

Die Diagnostik kann kompliziert sein

Infektion des Zentralnervensystems beim Immunsupprimierten

Rachel Fresa-Calderara^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Sylvain Meylan^b; Bianca Mazini^c, dipl. Ärztin; PD Dr. med. Denis Comte^d; Emeline Gauthiez^a, dipl. Ärztin

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV): ^a Service de médecine interne; ^b Service des maladies infectieuses; ^c Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle; ^d Service d'immuno-allergologie

Hintergrund

Bei Patientinnen und Patienten, die unter einem variablen Immundefektsyndrom leiden («common variable immunodeficiency» [CVID]), sind Infektionen häufig, schwerwiegend und manchmal schwierig nachweisbar. Zur Diagnosestellung sind umfassende und wiederholte klinische Untersuchungen nötig, unterstützt durch laborchemische Analysen und gezielte radiologische Abklärungen.

Fallbeschreibung

Unser Patient ist ein junger, 38-jähriger Mann mit vorbekanntem CVID, der mit Immunglobulin-(IG-)Infusionen alle drei Wochen behandelt wird. Seine Erkrankung manifestiert sich mit multisystemischen lymphozytären Proliferationen, insbesondere auf pulmonaler Ebene. Ebenfalls in diesem Zusammenhang führte eine Splenomegalie zur Splenektomie. Im Bereich des Verdauungstraktes besteht eine exsudative Enteropathie, die eine Albuminsubstitution erfordert. Zusätzlich sind eine hämolytische Anämie durch Wärmeautoantikörper und eine periphere Thrombozytopenie durch thrombozytäre Autoantikörper Anlass für eine Langzeittherapie mit Kortikoiden.

Die aktuelle Vorstellung erfolgt aufgrund von Kopf- und Nackenschmerzen mit begleitender Photophobie, Gleichgewichtsstörungen, Status febrilis und Erbrechen seit zwei Tagen, aufgetreten nach dem Genuss von Austern. Bei der Erstuntersuchung zeigt sich der Patient hochfieberil, aber hämodynamisch stabil. Es finden sich eine Nackensteifigkeit mit Dysmetrie in der Kleinhirntestung sowie eine Instabilität im Romberg-Versuch.



Rachel Fresa-Calderara

Frage 1: Welche Diagnose ist am wahrscheinlichsten?

- a) Meningitis durch *Neisseria meningitidis*
- b) Rhombenzephalitis durch *Listeria monocytogenes*
- c) Herpes-Enzephalitis
- d) Virale Gastroenteritis
- e) Lebensmittelvergiftung

Das Vorliegen einer Immunsuppression (CVID + Kortikoidtherapie + Splenektomie) weist in Verbindung mit den aktuellen Symptomen auf eine Rhombenzephalitis durch *Listeria monocytogenes* hin. Die zerebelläre Beteiligung seit über 48 Stunden macht die Infektion durch *Neisseria meningitidis* weniger wahrscheinlich. Herpes-Enzephalitis, virale Gastroenteritis und Nahrungsmittelvergiftung können die zerebellären Symptome nicht erklären.

Der Laborbefund ist bis auf eine stabile Anämie unauffällig.

Frage 2: Womit leiten Sie die Behandlung ein (in der beschriebenen Abfolge)?

- a) Antibiose und Lumbalpunktion (LP)
- b) Blutkulturen, LP, Antibiose
- c) Blutkulturen, LP, Antibiose und Kortikosteroide
- d) Blutkulturen, Antibiose, Kortikosteroide, kraniales CT +/- LP
- e) Antibiose, Hirn-MRT +/- LP

