierung der Mykobakterien, die kulturell *Mycobacterium avium-intracellulare* erbrachte.

## Diskussion

Disseminierte Mykobakteriosen bei AIDS haben durch die verbesserten Überlebenszeiten an Bedeutung gewonnen und müssen bei Patienten mit unklarem Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme auch ohne weitere organspezifische Symptomatik differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (1, 2, 5, 11). Nach Berichten des Center for Disease Control in Atlanta lag die kumulative Inzidenz der disseminierten „atypischen“ Mykobakteriosen als Anteil aller gemeldeten AIDS-Fälle bereits bei 7,6% (5). Im Spektrum aller Mykobakteriosen wird (im Gegensatz zur *Mycobacterium avium-intracellulare*-Infektion, die innerhalb der MOTT den häufigsten und wichtigsten Erregerbefund darstellt) die Tuberkulose meist bei noch guter Immunität zeitlich vor Diagnose der AIDS-Erkrankung klinisch manifest und folgt in ihrem pathogenetischen und epidemiologischen Muster der Situation bei Immunkompetenten. Allerdings werden bei AIDS bei ca. 70% der Tuberkulosen extrapulmonale Manifestationen beschrieben, und auch Mykobakteriämien mit disseminierten Verläufen sind mit 19% außergewöhnlich häufig (1, 2). Bei den extrapulmonalen Formen sind Lymphadenitis, Beteiligungen des Zentralnervensystems, gastrointestinale Manifestationen und Mykobakteriämien am häufigsten. Immerhin lassen sich *M. tuberculosis*-Infektionen bei AIDS mit Vierfachkombinationen der etablierten Tuberkulostatika sicher behandeln, auch wenn die Dauer der Therapie bzw. evt. Rezidivprophylaxen diskutiert werden.

Allerdings zeigen die histologischen Veränderungen bei HIV-Infektionen mit Tuberkulose wegen der geringeren zellulären Reaktion Auffälligkeiten, die vor allem nur selten granulomatöse Gewebereaktionen und Verkäsung aufweisen und (besonders häufig bei MAI-Infektionen) auch durch den fehlenden Nachweis von säurefesten Stäbchen gekennzeichnet sind. Trotzdem sind bei *M. tuberculosis*-Infektionen bei AIDS Abszeßbildungen häufig und in der Literatur in diversen Organen wie Pankreas, peripankreatisch in Leber, Milz, Hoden, Haut, Zentralnervensystem, Psoas und im Ileozökalbereich beschrieben (6, 7, 8, 9, 10, 12).

Im Gegensatz dazu ist die Pathogenese der Infektionen mit „atypischen“ Mykobakterien (MOTT = *Mycobacteria other than tuberculosis*) bei der HIV-Infektion durch andere Manifestationsformen und klinische Verläufe bestimmt, die selbst bei Dissemination und Organbefall nur in seltenen Fällen tuberkulose-typische Gewebereaktionen zeigt und bei denen Abszedierungen bisher nicht beschrieben worden sind (13, 14). Das Spektrum der bei AIDS vorkommenden klinisch relevanten „atypischen“ Mykobakterien ist in Tabelle 1 dargestellt. Dabei macht der *M. avium-intracellulare*-Komplex alleine über 80% der Fälle aus, des weiteren sind vor allem *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. xenopi* und *M. fortuitum*, wenn auch wesentlich seltener, klinisch bedeutsam.

Dem Gastrointestinaltrakt — und nicht dem respiratorischen System — kommt als Eintrittspforte für die Infektion vorrangige Bedeutung zu. Bekannt als ubiquitär vorkommendes Kommensale der Darmschleimhaut, werden *Mycobacterium avium-intracellulare* oder andere Mykobakterien der MOTT-Gruppe oft frühzeitig bei HIV-Infizierten aus

