

# Status febrilis, abszedierendes Lungeninfiltrat und Thoraxwandschwellung

S. Jourdan<sup>a</sup>, R. Frei<sup>b</sup>, M. Frey<sup>c</sup>

## Anamnese und Befunde

Bei der 79jährigen Patientin ist seit 1948 eine Sarkoidose mit pulmonalem Befall sowie Iridozyklitiden bekannt, die unter 5 mg Prednison über Jahre stabil war. Die **notfallmässige** Zuweisung erfolgte wegen Status febrilis seit einer Woche und Leukozytenanstieg trotz Antibiose mit Clarithromycin 2 × 250 mg. Die Patientin klagte über zunehmendes Krankheitsgefühl und Schwäche seit 3 Wochen. Bei Eintritt sahen wir eine kachektische Patientin (BMI 15 kg/m<sup>2</sup>), deren Status bis auf eine Schwellung über der rechten Thoraxwand in Höhe des Brustansatzes unauffällig war. Der subkutan gelegene und nicht gerötete Prozess war ausgesprochen druckdolent und von derber Konsistenz mit einem Durchmesser von etwa 10 cm. Temperatur: 38,5 °C.

**Labormässig** leichte Anämie mit Hb von 120 g/L, Leukozytose von 24,3 × 10<sup>9</sup>/G mit 17% Stabkernigen, 76% Segmentkernigen und 1% Lymphozyten. Leichte Thrombozytose von 487 × 10<sup>9</sup>/G, CRP 9,8 mg/L. In den Blutkulturen konnte kein Wachstum nachgewiesen werden.

**Radiologisch** fand sich ein zunehmend fleckiges Infiltrat im rechten Mittelfeld sowie im Seitenbild retrosternal eine neue Verschattung mit zentraler Höhlenbildung (Durchmesser ca. 0,7

× 1,5 cm) und Spiegelbildung. Im weiteren fiel ein ausgedehnter Pleuraerguss rechts auf.

## Differentialdiagnostische Überlegungen

Die klinische Problemstellung umfasste drei Punkte:

- Status febrilis persistierend unter Antibiotikatherapie.
- Subkutaner, dolenter Prozess unklarer Ätiologie.
- Radiologisch einschmelzendes Infiltrat im rechten Mittelfeld und Pleuraerguss rechts bei vorbestehender Sarkoidose.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen die häufigsten Differentialdiagnosen abszedierender pulmonaler Prozesse sowie subkutaner Abszesse. Differentialdiagnostisch dachten wir in erster Linie einerseits an eine Aktinomykose, andererseits an eine Mykobakteriose.

## Weitere Untersuchungen

Die ultraschallgesteuerte Pleurapunktion ergab zirka 800 mL Flüssigkeit im Sinne eines gra-

**Tabelle 1.**

**Differentialdiagnose subkutaner Abszesse** (nach Braun-Falco [3] unvollständig).

<b>Primäre Pyodermien</b>	Erysipel hyperplastische und proliferative Läsionen (Myzetom) Aktinomykose	Streptokokken  <b>Nokardien</b> <b>Actinomyces</b> Pseudomonas, S. aureus
<b>Sekundäre bakterielle Infektionen</b>	kutane Beteiligung eines systemischen bakteriellen Infektes	S. aureus  N. meningitidis N. gonorrhoeae <b>Nokardien</b>
<b>Para- und postinfektiös</b>	Erythema nodosum	Streptokokken M. tuberculosis M. leprae u.a.

