

Invasive zerebrale Aspergillose bei immunkompetentem Patienten

C. Eigenmann^a, A. Trampuz^b, A. Probst^c, U. Flückiger^b

Ein 68jähriger Patient hatte sieben Wochen vor Hospitalisation starke persistierende Schmerzen im rechten Auge bei einem normalen ophthalmologischen Status und 3 Wochen vor Spitalweisung eine Einschränkung des rechten Gesichtsfeldes. Die Blutuntersuchung zeigte ein normales Blutbild und Chemogramm, das CRP war <5 mg/L. Bei Verdacht auf ein vaskuläres Geschehen wurde eine Duplexuntersuchung der extra- und intrakraniellen Gefässe durchgeführt, die keine klinisch relevanten Stenosen zeigte. Auch das EKG zeigte keine Hinweise für eine kardiale Emboliequelle. Die rheumatologische Abklärung ergab einen ANA-Titer von 1:640 (normal <1:40) bei einem Anti-DNA-Antikörpertiter von 8 (normal <7). Die Rheumafaktoren waren negativ. Bei zunehmendem Visusverlust wurde eine Vaskulitis postuliert und eine 4tägige probatorische Steroidtherapie mit Prednison 100 mg/Tag p.o. durchgeführt. Initial kam es zu einer subjektiven Verbesserung des Visus, der sich jedoch nach zwei Tagen wieder verschlechterte, bis zur Amaurose. Die Steroidtherapie wurde abgesetzt und der Patient für weitere Abklärungen hospitalisiert.

Bei Eintritt fand sich ein afebriler Patient in gutem Allgemeinzustand (74 kg, 170 cm, Blutdruck 140/90 mm Hg, Herzfrequenz 78/min). Augenmotilität und Kopfbeweglichkeit waren nicht eingeschränkt, ohne Meningismus. Die ophthalmologische Untersuchung ergab eine Amaurose rechts mit diskret erweiterter Pupille. Der Augenfundus zeigte eine temporal schlecht begrenzte Papille rechts. Der übrige Neurostatus sowie der internistische Status erbrachten Normbefunde. Das Blutbild war bei Eintritt normal (Hämoglobin 17,4 g/dL, Leukozyten 5,3 G/L mit normaler Verteilung). Das Chemogramm ergab folgende Werte: Natrium 141 mmol/L, Kalium 4,0 mmol/L, Kreatinin 45 mg/L, Bilirubin 5 mmol/L und normale Leberwerte. Die Glukose war 6 mmol/L, das C-reaktive Protein (CRP) <5 mg/L, die Blutsenkungsreaktion 8 mm in der 1. Stunde.

Das Kernspintomogramm (MRI) und die Computertomographie des Neurokraniums zeigten im Bereiche des rechten Sinus sphenoidalis lateral einen 8 mm grossen raumfordernden Prozess mit ossärer Destruktion im Bereich der Wandung und Infiltration des Nervus opticus.

Differentialdiagnostisch kam neben einem bakteriellen Abszess ein Karzinom oder ein Lymphom in Frage. Bei der operativen Exploration der tumorartigen Raumforderung im rechten Sinus sphenoidalis entleerte sich eine leicht körnige Abszessflüssigkeit. Die histologischen Untersuchungen ergaben eine unspezifische lymphoplasmozytäre Entzündung ohne Hinweise für ein Malignom oder eine invasive Pilzinfektion. In mehreren Biopsien und Abstrichen vom Sinus sphenoidalis wuchs *Aspergillus fumigatus* als Monokultur bereits innerhalb von 24 Stunden nach Abnahme.

Es folgte die sofortige Einleitung einer Therapie mit Amphotericin B (Fungizone[®]) 1,5 mg/kg Körpergewicht i.v./Tag. In der ersten postoperativen Woche verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten. Das Schädel-MRI fünf Tage nach Operation zeigte deutliche Befundprogredienz mit Zunahme des Exophthalmus und Infiltration des Nervus opticus sowie des retrobulbären Fettgewebes. Drei Wochen später trat eine abrupte Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf, mit Abfall der Glasgow-Coma-Scale (GCS) von 15 auf 8 und Fieber bis 42 °C. Bei der neurologischen Untersuchung fand man eine schlaffe Hemiparese rechts mit Fazialisbeteiligung und Aphasie. Im Schädel-MRI zeigten sich umschriebene Hyperintensitäten im linksseitigen Pons, in der rechten Kleinhirnhemisphäre und im Marklager. Die Blutkulturen blieben negativ. Das CRP lag bei 9 mg/L.

