

Gartenarbeit mit Folgen

Lars C. Huber^a, Nicolas Müller^a, Urs Schanz^a, Sarosh Irani^a, Georg Stüssi^a, Reinhard Zbinden^b, Manuel Fischler^a

^a Departement Innere Medizin UniversitätsSpital Zürich, ^b Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich

Summary


Gardening with consequences


● A 50-year-old patient admitted with cough and fever had been under combined immunosuppressive therapy for several months following bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. X-ray of the lungs on admission showed dense segmental infiltration of the right anterior lobe. Empirical antibiotic therapy was started but failed to produce clinical improvement. Flexible bronchoscopy with bronchoalveolar lavage was performed and revealed an opportunistic infection with *Nocardia otitidiscaviarum*. The treatment regimen was modified to high-dose intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole.

● *Nocardia* comprise a group of aerobic, gram-positive bacteria rarely identified as a cause of opportunistic infections. Common broad-spectrum antibiotics usually fail to treat *Nocardia*, and hence prompt adaptation of antimicrobial therapy is required to prevent severe complications such as dissemination into the central nervous system.

● We discuss the epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of nocardial infections, with special emphasis on the diagnostic role of bronchoscopic evaluation.

Fallbeschreibung

Ein 50jähriger Patient wurde uns mit Verdacht auf einen respiratorischen Infekt zur stationären Abklärung zugewiesen. Anamnestisch bestanden seit drei Tagen ein produktiver Husten mit febrilen Temperaturen bis 39 °C sowie ein rechtsthorakaler, atemabhängiger Schmerz. Aus der Vorgeschichte war eine akute myeloische Leukämie bekannt, welche vor zwei Jahren mittels allogener Stammzelltransplantation behandelt wurde. In der Folge entwickelte der Patient eine chronische Graft-versus-Host-Disease und war deshalb unter einer dauerhaften immunsuppressiven Therapie mit Ciclosporin und Mycophenolat. Vier Wochen vor der aktuellen Hospitalisation war der Patient bereits stationär antibiotisch behandelt worden, damals wurde im Sputum *Pseudomonas putida* nachgewiesen, ein Keim, der auch ohne Infektion den Respirationstrakt besiedeln kann. Bei ausgeprägter Reduktion der Lungenfunktion und Verdacht auf eine Bronchiolitis obliterans war die immunsuppressive Therapie zudem mit hochdosierten Steroiden ergänzt worden. Bei Eintritt war der Patient febril in reduziertem Allgemeinzustand mit BD 120/80 mm Hg, P 76/min, AF 16/min, SaO₂ 94% und unauffälligem kardiopulmonalem Befund. Laborchemisch war das CRP mit 93 mg/L erhöht. Ein Thoraxbild zeigte ein vollständig transparenzgemindertem Segment im anterioren Oberlappen rechts (Abb. 1 ). Aufgrund der Vorgeschichte wurde eine empirische antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam begonnen. Im Verlauf kam es allerdings

weder klinisch noch laborchemisch zu einer Verbesserung, Blutkulturen und Sputumanalyse waren unauffällig. Wir entschlossen uns deshalb zur Durchführung einer diagnostischen Bronchoskopie, wobei eitriges Sekret aspiriert werden konnte. Bereits im mikroskopischen Direktpräparat zeigte sich ein hochgradiger Verdacht auf eine Nocardiose (Abb. 2 ). Daraufhin wurde eine resistenzgerechte antibiotische Therapie mit hochdosiertem Bactrim[®] eingeleitet, die zu einer raschen Verbesserung des Allgemeinzustandes und einer Regredienz der Entzündungswerte führte. In der mikrobiologischen Kultur konnten im Verlauf trockene weissliche Kolonien mit einem Luftmycel isoliert werden. Die modifizierte säurefeste Färbung war positiv, und der Abbau von Xanthin erlaubte die Verdachtsdiagnose *Nocardia otitidiscaviarum* mit entsprechender Abgrenzung von *Nocardia asteroides*-Komplex. Die Diagnose *N. otitidiscaviarum* konnte schliesslich auch molekularbiologisch bestätigt werden.