<sup>a</sup> Universitäts-Kinderspital beider Basel

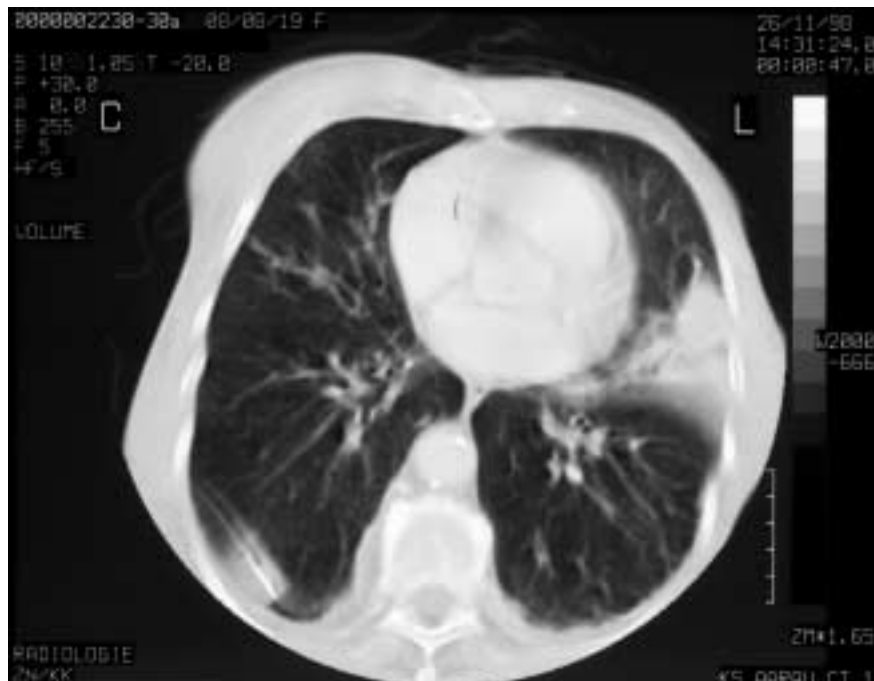
<sup>b</sup> Bakteriologielabor, Kantonsspital Basel

<sup>c</sup> Klinik Barmelweid

**Tabelle 2. Differentialdiagnose abszedierender Lungenprozesse**  
(nach Brewis [1] nicht vollständig).

<b>Infektiös</b>	Pilze	Histoplasma Blastomyces Cryptococcus Aspergillus
	Parasiten	Entamoeba Echinococcus Pneumocystis carinii
	Bakterien	Anaerobier Aerobier Mykobakterien <b>Nocardia spp.</b> <b>Actinomyces spp.</b>
<b>Idiopathisch</b>	Sarkoidose	
<b>Immunologisch</b>	z.B. Wegener-Granulomatose	
<b>Thromboembolisch</b>	septische Embolien Infarktpneumonie mit Einschmelzung	
<b>Neoplastisch</b>	zerfallender Lungentumor Metastasen Morbus Hodgkin	

**Abbildung 1.**  
Computertomographie:  
keilförmige, zum Teil reti-  
kuläre, zum Teil azinäre  
Herdbildungen in beiden  
Lungen.

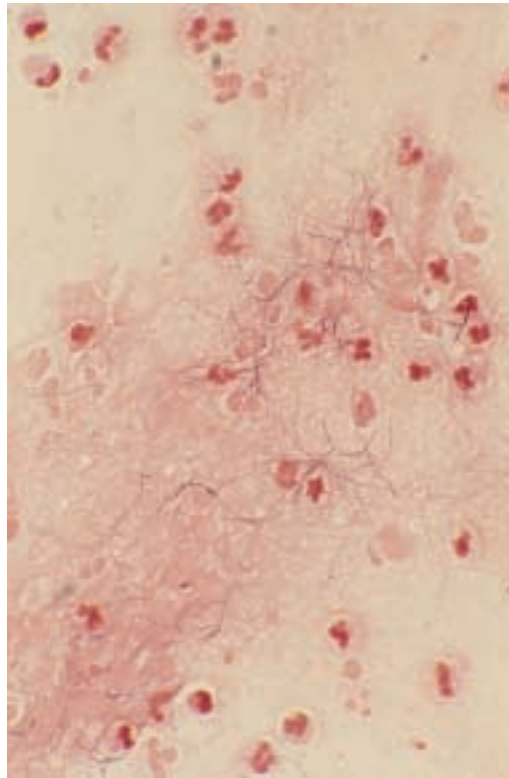


nulozytären Exsudates mit lymphozytärem Anteil (25% Lymphozyten, Eiweiss 35 g/L, LDH 245 U/L, pH 7,56 und Glukose 5,54 mmol/L). Die zytologische Untersuchung konnte keine malignen Zellen nachweisen.

