

Fatale Aspergillose während eines Spitalneubaus bei einem HIV-Patienten mit ZNS-Lymphom

B. Naef, F. Fleisch, M. Kuhn, S. Ali, W. H. Reinhart

Abbildung 1.
MRI des Halsmarks mit
Raumforderung auf Höhe C4/C5:
Primäres ZNS-Lymphom.



Bei einem 49jährigen homosexuellen Patienten war seit 1984 eine HIV-Infektion bekannt. Seit 1996 stand er unter einer insuffizienten anti-retroviralen Zweier-Kombinationstherapie mit Zidovudin und Lamivudin. Im Mai 1998 wurden 236 CD4-Zellen/ μ l und 20 845 Kopien HIV-1-RNA/ml gemessen. Zur gleichen Zeit traten erstmals Kribbelparästhesien im Bereich des linken Armes und Fusses sowie eine leichte Schwäche der linken Hand auf. Eine vom Hausarzt veranlasste MRI-Untersuchung der Halswirbelsäule ergab eine intramedulläre zystische Raumforderung im Bereich C4/C5 (Abb. 1). Der Patient war afebril und befand sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Die physikalische Herz-Lungenuntersuchung war unauffällig. Die HWS-Beweglichkeit war normal. Neurologisch fanden sich Dysästhesien im Bereich C6–8 und der Zehenendglieder links. Weiter bestand eine linksbetonte Reflexasymmetrie an der oberen und unteren Extremität bei positivem Babinski links. Die rohe Kraft und der Tonus waren allseits normal.

Medizinische Klinik
und Pathologisches Institut,
Kantonsspital, Chur

Korrespondenz:
Prof. Dr. W. H. Reinhart
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-7000 Chur

Abbildung 2.
a: Thoraxbild nach 4wöchiger Hospitalisation
mit multiplen Rundherden.



b: Computertomographie mit multiplen,
häufig subpleuralen Infiltraten: Verdacht auf Aspergillose.



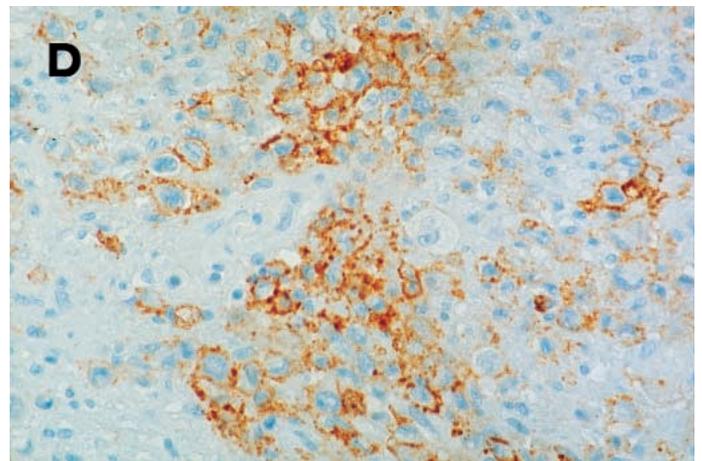
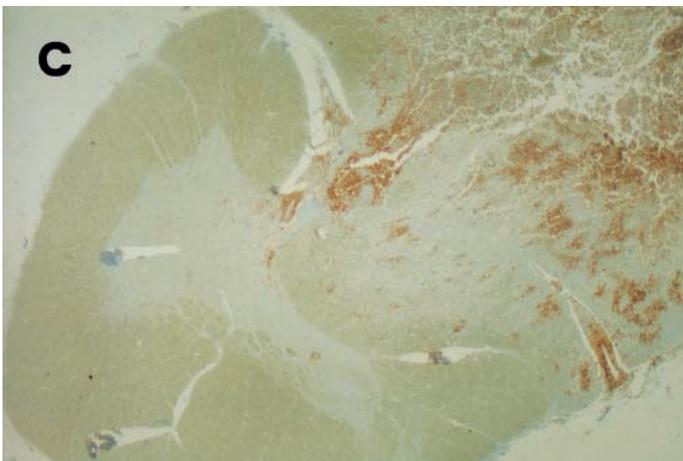
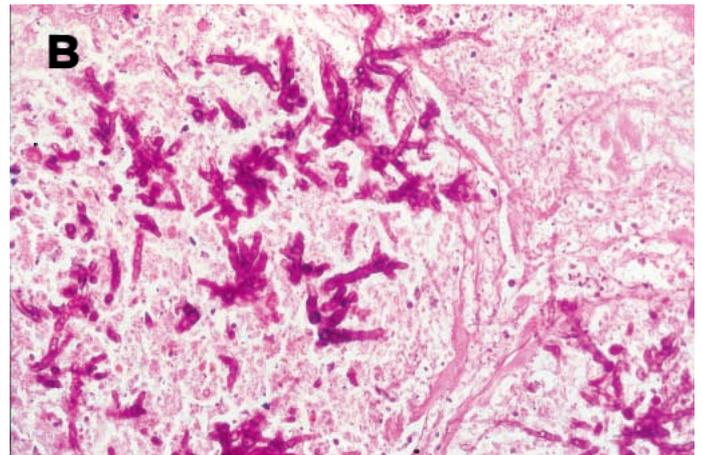
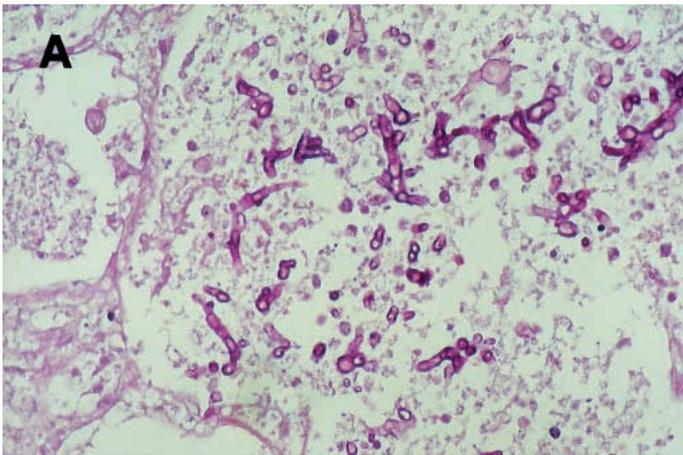


