

Eine Odyssee durch unbekanntes Fieberland

Sabina Guler^a, Georg Brunner^b, Carlo Mordasini^c

^a Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern; ^b Ärztezentrum Jegenstorf; ^c Quartier Bleu, Praxis für Pneumologie, Bern

Schlüsselwörter

Fever of unknown origin – *Mycobacterium kansasii* – nicht-tuberkulöse Mykobakteriose (NTM)

Zusammenfassung

Eine junge, bisher gesunde Patientin präsentiert sich mit Fieber unklaren Ursprungs (fever of unknown origin, FUO), allgemeiner Zustandsverschlechterung, Gewichtsverlust und Bizytopenie. Erst im Verlauf und nach ausgiebiger Diagnostik entwickelt sie eine pulmonale Symptomatik und eine mediastinale Lymphadenopathie, woraus schliesslich über eine Mediastinoskopie der kulturelle Nachweis einer nicht-tuberkulösen Mykobakteriose (NTM) mit *Mycobacterium kansasii* erbracht werden kann. In der Literatur finden sich kaum Berichte über NTM, die sich primär als FUO manifestieren. In Zukunft sollten auch bei Immun- und Lungengesunden den nicht-tuberkulösen Mykobakterien in der Differentialdiagnostik mehr Beachtung geschenkt werden, zumal sie in den letzten Jahrzehnten in Erstweltländern die Tuberkulose in Inzidenz und «disease burden» (Krankheitslast) überholt haben.



Fallbeschreibung

Eine 38-jährige Schweizerin wurde von ihrem Hausarzt, bei seit zwei Wochen bestehenden täglichen Fieberschüben bis 40 °C, die ohne erkennbare Periodizität auftraten, zur weiteren Abklärung an die medizinische Klinik überwiesen. Die bislang ansonsten gesunde Patientin wurde vor sechs und erneut vor einem Jahr auf eine extrauterine Gravidität behandelt. Auslandsaufenthalte in den letzten Monaten wurden verneint, wobei die Patientin phasenweise in Südamerika lebte, letztmals bis drei Jahre vor Auftreten der aktuellen Krankheit. Die Patientin lebte seit Jahren in einer monogamen Beziehung, besass keine Haustiere, nahm keine Medikamente und betrieb keinen Drogenkonsum.

In der ausgiebigen körperlichen Untersuchung zu Beginn der Hospitalisation konnten bei der febrilen Patientin keine wegweisenden Befunde erhoben werden. Die Urin- inklusive Sedimentuntersuchung war unauffällig. Hingegen zeigte sich im initialen Blutbild und in den nachfolgenden Kontrollen eine stabile Bizytopenie mit normochromer, normozytärer, hyporegenerativer Anämie (Hb 100 g/l) und Leukopenie (2,2 G/l) bei Lymphopenie (0,35 G/l). Das CRP (C-reaktives Protein) betrug

70 mg/l (Norm: <5 mg/l) bei einer BSR (Blutsenkungsreaktion) von 54 mm/h. Laborchemisch fielen lediglich eine diskrete Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypokalzämie auf. In den wiederholt seriell entnommenen Blutkulturen konnten keine Keime angezüchtet werden. Das konventionelle Thoraxröntgenbild bei Eintritt war unauffällig. In der abdominalen Computertomographie kam einzig eine leichtgradige Splenomegalie zur Darstellung.

Die im Laufe der nächsten Tage kontinuierlich ausgebauten serologischen Laborbestimmungen (ANA, ANCA, RF, Anti-dsDNA; Serologien auf HIV, EBV, CMV, Hepatitis A, B und C, Parvovirus B19, Toxoplasmose, Brucellose, Malaria, Typhus, Rickettsiosen, Ehrlichiose, Q-Fieber, Coxiellen, Borrelien, Lues) erbrachten alle negative Resultate. Auch die Stuhluntersuchungen blieben negativ. Weder eine Proteinelektrophorese mit Immunfixation noch eine histologische, zytologische und kulturelle Untersuchung des Knochenmarks inklusive Immunphänotypisierung ergab Hinweise auf eine maligne hämatologische Erkrankung oder ein infektiöses Geschehen. Nach Ausschluss eines intrakraniellen Abszesses, eines Tumors, einer Sinusvenenthrombose und einer Sinusitis mittels Schädel-MRI erbrachte auch die Lumbalpunktion einen völlig normalen Liquor. Die Echokardiographie zeigte keine Klappenvegetationen, hingegen einen minimalen Perikarderguss. Bei langsam sich verschlechterndem Allgemeinzustand, zunehmendem Gewichtsverlust und persistierendem Fieber wandten wir zweimal ohne Erfolg eine probatorische antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam und später Levofloxacin an.