Die **Sonographie** der Brustschwellung ergab eine im Bereich der Subkutis bis ins Muskelgewebe reichende aufgelockerte, echoarme Zone ohne Kapselbildung. Von der Echogenität her war eine Eiteransammlung möglich. In der **Feinnadelpunktion** der Brustwandschwellung konnte dickflüssiger Pus abpunktiert werden,

der im Direktpräparat (Grampräparat) grampositive Stäbchen zeigte, die identisch waren mit den Erregern in der **Sputumbakteriologie**. Der Befund wurde direktmikroskopisch (Abb. 2) als verdächtig auf Aktinomykose interpretiert. **Serologisch** wurde eine **HIV-Infektion** ausgeschlossen. **Computertomographisch** (Abb. 1) zeigten sich keilförmige, zum Teil retikuläre, zum Teil azinäre Herdbildungen in beiden Lungen, wobei angesichts der vorbestehenden Veränderungen keine definitive Beurteilung möglich war. Differentialdiagnostisch

**Abbildung 2.**  
Gram-Direktpräparat mit Nachweis von grampositiven, granulären und teilweise verzweigten Stäbchen (kulturell Wachstum von Nokardien).



mussten auch Infarktpneumonien mit Einschmelzungen im medianen Mittellappen erwogen werden.

Die weitere **bakteriologische Aufarbeitung** (Bakteriologielabor, Kantonsspital Basel) ergab überraschenderweise den Nachweis von Nokardien. Aufgrund phänotypischer Merkmale und der Sequenzanalyse des 16S rRNS-Gens wurde ein *N. transvalensis*-ähnlicher Stamm identifiziert. Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) mittels E-Test auf Mueller-Hinton-Agar ergab eine Penizillin-Resistenz (>32 mg/L), hingegen tiefe MHKs für Ceftriaxon (0,5 mg/L), Sulfamethoxazol/Trimethoprim (0,25 mg/L) und Amoxicillin/Clavulansäure (0,5 mg/L).

### Weiterer Verlauf

Nachdem initial unter der Vermutungsdiagnose einer Aktinomykose mit Penizillin i.v. behandelt worden war, erfolgte der Wechsel auf Ceftriaxon i.v. nach Erhalt der obgenannten bakteriologischen Resultate. Später bei bekannter Augmentin-Unverträglichkeit wurde die weitere Therapie mit Minocyclin per os 2 × 100 mg (bei Körpergewicht um 40 kg) weitergeführt. Die weiteren Kontrollen ergaben nach 1½ Monaten eine deutliche Regredienz der Infiltrate und des Hautbefundes. Die im weiteren durchgeführten ambulanten Kontrolluntersuchungen zeigten eine Verbesserung des Allgemein-

zustandes, Gewichtszunahme, Normalisierung der Entzündungsparameter sowie Regredienz der infiltrativen Veränderungen im Bereich des Oberlappens links sowie des lateralen Mittelsegmentes. Ein geringer rechtsseitiger Pleuraerguss persistierte allerdings.

Eine weitere Nachkontrolle nach nun 6monatiger resistenzgerechter Antibiotikatherapie ergab sowohl klinisch, labormässig als auch radiologisch eine fast vollständige Regredienz, so dass die Therapie mit Minocyclin sistiert wurde.