Eine MRI-Angiographie (MRA) sechs Wochen nach Eintritt zeigte starke Kaliberschwankungen sämtlicher intrakranieller Gefässe sowie eine hochgradige Stenose der Arteria basilaris, welche alle bei Eintritt nicht ersichtlich gewesen waren. Die Läsion des Pons war nun scharf demarkiert und erstreckte sich bis in den Pedunculus cerebri und die Medulla oblongata. Bei Verdacht auf eine Progredienz des Aspergillusinfektes unter Amphotericin B wurde eine experimentelle Therapie mit Voriconazole durchgeführt. In den folgenden zwei Wochen verschlechterte sich der Patient mit einem weiteren GCS-Abfall auf 3. Er verstarb zwei Monate nach Eintritt. Die durchgeführte Autopsie bestätigte die klinische Diagnose einer invasiven zerebralen *Aspergillus-fumigatus*-Infektion.

^a Medizinische Universitätsklinik B, Basel

^b Abteilung für Infektiologie, Universitätsspital Basel

^c Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel

Korrespondenz:

PD Dr. med. U. Flückiger
Abteilung für Infektiologie
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

uflueckiger@uhbs.ch

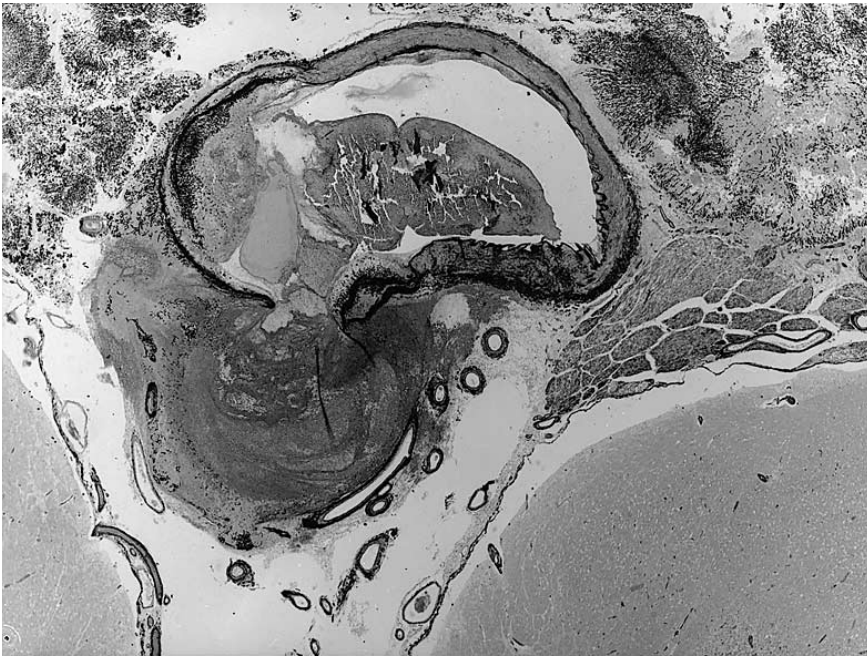


Abbildung 1a.
Querschnitt durch die Arteria basilaris mit echtem mykotischem Wandaneurysma, Wandruptur im aneurysmatischen Teil der Arterie und Blutaustritt in den Subarachnoidalraum. Die Arterienwand und die Leptomeningen sind herdförmig durchsetzt von Aspergillusfäden. Grotkotsche Färbung $\times 10$.



Abbildung 1b.
Detailaufnahme der Arterienwand: Die Arterienwand sowie die Leptomeningen sind herdförmig durchsetzt von Aspergillusfäden. Grotkotsche Färbung $\times 140$.

Es wurde eine schwere granulomatöse abszedierende Pilzmeningitis mit multiplen septisch-mykotischen Gefässwandzerstörungen und Wandausbuchtungen (echte mykotische Aneurysmata) (Abb. 1), v.a. der Arteria basilaris und ihrer Äste sowie der Arteria carotis interna rechts nachgewiesen. Sekundäre ischämische Parenchymnekrosen bestanden in der Pons-Basis, im Mittelhirn, im vorderen Corpus striatum mit Einbeziehung der Capsula interna und in der Grosshirnmarksubstanz. In Blutkulturen und Milzabstrich konnten post mortem keine Aspergilluspilze nachgewiesen werden. Die Dissemination war auf das zentral nervöse System begrenzt.

Kommentar

Invasive Aspergillenerkrankungen bei immun-kompetenten Patienten sind selten, obschon zahlreiche Fallbeschreibungen existieren [3, 5, 7, 8]. Bei immunsupprimierten Patienten hingegen sind diese Erkrankungen häufiger und gut dokumentiert [1, 7–9].

