

Wenn der Pilz vor deinen Augen wächst

Disseminierte Mukormykose bei allgemein internistischen Patienten: Einzelfall oder unerkannte Seuche?

Imke Armbrecht^a, Christian Giambarb^a, Jacques Gubler^b, Rahel Freiburghaus^a

^a Interdisziplinäre Intensivstation, Stadtspital Waid, Zürich, ^b Medizinische Poliklinik, Kantonsspital Winterthur

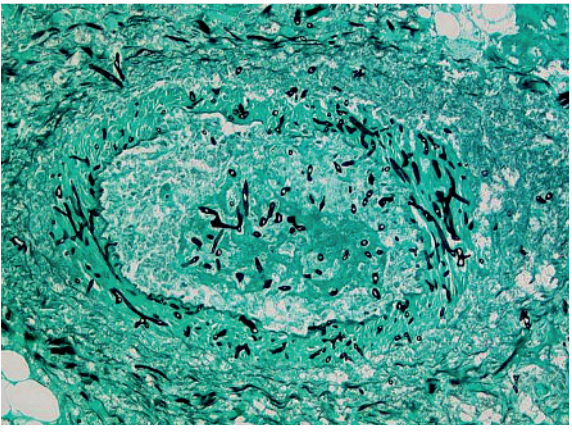
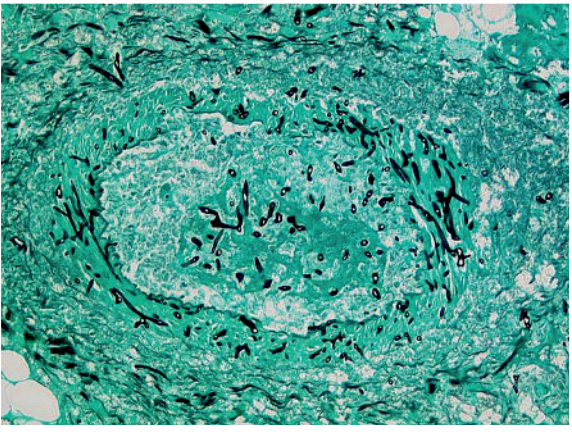
Fallbeschreibung

Der 57-jährige dialysepflichtige Patient wird von der Nephrologie wegen einer Peritonitis bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) zugewiesen. Aufgrund eines 1991 diagnostizierten Morbus Wegener steht er unter Immunsuppression mit aktuell 7,5 mg Prednison und 25 mg Azathioprin täglich. Seit 1999 ist er dialysepflichtig und führt eine CAPD durch. Das Dialysat zeigte sich am Morgen sehr trüb mit 4000 Zellen/ μ l. Kulturen des Dialysats wurden bereits abgenommen und eine Therapie mit 2 g Vancomycin und 50 mg Tobramycin täglich intraperitoneal begonnen.

Bei Eintritt ist der Patient afebril, kreislaufstabil und zeigt in der körperlichen Untersuchung eine diffuse abdominelle Druckdolenz mit Abwehrspannung und spärlichen Darmgeräuschen. Laborchemisch finden sich ein CRP von 111 mg/l sowie eine Neutropenie mit 0,3 G neutrophilen Granulozyten pro Liter. Mittlerweile wurden in der Gramfärbung des Dialysats gramnegative Stäbchen nachgewiesen.

Wenige Stunden nach Aufnahme auf die allgemein internistische Abteilung wird der Patient hypoton (90/40 mm Hg), tachykard (108/min) und hochfebril und gibt nun stärkste abdominelle Schmerzen an. Bei Verdacht auf Sepsis bei Peritonitis wird der Patient auf die Intensivstation verlegt. Die Antibiotikatherapie wird mit Cefepime, Metronidazol und Tobramycin intravenös erweitert. Es kommt zu einem fulminanten septischen Schock, welcher den Einsatz eines Rechtsherzkatheters, hochdosierte Inotropika und Vasokonstriktoren (Dobutamin, Noradrenalin und Vasopressin) und die mechanische Ventilation

erfordert. Wegen der persistierenden schweren Neutropenie verabreichen wir auch G-CSF. Die Peritonealdialyse wird sistiert und eine Hämofiltration begonnen. Im Dialysat wird *Pseudomonas aeruginosa* identifiziert, welcher resistenzgerecht mit Ciprofloxacin und Cefepime behandelt wird. Unter dieser Therapie gehen die Entzündungsparameter deutlich zurück und der Patient stabilisiert sich, so dass er am zehnten Hospitalisationstag extubiert werden kann.