### Diagnose und Beurteilung

1. Pulmonale Nokardiose mit subkutaner Abszessbildung.
2. Inaktive Sarkoidose mit atypischem Lungenbefall:
  - Status nach rezidivierenden Iridozyklitiden;
  - kein Hinweis für Reaktivierung.
3. Unklare Polyneuropathie, evtl. im Rahmen der Sarkoidose.
4. Kachexie (BMI 15,6 kg/m<sup>2</sup>).
5. Osteoporose.

Ob der Nokardien-Hautabszess als hämatogene Manifestation einer Lungen-Nokardiose zu sehen ist oder ob der pulmonale Abszess durch Infiltration einer kutanen Infektion zustande kam, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Nicht systemische, z.B. kutane Manifestationen gelten als die häufigsten Formen bei immunkompetenten Patienten. Bei unserer Patientin bestehen keine Hinweise für eine generalisierte relevante Immundefizienz, die seit Jahren eingenommene Steroidtherapie war mit Prednison 5 mg gering. Vom radiologischen Aspekt her erscheint eine primär pulmonale Nokardiose wahrscheinlicher.

### Kommentar

#### Erreger

Direktmikroskopisch imponieren Nokardien als grampositive, feine, pleomorphe, teils verzweigte Stäbchen, die morphologisch von Actinomyces kaum zu unterscheiden sind. Bei schwachen Säuren (modifizierte Ziehl-Neelsen-Färbung) reagieren sie partiell säurefest. Im Gegensatz zu Actinomyces handelt es sich um obligate Aerobier, welche auf gewöhnlichen Nährmedien kultivierbar sind. Wegen der langen Generationszeit kann eine Bebrütungszeit bis 3 Wochen nötig sein. Die 3 wichtigsten Spezies sind *N. asteroides* (80%), *N. brasiliensis* und *N. otitidiscaviarum*. Bei unserer Patientin wurde aufgrund der Sequenzanalyse ein *N. transvalensis*-ähnlicher Stamm festgestellt, der ebenfalls als lungentypisch gilt [6].

Die **Diagnose** wird durch mikroskopischen und kulturellen Erregernachweis aus Sputum oder Eiter gestellt. Oft müssen invasive Methoden angewendet werden (Bronchoskopien, Nadelaspirationen usw.). Es stehen noch keine serologischen Tests zur klinischen Verfügung.

Bei Patienten mit Nokardien-Pneumonie soll eine systemische Nokardiose ausgeschlossen werden (Anamnese, Klinik). Bei klinischem Verdacht werden Blutkulturen empfohlen, die bis 4 Wochen inkubiert und mittels Subkulturen überprüft werden sollten. Alternativ eignet sich besonders das Lyse-Zentrifugationssystem (ISOLATOR™).

### Epidemiologie und Klinik

Die ubiquitär in Boden und Wasser vorkommenden Nokardien können sich sowohl opportunistisch als auch primär pathogen verhalten. Bei den seltenen pulmonalen oder systemischen Erkrankungen (etwa 1000 Fälle pro Jahr in den USA) sind Erwachsene und Männer häufiger betroffen, als Risikofaktoren gelten eingeschränkte Immunkompetenz und Langzeit-Steroidtherapien. **Histologisch** finden sich nicht gut abgekapselte Abszesse mit Nekrosen und vielen neutrophilen Granulozyten. Dies erklärt die relativ hohe Neigung zu systemischen Streuungen. Die **pulmonale Nokardiose** imponiert in der Regel als subakute Pneumonie mit langsamer Symptomentwicklung über Tage und Wochen, oft begleitet von Anorexie, Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl und Fieber. Der weitere Verlauf zeigt nicht selten Remissionen und Exazerbationen. Radiologisch finden sich typischerweise Infiltrate und noduläre Verschattungen mit Kavitationen, in etwa einem Drittel der Fälle ist ein Empyem nachweisbar. Nicht selten liegt eine **extrapulmonale systemische Nokardiose** vor (in 50% der pulmonalen Nokardiosen), wobei klinisch häufig ein subakuter oder chronischer Abszess zu finden ist. Problematisch ist das relativ häufige Auftreten von ZNS-Abszedierungen. Die bei der Aktinomykose bekannte Fistelneigung ist bei der Nokardiose seltener anzutreffen. Bei Patienten mit intaktem Immunsystem kann es zur **transkutanen Inokulation** kommen, die als phlegmonöse Entzündung des Subkutan-

gewebes, als lymphokutanes Syndrom und als Myzetom imponiert.