Zuerst erfolgt die Entnahme von Blutkulturen. Bei unserem Patienten besteht ein fokalneurologisches Defizit im Rahmen einer Immunsuppression, daher ist eine Bildgebung vor Lumbalpunktion (LP) aufgrund des Risikos einer zerebralen Beteiligung unerlässlich. Die Kriterien für eine Bildgebung vor LP sind gemäss den Leitlinien der «European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases» (ESCMID) [1] wie folgt: fokalneurologisches Defizit, neu aufgetretene epileptische Anfälle, unter 10 Punkte auf der «Glasgow Coma Scale» oder Vorliegen einer Immunsuppression. Die Einleitung der Antibiose darf durch die Bildgebung nicht verzögert werden. Eine Kortikoidtherapie vermindert das Auftreten von neurologischen Spätfolgen,

Abkürzungen

- CVID «common variable immunodeficiency»
- IG Immunglobuline
- LP Lumbalpunktion
- MRT Magnetresonanztomographie
- PCR «polymerase chain reaction»

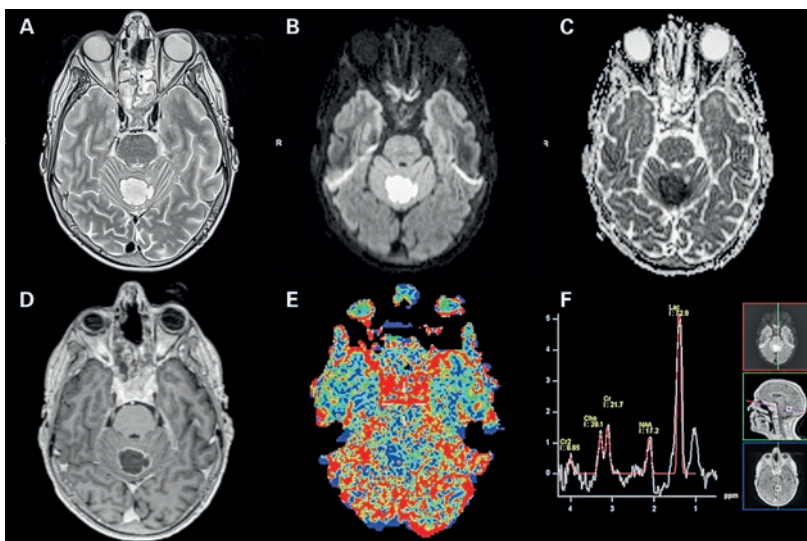


Abbildung 1: MRT-Bildgebung einer polyglobulierten Läsion des oberen Kleinhirnwurms, die sehr gut abgegrenzt ist durch eine hypointense Kapsel und einen hyperintensen Inhalt in T2-Gewichtung (A); erscheint ebenfalls hyperintens auf der Diffusionssequenz (B) mit drastischem Abfall des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (C) und verstärkter peripherer Kontrastmittelaufnahme nach intravenöser Injektion eines Kontrastmittels mit Gas als Wirkprinzip (D). Die MRT-Perfusionsbildgebung zeigte keine lokale Zunahme des zerebralen Blutvolumens (E), wobei die Spektroskopie einen markanten Laktat- und Aminosäuren-Spitzenwert aufwies (F). Solche Bildgebung stimmt überein mit einem Abszess des Kleinhirnwurms durch pyogene Bakterien.

insbesondere Schwerhörigkeit, und vermag die Mortalität bei Meningitiden durch *Streptococcus pneumoniae* zu senken [1].

Bei unserem Patienten werden den Empfehlungen folgend eine Kombination aus Ceftriaxon, Amoxicillin und Aciclovir sowie eine Erhöhung der Kortikoidtherapie eingeleitet. Ein kontrastmittelverstärktes kraniales Computertomogramm (CT) zeigt keinen Masseneffekt. Die LP weist bei einer Leukozytenzahl von 29 G/l mit Überwiegen von Neutrophilen (78%), Laktat von 3,8 mmol/l, Glukose von 2 mmol/l und Proteinen von 1721 mg/l auf einen bakteriellen Infekt hin. Bei der direkten Liquoruntersuchung finden sich in der Gram-Färbung keine Keime und eine Multiplex-PCR («polymerase chain reaction») zum Nachweis von *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Cryptococcus neoformans*, Varicella zoster-Virus und Herpes-simplex-Virus 1 und 2 ist negativ.