Kommentar

Nokardien sind aerobe Bakterien aus der Gruppe der Aktinomyzeten, welche selten als Erreger opportunistischer Infektionen identifiziert werden. Für die körpereigene Abwehr scheint dabei vor allem die zelluläre Immunreaktion bedeutend – als wesentliche Risikofaktoren für eine Infektion mit Nokardien werden Malignome, HIV, Diabetes, Alkoholismus sowie insbesondere immunsuppressive Therapien mit Glukokortikoiden beschrieben [1]. Die definitive Diagnose erfordert den mikrobiolo-

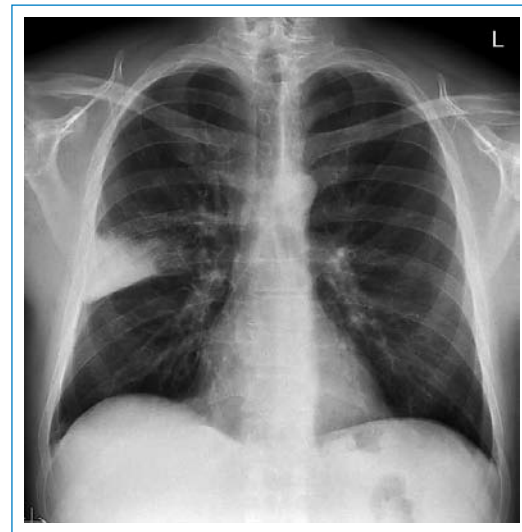


Abbildung 1

Thoraxröntgenbild mit vollständig transparenzgemindertem Segment im Oberlappen rechts.

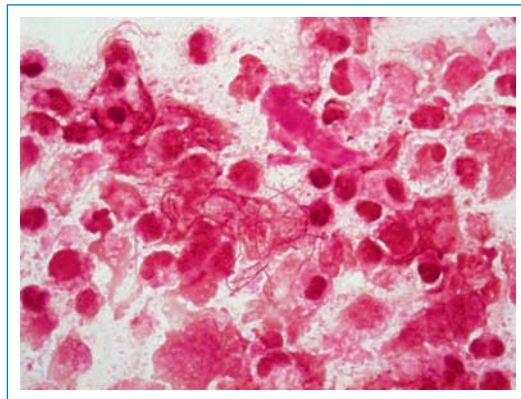


Abbildung 2

Gramfärbung des Bronchialsekrets mit schwach-positiver Anfärbung fadenartig und verzweigt wachsender Bakterien (x100).

logischen Nachweis von Nocardien, bei pulmonalen Infekten vorzugsweise im Sputum, allerdings kann – wie im beschriebenen Fall – die Durchführung einer Bronchoskopie erforderlich sein. Letztere bietet insbesondere bei immunsupprimierten Patienten mit pulmonalen Infiltraten eine einfache, schnelle und zuverlässige diagnostische Methode [2]. Der diagnostischen Nützlichkeit mit Erregerisolation und entsprechender Therapieanpassung stehen die potentiellen Risiken einer invasiven Untersuchung mit Bronchiallavage gegenüber, meist in Form von Desaturationen und milden bis moderaten Blutungsereignissen. Schwere Komplikationen werden aber vorwiegend bei Patienten mit intubationspflichtigem respiratorischem Versagen oder anderen schweren Komorbiditäten beschrieben, so dass der bronchoskopischen Evaluation insgesamt eine wichtige diagnostische Rolle attestiert werden kann [3].

Nocardien sind sporenlose grampositive Stäbchenbakterien, die zu fadenförmigen Verzweigungen neigen. Differentialdiagnostisch müssen daher Aktinomyzeten und Streptomyzeten in Betracht gezogen werden. Klärung bringt in der Regel eine modifizierte Säurefärbung («modified acid fast staining») sowie der definitive Nachweis mittels Kultur, in welcher sich in über 80% der Fälle *Nocardia asteroides*-Komplex (*Nocardia asteroides*, *Nocardia nova*, *Nocardia farcinica*) findet. Die Nocardiose ist eine seltene Infektion, Inzidenzzahlen aus den USA schätzen 500–1000 neue Fälle/Jahr, in der Schweiz fehlen exakte Zahlen. Eine Studie am Universitätsspital Genf hat retrospektiv über eine Periode von 15 Jahren 20 Fälle identifiziert [4]. Die in unserem Fall kultivierte *N. otitidisca-*

varium ist eine sehr ungewöhnliche Nocardienart. Weltweit wurden erst 20 klinisch bedeutsame Fälle beschrieben [5], in der Schweiz ist der Keim bisher scheinbar nicht nachgewiesen worden.