### Therapie und Prognose

Sulfonamide gelten als Mittel der Wahl (Sulfadiazin oder Kombination Sulfamethoxazol/Trimethoprim). Die wahrscheinlich geeignetste perorale Alternative ist Minocyclin (2 × 200 mg/d). Bei schwerkranken Patienten, unbefriedigendem Ansprechen oder Verdacht auf ungenügende Resorption sollte die Therapie zumindest initial parenteral verabreicht werden. Von den meisten Autoren wird eine Kombination aus zwei oder mehr antimikrobiellen Substanzen empfohlen. Aufgrund guter In-vitro-Aktivität und dokumentierter klinischer Wirksamkeit stehen folgende Kombinationen im Vordergrund: Amikacin plus Imipenem oder Amoxicillin/Clavulansäure oder Ceftriaxon oder Cefotaxim. Obwohl noch keine standardisierte Resistenzprüfung für Nokardien existiert, sind Bestimmungen von MHKs an einem spezialisierten Labor nützlich. Nokardien-Infekte verlaufen häufig rezidivierend, so dass eine langdauernde antimikrobielle Behandlung notwendig ist. Bei nicht immunsupprimierten Patienten werden Therapiezyklen von 3 bis 12 Monaten empfohlen, bei ZNS-Infekten eher länger. Bei Immunkompromitierten (Organtransplantation, AIDS, Malignom, chron. Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Alkoholismus und Steroidtherapie) werden mindestens 12 Monate angegeben. Bei reinen subkutanen Infekten genügt eine Behandlung von 2 Monaten. Die **Prognose** der Nokardiose ist trotz des rezidivierenden Verlaufes gut, sofern das ZNS nicht betroffen ist.

### Konklusion

Das gleichzeitige Auftreten von abszedierenden Lungeninfiltraten und kutanen Abszessen im Rahmen eines Status febrilis lässt am ehesten an eine Aktinomykose oder Nokardiose, seltener an eine Mykobakteriose denken. Die entsprechenden Erreger müssen bakteriologisch gezielt gesucht werden. Bei rechtzeitiger Diagnose einer Nokardiose und gezielter langdauernder Antibiotika-Therapie ist die Prognose in der Regel gut.

### Literatur

- 1 R.A.L. Brewis, et al. Respiratory Medicine, Second Edition, Volume 1. London; Saunders: 1995.
- 2 Mandell, et al. Principles and practice of infectious diseases, 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.
- 3 Braun-Falco O, et al. Dermatologie und Venerologie, Vierte Auflage. Berlin; Springer-Verlag: 1996.
- 4 Fein AM, Feinsilver SH, et al. Atypical manifestation of pneumonia in the elderly. Clin Chest Med 1991;12: 319-36.
- 5 Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Nonresolving and slowly reducing pneumonia diagnosis and management in the elderly patient. Clin Chest Med 1993;14:555-69.
- 6 Rubin, RH, Green R. Clinical approach to the compromised host with fever and pulmonary infiltrates. In: Clinical approach to infection in the compromised host, 3<sup>rd</sup> ed. New York; Plenum Medical Book Company: 1994, p.121.
- 7 Kayser FH, Bienz KA, et al. Medizinische Mikrobiologie, 10.Auflage. Stuttgart; Georg Thieme Verlag: 2001.
- 8 Mari B, Monton C, Mariscal D, Lujan M, Sala M, Domingo C. Pulmonary nocardiosis: clinical experience in ten cases. Respiration 2001;68:382-8.