

Pulmonale Kryptosporidiose bei AIDS

W. Heise, K. Arastéh, Ursula Futh, M. L'age

Einleitung Kryptosporidien-Infektionen gehören bei der HIV-Infektion zu den AIDS-definierenden Erkrankungen und werden je nach geographischer Verteilung mit einer Inzidenz zwischen 4% in Mitteleuropa und 50% in Südamerika beobachtet (1, 2, 3). Anders als bei Immunkompetenten, bei denen epidemiehaftes Auftreten und selbst-limitierte Durchfälle auftreten, ist die Kryptosporidiose bei AIDS durch schwerste intermittierende oder chronische sekretorische Diarrhoen gekennzeichnet, die meist zu erheblicher Gewichtsabnahme, Kachexie, Malabsorption und der Entwicklung eines Wasting-Syndroms führen (4, 5). Im Gegensatz zu anderen opportunistischen Erregern mit Befall des Gastrointestinaltraktes bei AIDS fehlt für die Kryptosporidien-Enteritis ein sicheres kausales Therapiekonzept, sodaß die Behandlung dieser Infektion meist auf Therapieversuche mit verschiedenen Substanzen bzw. symptomatische Behandlungen beschränkt bleiben mußte (6, 7).

Bei fäkal-oralem Infektionsweg bleiben Kryptosporidien im allgemeinen auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt und werden im gesamten Verdauungstrakt vom Pharynx bis zum Rektum nachgewiesen. Während die genaue Pathogenese der Diarrhoe noch ungeklärt ist und sowohl Toxinproduktion, Motilitätsstörung und die Produktion von Neurotransmittern beteiligt sein könnten, ist die histologische Reaktion typischerweise gering und lediglich durch eine punktförmige Besiedlung des Bürstensaumes im Darmepithel gekennzeichnet (8). Mit dem Nachweis Kryptosporidien-assoziiierter Cholangitiden, bei 10% der AIDS-Patienten mit Kryptosporidien beobachtet, wurde der Erregertropismus für das hepatobiliäre System erkannt, das möglicherweise eine Bedeutung im Sinne eines Erregerreservoirs besitzt und durch eine Aszension der Kryptosporidien aus dem Duodenum erklärt wird (1, 4, 9).

Infektionen des Bronchialsystems durch Kryptosporidien wurden bisher nur in wenigen Einzelfällen beschrieben und ihr Auftreten pathogenetisch durch Aspiration von infektiösem Darminhalt erklärt (10, 11, 12, 13). Mit der folgenden Kasuistik eines AIDS-Patienten mit pulmonaler Kryptosporidiose soll auf die Bedeutung dieser seltenen Manifestationsform hingewiesen und Aspekte der Differentialdiagnose, Pathogenese und Therapie bei Kryptosporidien-Infektionen diskutiert werden.

Kasuistik Ein 37jähriger, seit 1984 HIV-positiver Patient stellte sich erstmals im Mai 1989 in unserer Klinik vor, wobei als erste AIDS-definierende Erkrankung eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie diagnostiziert wurde. Bestehende mäßige Durchfälle blieben trotz ausgiebiger mikrobiologischer Stuhl Diagnostik inklusive Spezialfärbungen für Parasiten und Mykobakterien ohne Erregernachweis. Im August 1989 wurde dann bei einem erneuten stationären Aufenthalt sowohl durch parasitologische Stuhluntersuchungen als auch durch Biopsien aus dem Dünndarm und Kolon eine intestinale Kryptosporidiose nachgewiesen. Die zum damaligen Zeitpunkt vorrangigen Therapieversuche mit Spiramycin, Ciprofloxacin, Retrovir, Pentamidin und Eflornithin konnten vorübergehend eine Reduktion der Diarrhoe bewirken, allerdings kam es beim Typ eines intermittierenden Durchfalls zu einer mäßigen Gewichtsabnahme von 6 kg bei weiterhin bestehender Erregerausscheidung. Wegen rezidivierender Oberbauchbeschwerden bei

wechselnder Diarrhoe-Intensität fanden sich bei Ösophagogastrroduodenoskopien bzw. Koloskopien im März 1990 histologisch weiterhin Besiedelungen des Magens, Duodenums und Kolons mit Kryptosporidien. Cholestasezeichen waren zu diesem Zeitpunkt nicht nachweisbar.