Abbildung 3.

Autoptische Befunde:

- A. Abszedierende Pneumonie mit PAS-positiven Aspergillen.
- B. Grosshirn mit nekrotisierender Entzündung und Aspergillen.
- C. Rückenmark mit Infiltration durch ein Lymphom vom B-Zelltyp.
- D. Rückenmark: positive immunohistochemische Reaktion mit CD 20.

Die umfangreichen Laboruntersuchungen ergaben negative Serologien für Borrelien und Toxoplasmose sowie einen erhöhten Titer für Treponemen (TPHA) von 160 (Norm <80). In der Liquoruntersuchung fanden sich 88 Zellen (98% mononukleär) bei einem erhöhten Gesamteiweiss von 0,88 g/L, die Zytologie und eine Flow-Zytometrie zeigten das Bild einer reaktiven Pleozytose ohne Hinweis für maligne Zellen. Die Suche nach Pilzen (insbesondere Kryptokokkus), Tbc, HSV-1, HSV-2 und CMV im Liquor war negativ. Der Nachweis des Epstein-Barr-Virus (EBV)-Genoms im Liquor war positiv, so dass von einem primären ZNS-Lymphom ausgegangen werden musste. Andere Lymphommanifestationen wurden nicht gefunden, eine abdomino-pelvine Computertomographie und eine Knochenmarksuntersuchung waren negativ.

Es wurde eine Bestrahlung des Zervikalmarks unter Dexamethason (4 × 4 mg) begonnen. Nach einer initialen Besserung trat unter Radiotherapie eine Progredienz der neurologischen Befunde auf, so dass diese abgebrochen wurde. Eine Dosisreduktion der Kortikosteroide führte jeweils umgehend zu einer Zustands-

verschlechterung, weshalb diese belassen wurden, was einen Insulin-bedürftigen Diabetes mellitus zur Folge hatte.

Vier Wochen nach Therapiebeginn trat eine akute Dyspnoe auf. Im Thoraxröntgenbild zeigten sich neu im Vergleich zum unauffälligen Eintrittsbild pulmonale Rundherde beidseits, im Thorax-CT multiple, teils subpleurale, teils einschmelzende Infiltrate, verdächtig auf eine Lungenaspergillose (Abb. 2). In der bronchoalveolären Lavage wurden *Aspergillus fumigatus* und *Xanthomonas maltophilia* kultiviert. Letztere wurden möglicherweise durch eine initiale zweiwöchige Therapie mit Penicillin G bzw. Ceftriaxon begünstigt. Trotz Behandlung der Aspergillose mit hochdosiertem Amphotericin B (75 mg tägl. i.v.) verstarb der Patient wenige Tage nach Diagnosestellung.

In der Autopsie bestätigte sich eine schwere, abszedierende Aspergillus-Pneumonie (Abb. 3A) mit zusätzlichen Abszessen in Grosshirn und Medulla oblongata (Abb. 3B). Im Zervikalmark fanden sich Überreste eines unter Bestrahlung nekrotischen Non-Hodgkin-Lymphoms vom B-Zell-Typ (Abb. 3C und D).

Während der Hospitalisationszeit war ein



A



B

Abbildung 4.

A. Helikopter-induzierte Staubeentwicklung beim Spitalneubau.
B. Positive Aspergillenkultur eines Abstrichs vom Zimmerbalkon des Patienten.