Im weiteren Verlauf klagte die Patientin neu über einen leicht produktiven Husten. Konventionell radiologisch zeigte sich ein neues streifig-fleckiges azinäres Infiltrat (Abb. 1 ) , im Thorax-CT kamen peripher im rechten Lungenoberlappen zentrilobuläre Knötchen («tree-in-bud sign»), feine Perikard- und Pleuraergüsse sowie diskret vergrösserte infrakarinäre und tracheobronchiale Lymphknoten rechts zur Darstellung (Abb. 2 ) . Die anschliessende Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage war wiederum nicht diagnostisch (negativ bezüglich Mykobakterien, *Pneumozystis jirovecii*, Norkardien, Aktinomyzeten, dimorpher Pilze; negative PCR auf *Mycoplasma* und *Chlamydia pneumoniae*).

Die neue pulmonale Symptomatik, die leicht vergrösserten mediastinalen Lymphknoten, die diskrete Splenomegalie und die Bizytopenie waren nach wie vor die einzigen diagnostischen Anhaltspunkte bei der auch nach zwölf Tagen Hospitalisation noch hochfebrilen Patientin. Zur Gewinnung von Material zur mikrobiologischen

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

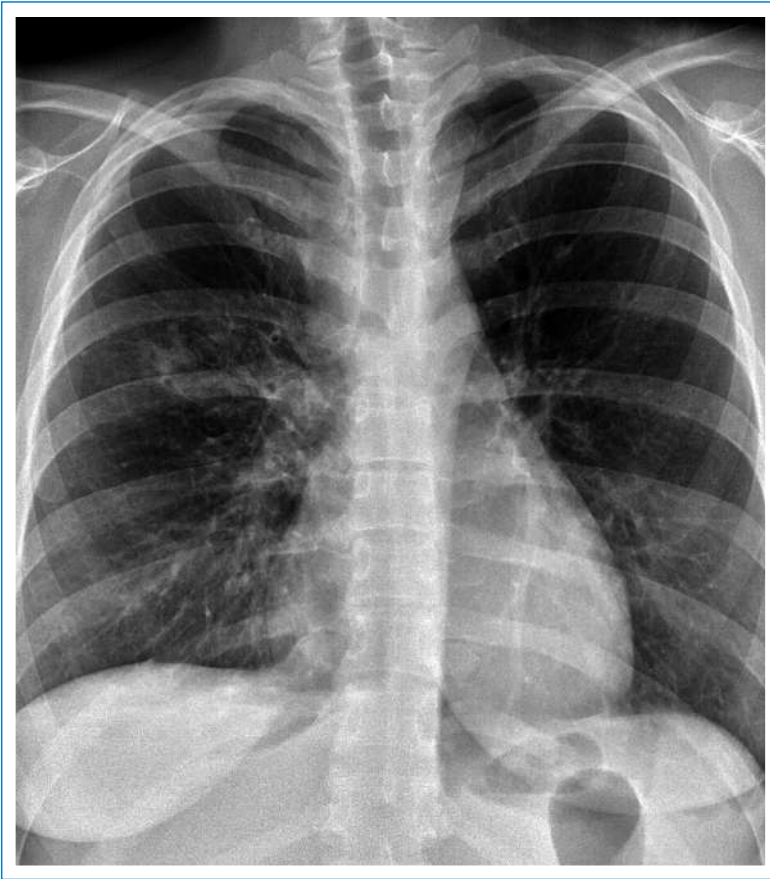


Abbildung 1
Konventionelle Röntgenthoraxaufnahme mit streifig-fleckigem azinärem Infiltrat perihilär rechts.