Aufgrund des persistierenden fokalneurologischen Defizites werden die Untersuchungen durch eine Hirn-MRT als sensitivere Methode zum Nachweis infektiöser Läsionen ergänzt. Hier lässt sich eine singuläre Läsion zentral auf dem Vermis mit Ausdehnung zum rechten Nucleus dentatus abgrenzen (Abb. 1). In erster Linie deutet dieses Bild auf einen pyogenen Abszess mit Fistelbildung zum vierten Ventrikel hin.

Mikrobiologisch ist bekannt, dass der Patient nasaler Träger eines Methicillin-resistenten *Staphylococcus*

aureus (MRSA) ist. Die letzte Hospitalisation liegt vier Monate zurück. Grund war eine Sepsis mit MRSA und «extended-spectrum beta-lactamase»-(ESBL)-produzierenden *Escherichia coli* pulmonalen Ursprungs. Während des Spitalaufenthaltes hatte der Patient zusätzlich eine Bakteriämie durch *Abiotrophia defectiva* entwickelt und wurde hieraufhin zwei Wochen lang mit Ceftriaxon behandelt.

Frage 3: Welche Antibiose ist in diesem Stadium am angemessensten?

- a) Ceftriaxon + Aciclovir
- b) Ceftriaxon + Amoxicillin + Metronidazol
- c) Piperacillin/Tazobactam
- d) Ceftriaxon + Metronidazol + Vancomycin
- e) Amoxicillin + Metronidazol

Den Therapieempfehlungen für zerebrale Abszesse [2] folgend wird die Antibiose mit Ceftriaxon fortgesetzt. Tatsächlich sind die am häufigsten nachgewiesenen Keime, die Streptokokken, mit Ceftriaxon gut abgedeckt. Metronidazol zur Abdeckung der häufig beteiligten anaeroben Keime [2] und Vancomycin beim MRSA-tragenden Patienten ergänzen die Medikation. Amoxicillin und Aciclovir werden aufgrund der negativen Multiplex-PCR und Vorliegen eines Abszesses abgesetzt. Die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam ist keine Behandlung erster Wahl, da die Bioverfügbarkeit nicht ausreicht, um eine gute Passage der Blut-Hirn-Schranke zu gewährleisten. Die Fistel vom Abszess in den vierten Ventrikel wird chirurgisch drainiert. In den entnommenen Proben wird ein *Streptococcus intermedius* nachgewiesen. Die Behandlung wird hieraufhin vereinfacht und mit Ceftriaxon allein für insgesamt sechs Wochen weitergeführt. Eine Neurorehabilitation wird eingeleitet und der Patient kann nach einem Monat Hospitalisation unter regelmässigen ambulanten Kontrollen nach Hause entlassen werden.

Streptococcus intermedius gehört zur Streptococcus-millieri-Gruppe und ist an 50–80% zerebraler Abszesse beteiligt [3]. Das Bakterium ist Teil der Magen-Darm-Flora. Eine Infektion des Zentralnervensystems erfolgt durch hämatogene Streuung (Bakteriämie, Endokarditis) oder als Komplikation einer HNO-Infektion (Otitis, Sinusitis). Es sei vermerkt, dass mehr als 20% der zerebralen Abszesse polymikrobiell sind.

Diskussion

Die Behandlung von Infektionen bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten ist komplex,

doch einige wichtige Charakteristika können uns hierbei von Nutzen sein.

Frage 4: Welche Keime kommen bei zerebralen Infektionen bei COVID-Patientinnen und -Patienten am häufigsten vor?