Unter einer invasiven Aspergillus-Sinusitis werden klinisch drei unterschiedliche Entitäten verstanden [1]. Erstens, die akute invasive Aspergillus-Rhinosinusitis, eine häufige Manifestation bei neutropenischen Patienten und

Knochenmarktransplantierten. Zweitens, die chronisch invasive Aspergillus-Sinusitis, die als Erkrankung bei nicht oder nur wenig Immunsupprimierten beschrieben ist. Sie wird bei unserem Patienten postuliert. Drittens wird das paranasale Aspergillus-Granulom [5] beschrieben, eine in den Tropen vorkommende Variante der chronisch invasiven Aspergillus-Sinusitis. Die Sinusitis des Sphenoids ist seltener als diejenige der übrigen Nasennebenhöhlen. Häufig präsentieren sich diese Patienten mit Kopfschmerzen [8]. Die Schmerzen sind oft retroorbital, frontal, temporoparietal oder okzipital lokalisiert und werden nicht selten als Migräne verkannt. Somit bleibt die Diagnose lange unklar. Bei invasivem Verlauf der Sinusitis sphenoidalis können weitere Symptome auftreten, welche sich durch die Invasion der anatomisch benachbarten Strukturen ergeben, wie dem Nervus opticus, der Dura und dem Sinus cavernosus mit den Hirnnerven III–VI und den Arteriae carotides internae. In einer Serie von 30 Fällen einer infektiösen Sinusitis sphenoidalis (bakteriell und mykotisch) waren Aspergillen in 10% als verursachender Keim beschrieben [2]. Unser Patient präsentierte sich mit retroorbitalen Schmerzen und einem Visusverlust, der zur Amaurose führte. Systemische Infektzeichen wie Fieber oder ein erhöhtes C-reaktives Protein hatte der Patient jedoch nicht.

Im Gegensatz zu den publizierten Fällen war bei unserem Patienten der letale Ausgang trotz chirurgischer Herdsanierung und frühzeitiger adäquater Therapie nicht zu verhindern [8]. Die häufigste Eintrittspforte eines Aspergillus-Infektes ist die Lunge. Die primäre ökologische Nische des *A. fumigatus* sind faulende Pflanzen. Ländliche Regionen, insbesondere landwirtschaftliche Betriebe, stellen eine Quelle für Aspergillus-Infektionen dar. Infektionen können durch Kompostieren erworben werden [1]. Als prädisponierende Konditionen für die Aspergillose sind Granulozytendysfunktion, Granulozytopenie, HIV-Infektion, die chronische Granulomatose, Kortikosteroidtherapie, Chemotherapie bei Malignompatienten und Immunsuppression nach Organtransplantation bekannt [1, 4, 6, 9]. Diabetes mellitus [1, 3, 5] und Alkoholabusus [1] werden ebenfalls als prädisponierende Faktoren beschrieben. Bei unserem Patienten fanden wir keinen dieser Risikofaktoren. Als Hobbygärtner mit Komposthaufen hatte er jedoch wahrscheinlich wiederholte Expositionen mit Aspergillussporen.

Kortikosteroide hemmen das Abtöten von Pilzsporen und von Hyphen durch Makrophagen und Neutrophile [1] sowie die Mobilisation von neutrophilen Zellen [4]. Unser Patient hatte eine probatorische Steroidtherapie von 4 Tagen. Die kurze Therapiedauer scheint uns jedoch nicht ausreichend als Erklärung für den rasch progredienten Verlauf.

Der von uns beschriebene immunkompetente Patient hatte keinen fassbaren Risikofaktor für eine invasive Aspergillose. Eine Disposition bei nicht entdecktem Immundefekt ist möglich. Eine lokale Invasion ist auch beim Immunkompetenten möglich, deshalb muss eine bildgebende Abklärung (CT, MRI), die operative Sanierung und die systemische antimykotische Therapie rasch erfolgen.

Da die Symptome einer isolierten Sinusitis sphenoidalis oft nur Kopfschmerzen sind, wird die Diagnose häufig verpasst. Der Kliniker sollte dieses Krankheitsbild kennen, da nur eine frühe Diagnose und Therapie zur Heilung führt.

Literatur

- 1 Denning DW. Invasive Aspergillose. State-of-the-art clinical article. Clin Infect Dis 1998;26:781-805.
- 2 Lew D, Southwick FS, Montgomery WW, Weber AL, Baker AS. Sphenoid sinusitis. A review of 30 cases. N Engl J Med 1983;309:1149-54.
- 3 McGuirt WF, Harrill JA. Paranasal sinus aspergillosis. Laryngoskop 1979;89:1563-8.
- 4 Schaffner A, Douglas H, Braude A. Selective protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance to aspergillus. J Clin Invest 1982;69:617-31.
- 5 Veress B, Malik OA, El Tayeb AA, El Daoud S, Mahgoub ES, El Hassan AM. Further observations on primary paranasal aspergillus granuloma in the Sudan. Am J Trop Med Hyg 1973;22:765-72.
- 6 Vogeser M, Haas A, Ruckdeschel G, von Scheidt W. Steroid-induced invasive aspergillosis with thyroid gland abscess and positive blood cultures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:215-6.
- 7 Washburn RG, Kennedy DW, Beley MG, Henderson DK, Bennett JE. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. Medicine 1998; 67:231-247.
- 8 Yiotakis I, Psarommatis I, Seggas I, Manolopoulos L, Ferekidis E, Adamopoulos G. Isolated sphenoid sinus aspergilloma. Rhinology 1997; 35:136-9.
- 9 Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. Medicine 1970;49:147-72.