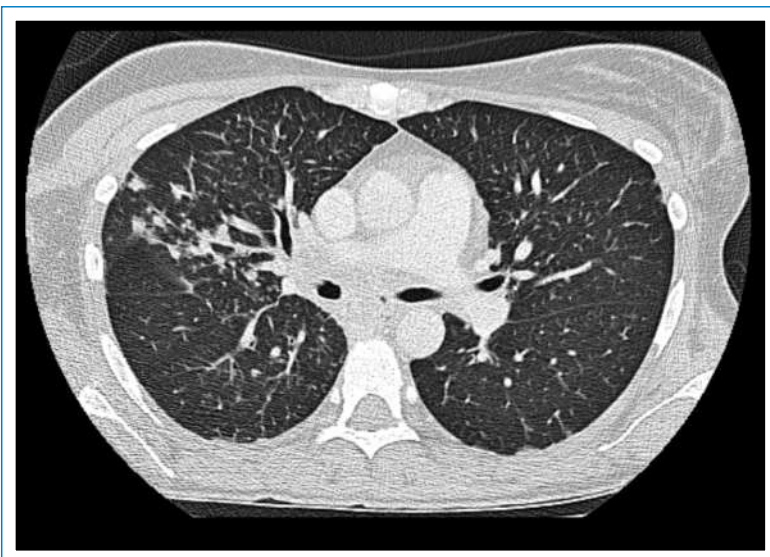


Abbildung 2
CT Thorax mit «tree-in-bud sign» und andeuteten Bronchiektasen-Oberlappen und apikalem Unterlappensegment rechts.

und histologischen Untersuchung, insbesondere auch zum definitiven Ausschluss eines Lymphoms, wurde eine Mediastinoskopie durchgeführt. Die vergrößerten Lymphknoten zeigten histologisch eine granulomatöse

Lymphadenitis ohne Malignitätshinweis. Im Direktpräparat aus Lymphknotengewebe konnten säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden, dies bei negativem MTD-Test (*Mycobacterium tuberculosis*-Direkttest). Letztendlich konnte kulturell *Mycobacterium kansasii* nachgewiesen werden.

Wir begannen eine antimykobakterielle Therapie mit Ethambutol, Rifampicin und Isoniazid. Unter Therapie verbesserten sich der Allgemeinzustand und insbesondere das Fieber initial kaum, die Patientin blieb für insgesamt einen Monat bettlägerig, hatte seit Krankheitsbeginn 10 kg Gewicht verloren, litt unter Anstrengungsdyspnoe, Orthostase, generalisierter Kraftlosigkeit und einer transfusionsbedürftigen Anämie. Zwei Monate nach Therapiebeginn entwickelte sich eine Lymphadenitis im Bereich des jugulären Mediastinoskopiezugangs, die operativ saniert werden musste. In den Gewebeprobeen liess sich wiederum *Mycobacterium kansasii* anzüchten. Bei unbefriedigendem Ansprechen ergänzten wir die antibiotische Therapie (trotz fehlenden Hinweisen auf Resistenzen in der In-vitro-Testung) durch Clarithromycin. Schliesslich, nach weiteren zwei Monaten antimykobakterieller Vierertherapie klang das Fieber ab, und der Allgemeinzustand unserer Patientin hatte sich so weit verbessert, dass sie wieder im Teilpensum arbeitsfähig wurde.

Diskussion

Nicht-tuberkulöse Mykobakteriosen (NTM) werden durch Erreger verursacht, die weder zum *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex noch zur *Mycobacterium leprae*-Spezies gehören. Es sind ubiquitär vorkommende säurefeste, obligat aerobe Stäbchen, die bis vor einigen Jahrzehnten als harmlose Kontaminations- und Besiedlungskeime angesehen wurden. In den letzten Jahren wurden auch dank verbesserten bakteriologischen Nachweismethoden immer häufiger NTM isoliert, und die Humanpathogenität wurde – auch mit Abnahme der Tuberkulose – immer evidenter.

Mycobacterium kansasii ist nach dem *Mycobacterium avium*-Komplex (MAC) die zweithäufigste NTM und die häufigste Ursache von NTM-bedingten Lungenerkrankungen in Westeuropa und Grossbritannien [1]. Laut Fallberichten ist die Infektion weltweit verbreitet mit einer steigenden Inzidenz in Israel, Korea, Japan und Südeuropa. Die höchste Inzidenz findet sich in den zentralen und südlichen USA mit jährlich 2,4 Fällen pro 100 000 Erwachsene [2]. Im Gegensatz zu anderen NTM wurde *Mycobacterium kansasii* nie aus natürlichen Quellen, sondern vor allem aus Trinkwasseranlagen in städtischen Gebieten isoliert. Die Infektion erfolgt am ehesten durch Inhalation. Hinweise auf eine Tier-zu-Mensch- oder Mensch-zu-Mensch-Übertragung fehlen. Als Risikofaktoren für eine Erkrankung der Lungen durch NTM gelten eine vorgängig durchgemachte Lungentuberkulose, vorbestehende Bronchiektasen, COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Pneumokoniosen, Malignome, Immunsuppression und Alkoholabusus. In einer kalifornische Studie [2] waren von den 270 Erkrankten fast 70% HIV-positiv, von den HIV-nega-