- a) *Toxoplasma gondii*
- b) *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* oder *Haemophilus influenzae*
- c) *Aspergillus* spp.
- d) *Mycobacterium tuberculosis*
- e) *Cryptococcus neoformans*

Auch wenn alle Keime vorkommen können, so sind COVID-Patientinnen und -Patienten gegen bekapselte Keime am wenigsten geschützt. Die immunologische Schwäche bei dieser Erkrankung liegt in einem Defekt der Differenzierung von B-Lymphozyten zu B-Gedächtniszellen und Plasmazellen, wodurch es zu einer mangelhaften IG-Produktion sowie einer verminderten zellulären Immunantwort auf Polysaccharid- und Protein-Antigene kommt [4]. Im Falle unseres Patienten kommen ausserdem die Kortikoidtherapie und der Status nach Splenektomie hinzu, wodurch das Spektrum der Pathogene, für die der Patient anfällig ist, sich noch erweitert.

Toxoplasma-gondii- und *Cryptococcus-neoformans*-Infektionen sehen wir vor allem bei Patientinnen und Patienten, deren zelluläre Immunantwort geschwächt ist, wie zum Beispiel bei HIV-Infektionen. *Aspergillus* spp. findet man bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten nach einer Transplantation oder mit einer hämatologischen Erkrankung mit einer prolongierten Neutropenie. Eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* mit zerebraler Beteiligung kann bei allen Immunsupprimierten auftreten.

Frage 5: Welche Art antiinfektöser Prophylaxe ist bei Patientinnen und Patienten mit COVID notwendig?

- a) Impfung gegen bekapselte Keime
- b) Cotrimoxazol 3×/Woche
- c) IG 1×/3–4 Wochen
- d) Prophylaktisch Valaciclovir
- e) Keine

Antworten:

Frage 1: a. Frage 2: d. Frage 3: d. Frage 4: b. Frage 5: c.

Selbst wenn die Anfälligkeit von COVID-Patientinnen und -Patienten gegenüber bekapselten Keimen besonders hoch ist, so ist die Impfung unwirksam. Die Immunantwort ist verändert und erzeugt keine IG-Produktion auf schützendem Niveau. Des Weiteren ist die lymphozytäre B-Gedächtniszellantwort, die man sich bei einer Impfung erhofft, oft unzureichend und wirkungslos. Die Gabe von Cotrimoxazol ist nicht routinemässig nötig, denn die Patientinnen und Patienten sind ausser bei zusätzlicher Kortikoidtherapie nicht besonders anfällig gegenüber *Pneumocystis jirovecii*. Das Gleiche gilt für virale Infektionen: Eine Prophylaxe mit Valaciclovir ist nicht gerechtfertigt, es sei denn, die Patientinnen und Patienten bekommen eine hochdosierte Kortikoidtherapie. Einzig die regelmässige intravenöse oder subkutane Substitution von IG ermöglicht eine Verbesserung der Immunabwehr und eine Reduktion der Häufigkeit von Infektionen und deren Komplikationen [5].

Im Infektionsfall bei Immundefizienten rettet ein systematischer und rascher Behandlungsansatz unter Befolgung der Leitlinien das Leben unserer Patientinnen und Patienten. Diese komplexen Fälle bedürfen zusätzlich eines interdisziplinären Herangehens.

Verdankung

Wir danken Prof. Gérard Waeber, Chef des Medizinischen Departements des CHUV, und PD Dr. Vincent Dunet, Abteilung für radiologische Diagnostik und interventionelle Radiologie des CHUV.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Koek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S37–S62.
- 2 Sonnevile R, Ruimy R, Benzonana N, Riffaud L, Carsin A, Tadié JM, et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:614–20.
- 3 Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Elsevier; 2019.
- 4 Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev.* 2016;15:877–82.
- 5 Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: Results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol.* 2011;31:315–22.

Korrespondenz:
Rachel Fresca-Calderara,
dipl. Ärztin
Service de médecine interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011-Lausanne
rachel.calderara[at]chuv.ch