Zwei Tage später kommt es zu einem erneuten Anstieg der Infektparameter mit einem Procalcitonin über 100 pg/ml und zu einer klinischen Verschlechterung mit respiratorischer Insuffizienz (ARDS) und Reintubation. Der CAPD-Katheter wird operativ entfernt und alle intravaskulären Katheter werden gewechselt. Zwei Tage später weist der Patient progrediente Schmerzen im Abdomen und Nacken auf. Das CT des Abdomens zeigt ein Bauchwandhämatom rechts im Bereich des Kanals des ehemaligen CAPD-Katheters sowie reichlich Aszites. Bei der diagnostischen Laparotomie mit Lavage findet sich eine ausgedehnte Magenperforation (8–10 cm Durchmesser) mit reichlich trübem Aszites (ca. 2 Liter) sowie ausgedehnte Fibrinbeläge über dem Darm. Es erfolgt eine Magenteilresektion und ein Faszienverschluss. Die Subkutis und Kutis werden offen belassen. Die Magenbiopsie ergibt einen angioinvasiven Pilzbefall (Verdacht auf Mukormykose). Es wird eine antimykotische Therapie mit 50 mg Caspofungin und 70 mg Amphotericin B täglich begonnen, Posaconazol wird aus Deutschland bestellt. Bei Revision des Abdomens einen Tag später bietet sich das Bild einer globalen ischämischen Nekrose des Dün- und Dickdarms, des Omentum majus und des gesamten Wundbettes. Biopsien vom Omentum majus und von der Haut bestätigen eine disseminierte angioinvasive Mukormykose mit Besiedlung und Verschluss praktisch aller untersuchten Gefässe ohne Hinweise auf eine aktive Vaskulitis (Abb. 1 ). Postoperativ wird das Pilzwachstum durch das eingelegte Vicrylnetz nach aussen mit dem blossen Auge sichtbar (Abb. 2 ). Der Patient stirbt einen Tag später (32. Hospitalisationstag) unter kombinierter antimykotischer Therapie (Caspofungin, Posaconazol und Amphotericin B).

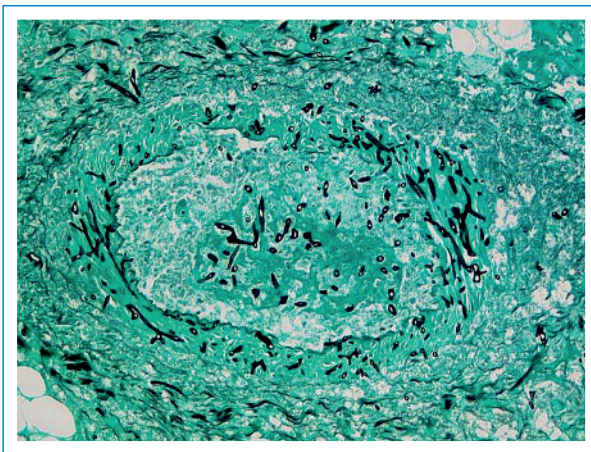


Abbildung 1

Querschnitt durch ein kleines Blutgefäss aus der Magenbiopsie, fast komplett verschlossen durch einen Pilzthrombus.

Kommentar

Dieser Fall zeigt eindrücklich, dass eine disseminierte Mukormykose zwar eine seltene Infektion ist, aber sowohl bei schwer immunsupprimierten Patienten (z.B. nach Organtransplantation) als auch bei Patienten mit moderater Immunsuppression oder krankheitsbedingter Abwehrschwäche (z.B. Diabetes mellitus) vorkommen kann.

In den letzten Jahren stieg die Inzidenz der Mukormyko-



Abbildung 2

Pilzwachstum durch ein Vicrylnetz in der offenen Bauchdecke mit Weichteilnekrose.

sen bei Patienten nach Stammzelltransplantation, welche mit einer Pilzprophylaxe mit Voriconazol behandelt wurden [1]. Im Allgemeinen verursachen Pilze selten eine CAPD-Peritonitis (2–13% der Fälle), von Zygomyceten wurde bisher nur in einzelnen Fällen berichtet. Da die Anzahl der immunsupprimierten Patienten in der Allgemeinen Inneren Medizin stetig ansteigt, werden auch disseminierte Pilzinfektionen häufiger. *Candida* und *Aspergillen* sind weiterhin die häufigsten Auslöser einer angioinvasiven Pilzinfektion. Allerdings zeichnete sich in den letzten Jahren eine signifikante Zunahme von Mukormykosen auch bei Patienten ohne schwere Immunsuppression ab [2].