Im September 1990 erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme des Patienten wegen Oberbauchbeschwerden und Erhöhungen der Transaminasen bzw. Cholestaseparameter wie der alkalischen Phosphatase. Da im Oberbauchsonogramm eine Dilatation der intra- und extrahepatischen Gallengänge ohne gleichzeitigen Steinnachweis erkennbar war und somit der Verdacht auf eine erregerbedingte Cholangitis bestand, führten wir eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) durch. Hier bestätigte sich der Befund einer Cholangitis mit Wandunregelmäßigkeiten eines dilatierten Ductus hepatocholedochus sowie rarefizierten intrahepatischen Gallengängen ohne Nachweis einer Cholelithiasis. In der endoskopisch entnommenen Galle wurden mittels Kinyoun-Färbung Kryptosporidien nachgewiesen, sodaß eine biliäre Manifestation der Infektion mit diesem intestinalen Parasiten angenommen werden konnte. Wie bei insgesamt acht weiteren HIV-Patienten mit Kryptosporidien-assoziiierter Cholangitis wurde auch bei diesem Patienten eine Papillotomie durchgeführt, um einen leichteren Galleabfluß bei fehlender spezifischer antiparasitärer Therapie zu ermöglichen.

Bei weiter bestehenden intermittierenden Diarrhoen und in ihrer Intensität wechselnder Oberbauchsymptomatik wurde im Juli 1991 eine disseminierte Cytomegalievirus (CMV)-Infektion mit Manifestationen im oberen Gastrointestinaltrakt und am Auge, im Sinne einer Retinitis, diagnostiziert und eine Therapie mit Ganciclovir begonnen. Im Oktober desselben Jahres mußte der inzwischen stark kachektische Patient in stark reduziertem Allgemeinzustand erneut stationär aufgenommen werden, wobei jetzt eine pulmonale Symptomatik mit Husten, Dyspnoe und Fieber im Vordergrund standen. Radiologisch bestand eine vermehrte interstitielle Lungengefäßzeichnung ohne konfluierende Infiltrate, so daß zum Ausschluß einer *Pneumocystis carinii*-Pneumonie eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage durchgeführt wurde. Pneumozysten ließen sich (mittels Immunfluoreszenz und Grocott-Färbung) nicht nachweisen, jedoch Kryptosporidien in der zusätzlich durchgeführten Kinyoun-Färbung. Außer einer symptomatischen Therapie der pulmonalen Beschwerden des Patienten fand wegen des insgesamt sehr schlechten Zustandes des Patienten bei zur Zeit nur mäßiger Diarrhoe keine spezifische Kryptosporidien-Therapie statt. Der Patient verstarb einen Monat später unter dem Bild einer extremen Kachexie, einer Cholestase und einer pulmonalen Insuffizienz. Die Sektion des Patienten bestätigte neben der disseminierten CMV-Infektion einen intestinalen, biliären und auch intrapulmonalen Kryptosporidienbefall.

Diskussion Kryptosporidien aus der Gruppe der Kokzidien sind ebenso wie *Isopora belli* und die in der letzten Zeit gehäuft bei AIDS-Patienten nachgewiesenen Mikrosporidien (vor allem *Enterocytozoon bineusi*), Protozoen, die unter den Bedingungen der veränderten Erreger-Wirt-Situation bei der Immundefizienz zu Enteritis-Bildern unterschiedlicher Intensität führen. Als ubiquitär vorkommende Parasiten werden auf oral-fäkalem Weg infektiöse Oozysten aufgenommen, die in ihrem Entwicklungszyklus im Gastrointestinaltrakt über Sporozysten und Trophozoiten zu Merozoiten heranreifen, die dann im histologischen Präparat aus Biopsien des Verdauungstraktes nachgewiesen werden können. Die Ausscheidung von wiederum Oozysten bzw. Sporozysten ermöglicht bei entsprechendem Kontakt eine erneute Infektion, wobei das Nebeneinander verschiedener Zyklen eine intermittierende Erregerausscheidung erklärt (3, 8, 14). Nach quantitativen Untersuchungen sind ca. 5.000 bis 10.000 Oozysten/g wäßrigen Stuhls bzw. 10.000 bis 50.000/g geformten Stuhls zum parasitologischen Nachweis erforderlich.