bioptischem Material des Verdauungstraktes kulturell nachgewiesen. Inwieweit diese Befunde eventuell Indikatorfunktion für eine spätere Schleimhautinvasion, Dissemination über hämatogene Aussaat und Befall des retikulohistiozytären Systems mit Organmanifestation bei fortschreitender Immunschwäche besitzen und wann eine Therapie begonnen werden sollte, ist derzeit noch Gegenstand der Diskussion (4, 11, 15). Immerhin haben gerade die disseminierten MAI-Infektionen mit verbesserten Überlebensraten der HIV-Patienten zugenommen und werden bei 20 - 50% aller AIDS-Patienten im Endstadium und zum Teil autoptisch bei über 50% der Sektionen diagnostiziert (4, 11). Da gleichzeitig bekannt ist, daß Patienten ohne disseminierte MAI-Infektion eine längere Lebenserwartung haben und sich dank neuer wirksamer Therapiekonzepte selbst MAI-Mykobakteriämien behandeln lassen, sollte das diagnostische Augenmerk bei unklarem Fieber, Gewichtsabnahme und Allgemeinsymptomen disseminierte Mykobakteriosen nicht außer Acht lassen, zumal die Treffsicherheit von Blutkulturen fast 90% beträgt (16, 17, 18). Darüberhinaus kommt dem bioptischen Material aus Leber, Milz, eventuell abdominellen Lymphknoten und dem Knochenmark bei disseminierten Mykobakteriosen große Bedeutung zu, da auch hier in bis zu 74% der Fälle Veränderungen durch „atypische“ Mykobakteriosen gefunden werden können.

Trotz der mittlerweile verbesserten und beschleunigten Mykobakterien-Diagnostik durch zunehmenden Einsatz und Erprobung von DNA-Amplifikation und Polymerase-Ketten-Reaktion in Ergänzung der bekannten Kulturverfahren, bleiben auf Grund der oben beschriebenen untypischen Gewebereaktionen oft Schwierigkeiten in der Beurteilung bioptischen Materials bei HIV-Patienten. Die beiden vorgestellten Kasuistiken sollen deshalb verdeutlichen, daß auch ungewöhnliche Befunde wie die häufig vorkommenden Abszedierungen bei AIDS differentialdiagnostisch „atypische“ Mykobakterien wie *M. avium-intracellulare* bzw. *M. kansasii* berücksichtigen müssen.

### **Zusammenfassung**

Disseminierte atypische Mykobakteriosen kommen bei AIDS im Endstadium der Erkrankung bei 20 - 50% der Patienten vor und haben dank verbesserter Überlebensraten an Bedeutung gewonnen. Therapeutische Konzepte haben auch disseminierte Mykobakteriosen mit Organbeteiligung grundsätzlich behandelbar werden lassen. Daher sollten rechtzeitig diagnostische Verfahren angewandt werden, um den Therapiezeitpunkt zu setzen. Bei der Vielfalt der klinischen Verläufe müssen ungewöhnliche Befunde und Manifestationen von Mykobakteriosen berücksichtigt werden, so zum Beispiel Abszeßbildungen durch *M. avium-intrazellulare* oder andere Mykobakterien der MOTT-Gruppe.

### **Schlüsselwörter**

AIDS, Mykobakteriosen, Abszeßbildung.

### **Summary**

#### **Rare findings in atypical mycobacterioses in AIDS**

Since survival rates in AIDS have been improved, far more disseminated infections with *Mycobacterium avium* complex will appear ranging between 20 and 50% of all patients at the late stage of the disease. New diagnostic procedures and improved therapy concepts make even disseminated MAI infections with manifestations in multiple organ systems treatable; indication and time of treatment should therefore be discussed early. Uncommon clinical courses of mycobacterioses have to be considered due to a big variety of different clinical manifestations, including abscess formations due to the *M. avium* complex or *M. kansasii*.

### **Key words**

AIDS, mycobacterioses, abscess formation.

TABELLE 1

**Atypische Mykobakterien bei AIDS (MOTT)**

Speziesspektrum
M. avium-intrazellulare-Komplex (MAI)
M. kansasii
M. gordonae
M. xenopi
M. fortuitum
M. scrofulaceum
M. simiae
M. chelonae