Die häufigsten Manifestationsformen der Mukormykose sind der lokalisierte rhinocerebrale (39%), pulmonale (24%) und der kutane (19%) Befall. Der Gastrointestinaltrakt und die Nieren sind dagegen seltener betroffen. Bei 23% der Patienten kommt es zu einer Invasion tieferer Gewebsschichten und nachfolgender Dissemination.

Die Zygomyceten (Jochpilze) sind eine Gruppe von Schimmelpilzen, die ubiquitär in der Natur vorkommen. Die häufigsten Vertreter gehören zu der Gattung der *Mucoraceae*, weshalb im klinischen Alltag oft von Mukormykose gesprochen wird.

Die Zellfäden (Hyphen) der Zygomyceten sind breit und unregelmässig verzweigt (5 bis 15 µm im Durchmesser) und haben wenige Septen. Aufgrund dieser speziellen Morphologie kann bereits mikroskopisch die Verdachtsdiagnose gestellt werden. Im Gegensatz dazu sind die Zellfäden der *Ascomycetenpilze*, insbesondere die des *Aspergillus*, schmal (2 bis 5 µm im Durchmesser) und weisen regelmässige Verzweigungen und viele Septen auf.

Zygomyceten wachsen sehr schnell und befördern dabei Massen an Sporen in die Luft. Diese können durch Inhalation in die Lunge oder durch Verschlucken in den Gastrointestinaltrakt gelangen. Beim Vorliegen von prädisponierenden Faktoren kann es auch zu einer Wundkolonisation kommen. Eine disseminierte Mukormykose entsteht durch die Besiedlung der grossen Blutgefässe. Dabei kommt es zu einem raschen Wachstum des Pilzes entlang der Gefässwand und im Gefässlumen, was zu Thrombosen, Ischämien und Gewebnekrosen führen kann. Die Infektion schreitet gewöhnlich sehr rasch voran. Verantwortlich dafür sind unter anderem die verzögerte Diagnosestellung

und der daraus resultierende verspätete Behandlungsbeginn [2]. Wenngleich neue PCR-basierte Methoden eine rasche Diagnosestellung versprechen, erfolgt diese meistens erst durch histopathologische Identifikation mit Nachweis einer Angioinvasion und Bestätigung durch Wachstum in Gewebskulturen [3]. Die Kulturen von Blut oder anderen Körperflüssigkeiten bleiben gewöhnlich steril.

Bei unserem Patienten entstand die Infektion entweder durch die direkte Kolonisation des Peritonealraumes über den CAPD-Katheter oder durch die perorale Aufnahme der Pilzsporen mit initialem Befall des Magens. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war die Infektion bereits im Körper disseminiert.

Die Standardtherapie der invasiven Mukormykose beinhaltet eine aggressive chirurgische Sanierung aller potentiell befallenen Gewebsschichten, die Entfernung aller Fremdkörper sowie eine antimykotische Pharmakotherapie. Letztere gestaltet sich aufgrund von nur spärlichen klinischen Daten schwierig. Am häufigsten wurde bisher bei Mukormykosen liposomales Amphotericin B eingesetzt, allerdings nur mit begrenztem Erfolg. Die Rolle der Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin) bleibt unklar. Neue Triazole wie beispielsweise das Posaconazol zeigten gegen einige Spezies der Zygomyceten *in vitro* exzellente Ergebnisse [4]. Da eine effektive intravenöse Verabreichungsform von Posaconazol fehlt, ist es jedoch bei schweren Infektionen nicht verwendbar und wird aus diesem Grund nur als Reservetherapie eingesetzt [5]. Unser Patient wurde letztlich mit einer Kombination von Amphotericin B, Caspofungin und Posaconazol behandelt.

Mukormykosen haben je nach Spezies und Lokalisation der Infektion eine hohe Mortalität. In einem Review mit 929 publizierten Fällen betrug die Mortalität bei disseminiertem Befall 96%, bei isoliertem gastrointestinalem Befall 85% und bei isoliertem pulmonalem Befall 76% [2].

Danksagung

Wir danken Frau Dr. B. Ingold, Institut für Pathologie Universität Zürich, für die freundliche Bereitstellung der Mikroskopaufnahme.

Korrespondenz:

Imke Armbrrecht
Medizinische Klinik
Stadtspital Waid
Tièchestrass 99
CH-8037 Zürich
imkearmbrrecht@gmx.de

Literatur

- Imhof A, et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2004;39(5):743–6.
- Roden MM, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634–53.
- Rickerts V, et al. Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens. *Clin Infect Dis.* 2007;44(8):1078–83.
- Almyroudis NG, et al. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(7):2587–90.
- Van Burik JA, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;43(10):1376.