Anderserseits scheint die Lokalisation des Kryptosporidienbefalls im Verdauungstrakt bedeutsam für die klinische Symptomatik zu sein: Ein Befall des Jejunums geht nach Literaturangaben mit einer stärkeren Xylose-Malabsorption als bei alleinigem Nachweis im Duodenum

oder Kolon einher. Im befallenen Organismus kommt es zu einer Besiedlung im Grenzbereich zwischen Ziliensaum und Zytoplasma mit insgesamt nur geringer Schleimhautreaktion. Als Teil der epithelialen Zellmembran ohne Penetration in Zytoplasma bleiben die Kryptosporidien somit auf eine Besiedlung des Gastrointestinaltraktes beschränkt und führen nicht zu einer Dissemination. Diese ist aus der Gruppe der HIV-assozierten Parasiten bisher nur bei Enzephalitozoon, aber nicht bei anderen bisher klassifizierten Mikrosporidien beschrieben worden. Der Gallenwegstropismus der Kryptosporidien äußert sich histologisch zwar in stärkeren cholangitischen Veränderungen mit Mukosa-Alteration, Ödem und lymphozytärer Infiltration, jedoch sind diese Manifestationen oft durch gleichzeitigen CMV- oder Mykobakterien-Befall bedingt (4, 8). Als Nachweismethode der Wahl haben sich für die Stuhlagnostik neben verschiedenen Anreicherungsverfahren (Zuckerflotation nach Sheather, Äther-Formalin-Anreicherung nach Ritchie) vor allem säurefeste Färbungen (modifizierte Ziehl-Neelsen, Kinyoun-Färbung, Auramin-Rhodamin-Färbung) bewährt (1, 3, 14, 15). Endoskopisch entnommene Biopsien aus dem Gastrointestinaltrakt können, vor allem wegen des intermittierenden Ausscheidertums, die Kryptosporidiendiagnose histologisch mit PAS-, HE- oder auch Ziehl-Neelsen-Färbung möglicherweise vor einen positiven Stuhlbefund stellen. Serologische Methoden wie der Indirekte Immunfluoreszenztest ergeben zwar positive Reaktionen als Ausdruck des Nachweises der Parasiteninfektion, lassen jedoch gerade bei der gestörten Antikörperantwort bei Immundefizienzen die Diagnose einer akuten Infektion nicht zu (1).

Pulmonale Manifestationen sind bisher nur in einzelnen Kasuistiken beschrieben worden und gelten als Rarität, verdeutlichen aber auch gleichzeitig die Besonderheit des Erreger-Wirt-Verhaltens der Kryptosporidien unter den Bedingungen der HIV-Infektion (10, 11, 12, 13). So hat die Beobachtung einer Lungenmitbeteiligung bei symptomatischen AIDS-Patienten vor allem die Frage des Übertragungsweges in Frage gestellt. Bei bekannter fäkal-oraler Infektion galt die Aspiration von infektiösem Darminhalt als einzig möglicher verantwortlicher Pathomechanismus für die pulmonale Mitbeteiligung, mußte aber bei einer nur geringen Anzahl pulmonaler Manifestationen bei gleichzeitigem intestinalen Befall als nicht sicher erscheinen. Da im Veterinärbereich eine Inhalation von Kryptosporidien beschrieben ist, wäre eine Aerosollübertragung auch beim Menschen denkbar, zumal Oozysten außergewöhnlich resistent gegen Umweltbedingungen sind und in der Literatur gleichzeitig respiratorische Manifestationen ohne gleichzeitigen intestinalen Befall dokumentiert sind (12).

Gleichzeitig ist allerdings auch die These einer hämatogenen Aussaat von Oozysten diskutiert worden, da die Erreger intrapulmonal intrazellulär in Makrophagen nachgewiesen wurden und hierüber eine Dissemination vermutet wird (12). Allerdings läßt das, ähnlich wie bei Kryptosporidien im Gastrointestinaltrakt, nur geringe invasive Verhalten an den Schleimhäuten mit geringen histologischen Reaktionen auch am Bronchialepithel mit Pneumonitis und alveolärem Ödem auch die Frage einer Dissemination unwahrscheinlich bleiben. Sicherlich muß aber bei diesen pathogenetischen Überlegungen die ebenfalls in der Literatur angesprochene Vorschädigung der Lunge bedacht werden, die für Kryptosporidien einen ähnlichen Pathomechanismus eines pulmonalen Befalls erklärt, wie er bei Aspergillosen bei AIDS-Patienten bekannt ist: Erst das durch eine gleichzeitig vorhandene Infektion mit *Mykobakterium avium*-intrazelluläre oder vor allem Zytomegalieviren bereits veränderte bzw. geschädigte Lungenparenchym ermöglicht eine zusätzliche Besiedlung mit Aspergillen oder Kryptosporidien im Sinne einer klinisch relevanten Superinfektion. Insgesamt kann die Frage des Übertragungsweges von Kryptosporidien bei pulmonalem Befall als noch nicht eindeutig geklärt angesehen werden. Aspiration von infektiösen intestinalen Sekreten scheint bisher der wahrscheinlichste Pathomechanismus zu sein; die Lungenvorschädigung dürfte, wie auch in unserer Kasuistik, die sekundäre Besiedlung des Wirtes mit Kryptosporidien ermöglichen. Eine genauere Beantwortung dieser Frage ist sicher erst durch eine systematische parasitologische Untersuchung von Bronchialsekret bei symptomatischen Patienten mit intestinalem Kryptosporidienbefall möglich.