**Literatur**

1. BARNES, P. F., BLOCH, A. B., DAVIDSON, P. T., SNIDER, D. E. (1991):  
Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.  
N. Engl. J. Med. 324, 1644-1650.
2. CHAISSON, R. E., SLUTKIN, G. (1989):  
Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection.  
J. Infect. Dis. 159, 96-100.
3. RUF, B., SCHÜRMAN, D., BREHMER, W., MAUCH, H., POHLE, H. D. (1989):  
Mycobacteremia in AIDS patients. Results of a prospective study.  
Klin. Wochenschr. 67, 717-722.
4. HORSBURGH, C. R., MASON III, U. G., FARHI, D. C., ISEMAN, M. D. (1985):  
Disseminated infection with mycobacterium avium-intracellulare.  
Medicine 64, 36-48.
5. HORSBURGH, C. R. (1991):  
Mycobacterium avium complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome.  
N. Engl. J. Med. 324, 1332-1338.
6. CAPPELL, M. S., JAVEED, M. (1990):  
Pancreatic abscess due to mycobacterial infection associated with the acquired immunodeficiency syndrome.  
J. Clin. Gastroenterol 12, 423-429.
7. GOODMAN, P., MAKLAD, N. F., VERANI, R. R., GOTTLIEB, H. E. (1990):  
Tuberculous abscess of the testicle in AIDS: Sonographic demonstration.  
Urol. Radiol. 12, 53-55.
8. EGAN, T. M., MAITLAND, A., SINAVE, C., POLLICK, C., DAVID, T. E. (1990):  
Myocardial abscess in a patient with AIDS-related complex: Pericardial patch repair.  
Ann. Thorac. Surg. 49, 481-482.
9. WEINBERG, J. J., COHEN, P., MALHOTRA, R. (1988):  
Primary tuberculous liver abscess associated with the human immunodeficiency virus.  
Tubercle 69, 145-157.
10. MORENO, S., PACHO, E., LOPEZ-HERCE, J. A., RODRIGUEZ-CREIXEMS, M., MARTIN-SCAPA, C., BOUZA, E. (1988):  
Mycobacterium tuberculosis visceral abscesses in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).  
Ann. Intern. Med. 109, 437.
11. YOUNG, L. S. (1988):  
Mycobacterium avium complex infection.  
J. Infect. Dis. 157, 863-867.

12. ROSENGART, T. K., COPPA, G. F. (1990):  
Abdominal mycobacterial infections in immunocompromised patients.  
*Am. J. Surg.* 159, 125-131.
13. SMITH, L. G., SHAFI, S., ERAIBA, M., VINCENT, D., SLIM, J. (1991):  
Natural history of mycobacterium avium-intracellulare (MAI) infection.  
VII Internat. AIDS Kongreß, Florenz, Poster W. B. 2310.
14. KATHPALIA, S., ALLEN, S., FARRINGTON, B., PANOVIC, S., KALLICK, C., KOCKA, F. (1991):  
Spectrum of atypical mycobacteriosis in AIDS.  
VII Internat. AIDS Kongreß, Florenz, Poster M. B. 2399.
15. HAVLIK, J. A., HORSBURGH, C. R., METCHOCK, B., DIEM, L., PERRY, L., THOMPSON, S. E. (1991):  
Prevalence of mycobacterium avium complex (MAC) colonization in the respiratory and gastrointestinal tract of HIV-infected persons.  
VII Internat. AIDS Kongreß, Florenz, Poster W. B. 2326.
16. SWEENEY, J., WORONOWSKI, H., PINCHING, A. J. (1991):  
Therapy and survival for mycobacterium avium complex (MAI) infection in AIDS.  
VII Internat. AIDS Kongreß, Florenz, Poster W. B. 2367.
17. CHIU, J., NUSSBAUM, J., BOZZETTE, S., TILLES, J. G., YOUNG, L. S., LEEDOM, J.,  
HESELTINE, P. N. R., McCUTCHAN, A. (1990):  
Treatment of disseminated mycobacterium avium complex infection in AIDS with Amikacin, Ethambutol,  
Rifampicin and Ciprofloxacin.  
*Ann. Intern. Med.* 113, 358-361.
18. HOY, J., MIJCH, A., SANDLAND, M., GRAYSON, L., LUCAS, R., DWYER, B. (1990):  
Quadruple-drug therapy for mycobacterium avium-intracellulare bacteremia in AIDS patients.  
*J. Infect. Dis.* 161, 801-805.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Walter Heise  
Auguste-Viktoria-Krankenhaus, II. Innere Abteilung  
Rubensstraße 125  
D-W 1000 Berlin 41 · Bundesrepublik Deutschland

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://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): Heise Walter, Arasteh Keikawus, Huber Martin, Habermann Ruth, L'age M.

Artikel/Article: [Seltene Verläufe atypischer Mykobakteriosen bei AIDS. 287-292](#)