Spital-Um- und -Neubau mit starker Staubeentwicklung im Gange (Abb. 4A), was die Verbreitung der Aspergillen begünstigt haben dürfte. Abstriche vom Balkon und im Patientenzimmer ergaben Wachstum von *Aspergillus fumigatus* (Abb. 4B), wobei eine Typisierung und Vergleich der Patienten- und Umgebungsstämmen nicht mehr möglich war. In der Folge wurden spitalhygienische Massnahmen ergriffen, indem bei immunkompromittierten Patienten verschlossene Fenster und Balkontüren sowie häufige Feuchtreinigungen der Zimmer vorgesehen wurden. Die Umgebung der Baustelle wurde zur Reduktion der Staubeentwicklung zweimal täglich abgespritzt. Obwohl das Spital zu diesem Zeitpunkt noch über keine Zimmer mit speziellen Lüftungen (Überdruck-Ventila-

tion, Zuluft-Filterung, Laminar-flow-Einheiten) verfügte, traten in der Folge keine weiteren Fälle mit Aspergillosen mehr auf.

Kommentar

Mittels moderner Bildgebung und einer molekularbiologischen Untersuchung (EBV-Genom-Nachweis im Liquor) konnte ein primäres ZNS-Lymphom diagnostiziert werden. Es ist eine Seltenheit, wenn ein maligner Prozess auch ohne Histologie typisiert werden kann. Die Diagnose bestätigte sich schliesslich in der Autopsie. Der Nachweis von EBV-Genomanteilen mittels PCR im Liquor spricht mit einer 100%-Sensitivität und 98,5%-Spezifität für das Vorliegen eines AIDS-assoziierten, primären ZNS-Lymphoms [1], meistens hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zell-Typ.

Der Krankheitsverlauf war kompliziert durch eine invasive Aspergillose mit Lungen- und Hirn-Befall, einer seltenen, meist tödlich verlaufenden Pilzinfektionskrankheit, welche fast ausschliesslich immunkompromittierte Patienten betrifft. Das radiologische Bild mit multiplen, teils subpleuralen und teils einschmelzenden Lungeninfiltraten sowie Kavernenbildung ist typisch. Bei HIV-Patienten ist diese Erkrankung meistens eine terminale Komplikation und tritt in der Regel erst bei einer CD4-Zellzahl von $<50 \mu\text{l}$ auf [2]. Prädisponierend waren in unserem Fall neben der HIV-Erkrankung eine mögliche Makrophagen-Dysfunktion [3] sowie der langdauernde Einsatz von hochdosierten Steroiden und der sich darunter entwickelnde sekundäre Diabetes mellitus. Ob der Patient die Aspergillen tatsächlich im Spital erworben hat, was bei etwa 40% der invasiven Aspergillosen der Fall ist [4], oder ob er bereits vorher kolonisiert war, bleibt spekulativ. Als Altstadtbewohner hatte er keine nennenswerte Präexposition. Die Umgebungsarbeiten im Spitalbereich im Frühsommer (Juni), mit bekanntermassen höheren Aspergillen-Konzentrationen als im Herbst und Winter, machen eine nosokomiale Infektion wahrscheinlicher. Trotz Behandlung mit hochdosiertem Amphotericin B i.v. (1 mg/KG pro Tag) ist die Mortalität bei der invasiven Aspergillose immer noch sehr hoch, bei zerebralem Befall liegt sie bei über 95% [5]. Deshalb sind Massnahmen zur Verhütung nosokomialer Aspergillosen sehr wichtig. Dazu gehören gemäss dem Center of Disease Control and Prevention (CDC) in erster Linie Mittel der Infektionsüberwachung mit Luftkeimmessungen, periodischen mikrobiologischen Überprüfungen und die Überwachung von Hochrisiko-Patienten (Verkürzung der granulozytopenischen Phase nach Zytostatika durch Wachstumsfaktoren wie G-CSF, Zimmer mit Überdruckventilation und Zuluft-Filterung

mit HEPA(high efficiency particulate air)-Filtern oder Laminar-flow-Einheiten, verlassen der Isoliereinheit nur mit HEPA-Maske.

Dieser illustrative Fall zeigt auf der einen Seite mit der Diagnose des ZNS-Lymphoms die grossen Möglichkeiten der heutigen molekularen

Methoden; auf der anderen Seite ist die wahrscheinlich nosokomial erworbene Aspergillose ein Hinweis, dass Spitalneubauten nicht nur gesundheitspolitische, sondern auch spitalhygienische Probleme bieten können.

Literatur

- 1 Cinque P, Brytting M, Vago L, Castagna A, Parravicini C, Zanchetta N, et al. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993;342:398-401.
- 2 Denning DW, Follansbee S, Scolaro M, Norris S, Edelstein D, Stevens DA. Pulmonary aspergillosis in AIDS. *N Engl J Med* 1991;324:654-62.
- 3 Roilides E, Holmes A, Blake C, Pizzo PA, Walsh TJ. Defective antifungal activity of monocyte-derived macrophages from human immunodeficiency virus-infected children against *Aspergillus fumigatus*. *J Infect Dis* 1993;168:1562-65.
- 4 Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:310-350.
- 5 Denning DW. Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-805.