Klinisch ist die Nocardiose eine subakut bis chronisch verlaufende Infektion, die bei Immunkompetenten selten einen unspezifischen bronchopulmonalen Infekt hervorruft. Bei immunsupprimierten Patienten kommt es in den meisten Fällen neben der pulmonalen Primärmanifestation zur Streuung ins ZNS und ins subkutane Gewebe.

Aufgrund der potentiell fatalen Komplikationen mit Empyembildung, Perikarditis und gefürchteter hämatogener Disseminierung mit ZNS-Abszessen ist die Einleitung einer gezielten antimikrobiellen Therapie erforderlich. Dabei decken die gebräuchlichen empirischen Therapien die spezielle Resistenz dieser Erreger nicht oder nur ungenügend ab, selbst wenn Breitbandantibiotika eingesetzt werden. Bei unserem Patienten lagen Resistenzen auf Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Carbapeneme vor. Empfindlich war der vorliegende Stamm auf Doxycyclin, Minocyclin, Gentamicin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (MHK 0,094 mg/L).

Basierend auf Fallstudien und tierexperimentellen Versuchen wird eine intravenöse Therapie mit hochdosiertem Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Bactrim®) für drei bis sechs Wochen empfohlen, gefolgt von einer peroralen Therapie für weitere sechs bis zwölf Monate [1]. Da die routinemässige antibiotische Prophylaxe mit Bactrim® auch relativ gut gegen Nocardien gerichtet ist, sollte für die Dauer der Immunsuppression eine solche durchgeführt werden. Im beschriebenen Fall hatte die entsprechende Prophylaxe die Nocardieninfektion allerdings nicht verhindert.

Nocardien kommen ubiquitär in Böden und Erdstäuben vor und werden insbesondere über den Inhalationsweg aufgenommen mit einer Inkubationszeit zwischen 5–21 Tagen. Eine spezifische Anamnese in unserem Fall zeigte dazu passend, dass der Patient als passionierter Gärtner vor ungefähr drei Wochen seinen Komposthaufen umgegraben und dabei vermutlich die entsprechenden Keime eingeatmet hatte.

Fazit: Bei immunsupprimierten Patienten und Versagen einer empirischen Therapie sollten auch seltene Infektionen immer ins Spektrum der Differentialdiagnose miteinbezogen werden. Neben einer genauen Anamnese ist auch eine invasive Diagnostik ernsthaft und zeitgerecht zu diskutieren.

Literatur

- 1 Safdar, N., D. R. Kaul, and S. Saint. 2007. Clinical problem-solving. Into the woods. *N Engl J Med.* 2007;356:943–7.
- 2 Velez, L., L. T. Correa, M. A. Maya, P. Mejia, J. Ortega, V. Bedoya, and H. Ortega. 2007. Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage samples in immunosuppressed patients with suspected pneumonia: analysis of a protocol. *Respir. Med.* 2007;101:2160–7.
- 3 Dunagan, D. P., A. M. Baker, D. D. Hurd, and E. F. Haponik. 1997. Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest.* 1997;111:135–41.

- 4 Matulionyte, R., P. Rohner, I. Uckay, D. Lew, and J. Garbino. 2004. Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital. *J Clin Pathol.* 2004;57:807–12.
- 5 Sharma, M., B. C. Gilbert, R. L. Benz, and J. Santoro. 2007. Disseminated *Nocardia otitidisca-* infection in a woman with sickle cell anemia and end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2007;333:372–5.

Korrespondenz:
Dr. med. Lars C. Huber
Departement Innere Medizin
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
lars.huber@usz.ch