Gleichzeitig sollte bei AIDS-Patienten mit pulmonaler Symptomatik wie Husten, Dyspnoe oder Fieber und unklaren pulmonalen Infiltraten differentialdiagnostisch neben den sehr viel häufigeren Infektionen mit *Pneumocystis carinii*, Mykobakterien, Aspergillen, Zytomegalievirus oder den diversen bakteriellen Erregern von Pneumonien, auch an die pulmonale Manifestation von Kryptosporidien gedacht und dieses bei der Diagnostik mit zusätzlichen parasitologischen Spezialfärbungen für Bronchiallavage oder Biopsiematerial (z. B. der Kinyoun-Färbung) berücksichtigt werden. Auf die differentialdiagnostische Unterscheidung von Oozysten von Kryptosporidien zu Toxoplasmen oder Pneumozysten in Giemsa oder säurefesten Färbungen von respiratorischen Sekreten für den geübten Untersucher wird in der Literatur verwiesen (11).

Therapieansätze für pulmonale Kryptosporidien-Manifestationen sind ebenso unbefriedigend wie die versuchsweise kausalen bzw. symptomatischen Therapieversuche von intestinalem Befall bei HIV-Patienten. Weder Antibiotika noch antiparasitäre Substanzen wie Pentamidine oder Eflornithin haben sich als sicher wirksam erwiesen (2, 3, 4, 6, 7, 16). Während für Verlaufsformen mit massiven Diarrhoen und extremer Kachexie bzw. Exsikkose bei AIDS derzeit vor allem Paromomycin und Octreotide verabreicht werden und immerhin passagere Ansprechraten von 40 bis 60% aufweisen können, bleibt für die wenigen Fälle mit pulmonaler Beteiligung eine symptomatische Therapie mit Expektorantien Mittel der ersten Wahl.

Zusammenfassung Pulmonale Manifestationen von Kryptosporidiosen treten bei AIDS selten auf und müssen von anderen opportunistischen Infektionen des Respirationstraktes abgegrenzt werden. Sie werden bei HIV-Patienten mit bekannter intestinaler Manifestation dieser Parasiten beobachtet, die bei der Immunschwäche durch erhebliche chronische oder intermittierende Diarrhoe mit Flüssigkeitsverlust, Kachexie, Malabsorption und Wasting-Syndrom gekennzeichnet sind. Pathogenetisch werden bei pulmonalen Kryptosporidiosen eine Übertragung durch Inhalation oder Aspiration bzw. eine hämatogene Streuung bei Vorhandensein einer Vorschädigung des Lungenparenchyms diskutiert. Standardisierte Färbungen wie z. B. die Kinyoun-Färbung sollten von Bronchiallavage oder Biopsiematerial zum Nachweis der Kryptosporidien angefertigt werden. Kausale Therapieformen für Kryptosporidien fehlen bisher, so daß die Therapie deshalb auf eine symptomatische Behandlung beschränkt bleibt.

Schlüsselwörter Kryptosporidien, AIDS, pulmonale Manifestation, parasitologische Diagnostik.

Summary *Pulmonary cryptosporidiosis in AIDS*

Pulmonary cryptosporidiosis in AIDS is rarely observed and should be differentiated from other opportunistic infections of the respiratory system. Pulmonary parasitic manifestations may appear in AIDS patients with intestinal alterations which are usually characterized by severe chronic or intermittent diarrhea, weight loss, malabsorption and wasting syndrome. Pathogenetically transmission by inhalation or aspiration or hematogenous dissemination on the basis of pre-existing lung destruction is discussed. Standard diagnostic methods (incl. Kinyoun stain) for bronchoalveolar lavage or bronchial biopsy are necessary for detection of pulmonary cryptosporidia. Reasonable and promising therapy concepts are lacking so far; therapy of cryptosporidia mainly consists of symptomatic treatment.