tiven hatten jedoch 40% keine prädisponierende Vorerkrankung. Das klinische und radiologische Bild einer Infektion mit *Mycobacterium kansasii* ähnelt dem einer Tuberkulose. Die häufigsten Symptome sind Husten und Thoraxschmerzen (84%), gefolgt von Fieber, Nachtschweiss und Hämoptysen (40%). Im Röntgenbild kommen klassischerweise eher dünnwandige Kavernen, vor allem im rechten Oberlappen, zur Darstellung, dies jedoch lediglich in etwas mehr als der Hälfte der Fälle. Auch noduläre und bronchiektatische Veränderungen der Lungen sind häufig [3].

Bei erfüllten diagnostischen Kriterien* wird für *Mycobacterium kansasii* eine Tripletherapie mit Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol für mindestens 18 Monate oder 12 Monate über eine Kultur negativierung hinaus empfohlen [4]. Rifampicin-Resistenzen kommen vor, hier wird Clarithromycin und je nach Resistenzlage als zusätzliche Therapie Trimethoprim/Sulfamethazol vorgeschlagen. Die Prognose unter Behandlung ist prinzipiell gut und die Mortalität von den Komorbiditäten abhängig.

Unsere Patientin präsentierte eine atypische klinische Manifestation einer Infektion mit *Mycobacterium kansasii* («fever of unknown origin») und stellte eine echte diagnostische Herausforderung dar. Erschwert und verzögert wurde die Diagnostik insbesondere durch das initiale Fehlen einer pulmonalen Symptomatik und die zu Beginn normalen radiologischen Befunde der Thoraxorgane. In der Literatur gibt es zudem kaum Fallberichte, in denen sich als Ursache eines unklaren Fiebers letztendlich eine Mykobakteriose mit *Mycobacterium kansasii* bzw. eine andere nicht-tuberkulöse Mykobakteriose findet. Die mediastinale Lymphadenopathie, die Splenomegalie und Blutbildveränderungen liessen uns hier deswegen stets an ein malignes Lymphom oder einen malignen hämatologischen Prozess

* Passende klinische und radiologische Befunde bei Ausschluss anderer Diagnosen, positive Kulturen aus mindestens zwei verschiedenen Sputumuntersuchungen oder mindestens eine positive Kultur aus der bronchoalveolären Lavage oder histologische granulomatöse Entzündung in Kombination mit einer positiven Kultur.

denken. Immunkompromittierende oder andere Risikofaktoren als Ursache der Infektion konnten wir bei unserer Patientin glücklicherweise ausschliessen, wobei kongenitale Faktoren wie Interferon-gamma- und Interleukin-12-Rezeptor-Defekte nicht aktiv gesucht wurden. Zwei neuere retrospektive Studien aus Israel [3, 5] sprechen dafür, dass bei einem deutlich kleineren Prozentsatz der *Mycobacterium kansasii*-Erkrankten immunsupprimierende Faktoren bestanden als bisher angenommen und keine Assoziation zu HIV-Positivität besteht.

Epikrise

Nach zwölf Monaten Therapie präsentiert sich die Patientin heute in bestem Allgemeinzustand, die initialen Symptome sind vollständig verschwunden, und das Röntgenbild hat sich normalisiert.

Verdankung

Wir danken Markus Koch für die Mediastinoskopie und Karl Stänz für das Bildmaterial.

Korrespondenz:

Dr. med. Sabina Guler
Universitätsklinik für Pneumologie
Inselspital
CH-3010 Bern
[sabina.guler\[at\]insel.ch](mailto:sabina.guler[at]insel.ch)

Literatur

- 1 Evans AJ, Crisp AJ, Colville A, et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of radiological appearances with pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1996;51:1243–7.
- 2 Bloch KC, Zwerling L, Pletcher MJ, et al. Incidence and clinical implications of isolation of *Mycobacterium kansasii*: results of a 5-year, population-based study. *Ann Intern Med*. 1998;129:698–704.
- 3 Shitrit D, Baum GL, Priess R, et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999–2004: clinical features, drug susceptibility and outcome. *Chest*. 2006;129:771–6.
- 4 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367–416.
- 5 Matveychuka A, Fuksb L., Priessb R, et al. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* and other NTM infections. *Respir Med*. 2012 Oct;106(10):1472–7.