Key words Cryptosporidia, AIDS, pulmonary manifestation, parasitological diagnostics.

Literatur

1. SOAVE, R., JOHNSON, W. D. (1988):
Cryptosporidium and isospora belli infections.
J. Infect. Dis. 157, 225-229.
2. SIMON, D., WEISS, L., TANOWITZ, H. B., WITTNER, M. W. (1991):
Resolution of cryptosporidium infection in an AIDS patient after improvement of nutritional and immune status with octreotide.
Am. J. Gastroenterol. 86, 615-618.
3. MA, P. (1988):
Kryptosporidiose, Isosporiasis und Mikrosporidieninfektionen.
Verdauungskrankheiten 6, 111-124.
4. HEISE, W., MOSTERTZ, P., ARASTEH, K., GROSSE, G., L'AGE, M., ADUSU, E. K., FLESENKÄMPER, S. (1990):
Kryptosporidien bei AIDS – Klinische Verläufe und Therapieansätze.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 12, 305-312.
5. JUST, G., NEISEL, F., HELM, E. B., BRODT, H. R., STÜMER, S., STILLE, W. (1987):
Kryptosporidien-Infektionen bei AIDS.
Dtsch. Med. Wschr. 112, 378-381.
6. CONNALLY, G. M., DRYDEN, M. S., SHANSON, D. C., GAZZARD, B. G. (1988):
Cryptosporidial diarrhea in AIDS and its treatment.
Gut 29, 593-597.
7. ROLSTON, K. V. I., FAINSTEIN, V., BODEY, G. P. (1989):
Intestinal cryptosporidiosis treated with efloornithine: A prospective study among patients with AIDS.
J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 2, 426-430.
8. SOAVE, R., ARMSTRONG, D. (1986):
Cryptosporidium and cryptosporidiosis.
Rev. Infect. Dis. 8, 1012-1023.
9. GROSS, T. L., WHEAT, J., BARTLETT, M., O'CONNOR, K. W. (1986):
AIDS and multiple system organ involvement with cryptosporidium.
Am. J. Gastroenterol. 81, 456-458.
10. FORGACS, P., TARSHIS, A., MA, P., FEDERMAN, M., MELE, L., SILVERMAN, M. L., SHEA, J. A. (1983):
Intestinal and bronchial cryptosporidiosis in an immune deficient homosexual man.
Ann. Intern. Med. 99, 793-794.
11. BRADY, E. M., MARGOLIS, M. L., KORZENIOWSKI, O. M. (1984):
Pulmonary cryptosporidiosis in Acquired Immune Deficiency Syndrome.
JAMA 252, 89-90.
12. MA, P., VILLANUEVA, T. G., KAUFMAN, D., GILLOOLEY, J. F. (1984):
Respiratory cryptosporidiosis in the Acquired Immune Deficiency Syndrome.
JAMA 252, 1298-1301.
13. GOODSTEIN, R. S., COLOMBO, C. S., ILLFELDER, M. A., SKAGGS, R. E. (1989):
Bronchial and gastrointestinal cryptosporidiosis in AIDS.
J. Am. Osteopath. Assoc. 89, 195-197.
14. MÜLLER, H. E. (1986):
Kryptosporidiose-Erreger, Epidemiologie, Klinik und Nachweis.
Dtsch. Med. Wschr. 111, 146-151.
15. MA, P., SOAVE, R. (1983):
Three-step stool examination for cryptosporidiosis in 10 homosexual men with protracted watery diarrhea.
J. Infect. Dis. 147, 824-828.
16. KREINIK, G., BURSTEIN, O., LANDOR, M., BERNSTEIN, L., WEISS, L. M., WITTNER, M. (1991):
Successful management of intractable cryptosporidial diarrhea with intravenous octreotide, a somatostatin analogue.
AIDS 5, 765-767.

Korrespondenzadresse: Dr. Walter Heise
II. Innere Abteilung Auguste-Viktoria-Krankenhaus
Rubensstraße 125
D-1000 Berlin 41 · 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: 1993

Band/Volume: [15](#)

Autor(en)/Author(s): Heise Walter, Arasteh Keikawus, Futh Ursula, L'age M.

Artikel/Article: [Pulmonale Kryptosporidiose bei AIDS. 213-218](#)