

Enterale Pneumozystose bei zwei HIV-1 infizierten Personen

S. Mayerhofer, A. Hußl*, K. Pleyer, K. Wolff, G. Stingl

I. Universitäts-Hautklinik, Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. K. Wolff)

*Klinisches Institut für Hygiene der Universität Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Rotter)

Schlüsselwörter:

Pneumocystis carinii, Enterocolitis, HIV-1 Infektion

Zusammenfassung

Pneumocystis carinii ist einer der häufigsten Erreger opportunistischer Infektionen bei HIV-1 infizierten Personen und führt zu meist zum Auftreten schwerer Pneumonien. Wiederholt wurde in den letzten Jahren jedoch auch über extrapulmonale Pneumozystosen berichtet. In unserem Patientenkollektiv traten in den letzten zwei Jahren zwei Fälle einer durch *Pneumocystis carinii* verursachten Enterocolitis auf.

Bei beiden Personen der Risikogruppe I bestanden seit mehreren Monaten therapieresistente gastrointestinale Beschwerden, die zur Diagnose der HIV-1 Infektion führten. In den aus den entzündlich veränderten Arealen des Colons entnommenen Biopsien ließ sich mittels Immunfluoreszenz *Pneumocystis ca-*

rinii darstellen. Eine durch *Pneumocystis carinii* hervorgerufene Pneumonie lag bei beiden Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Die Gabe von Cotrimoxazol beziehungsweise Trimethoprim und Dapson ließ in beiden Fällen die Colitis innerhalb weniger Wochen abheilen, ohne daß der Erreger selbst vollständig eliminiert werden konnte.

Key-words:

Pneumocystis carinii, enterocolitis, HIV-1 infection

Summary

Pneumocystis carinii is one of the most important causes of severe, interstitial pneumonia in immunosuppressed HIV-1 infected persons. However, within the last years it has become increasingly clear that *Pneumocystis carinii* infection can also be localized at extrapulmonary sites.

Within the last two years we have diagnosed two cases of enterocolitis caused by *Pneumocystis carinii*. Both patients belonged to risk group I and have suffered from diarrhoea for several months before HIV-1 infection was diagnosed. While the search for the common causes of diarrhoea in HIV-1 infected persons (*Cryptosporidium* sp., *Entamoeba*, *Salmonella*, *Clostridium*, atypical *Mycobacteria*, *Candida* etc.) yielded negative results, the exposure of a biopsy specimen from an inflamed area of the colon to FITC-labeled anti-*Pneumocystis carinii* monoclonal antibodies showed the presence of trophozoites of *Pneumocystis carinii*.

It should be emphasized that the presence of *Pneumocystis carinii* in the colonic mucosa occurred in the absence of any clinical or radiological signs of *Pneumocystis carinii* pneumonia. The treatment with cotrimoxazole or trimethoprim and dapsone cured the colitis within a few weeks even though *Pneumocystis carinii* was not completely eliminated.

Einleitung

Pneumocystis carinii ist bei HIV-1 infizierten Personen der häufigste Erreger schwerer, interstitieller Pneumonien. Wiederholt wurde jedoch in den letzten Jahren über die extrapulmonale Manifestation einer Pneumozystose berichtet, wobei *Pneumocystis carinii* am häufigsten im Lymphknoten, in der Milz, der Leber, dem Knochenmark, in der Retina sowie im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen wurde (1-4).

In unserem Patientenkollektiv diagnostizierten wir in den letzten zwei Jahren zwei Fälle einer sich in Form einer Enterocolitis manifestierenden extrapulmonalen Pneumozystose.

Patienten und Methoden

Der erste Patient (Patient A), ein 57-jähriger, homosexueller Mann litt seit 6 Monaten an gastrointestinalen Beschwerden (Arbeitsdiagnose „Colitis ulcerosa“), die zur Diagnose der HIV-1 Infektion führten.

Auch beim zweiten Patienten (Patient B), einem 29 Jahre alten, bisexuellen Mann waren die seit 4 Monaten bestehenden Diarrhoen der Anlaß, die Diagnose einer HIV-1 Infektion zu stellen

Die mikrobiologische Aufarbeitung der mehrfach entnommenen Stuhlproben sowie der Colonbiopsien umfaßte die im Rahmen der HIV-1 Infektion routinemäßig durchgeführten bakteriologischen, mykologischen und parasitologischen Untersuchungen. Am Biopsiematerial wurden neben der Giemsa-Färbung eine Ziehl-Neelsen-, eine Methenamin-Silberfärbung sowie eine CMV-in situ Hybridisierung durchgeführt.

Für den Nachweis von *Pneumocystis carinii* wurde die Colonschleimhaut ausgestrichen

und mit einem immunfluoreszenzmarkierten (FITC) Antikörper gegen Oberflächenantigen von *Pneumocystis carinii* überschichtet.

Ergebnisse

Zum Ausschluß der häufigsten Erreger der im Rahmen der HIV-1 Infektion auftretenden Diarrhoe (Bakterien: Salmonellen, Enterobacter, Yersinien, Shigellen, Clostridien und atypischen Mykobakterien; Parasiten: Kryptosporidien, Entamoeben, Lamblien, *Strongyloides*, *Sarcocystis* und eventuell *Blastocystis hominis*; Pilze: *Candida*) wurden wiederholt entnommene Stuhlproben untersucht. Die mikrobiologische Aufarbeitung sämtlicher Stuhlproben beider Patienten erbrachte mit Ausnahme der einmaligen Nachweisbarkeit von *Candida albicans* beim zweiten Patienten durchwegs negative Resultate (Tab. 1).

Tabelle 1: Untersuchungsergebnisse und Medikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

	Patient A	Patient B
Thoraxröntgen Abdomensonographie	unauffällig Splénomegalie	unauffällig grenzwertige Splenomegalie
CD4+ T-Zellen	248/mm ³	210/mm ³
Lactatdehydrogenase	214 U/l	157 U/l
Mikrobiologie:		
Mund-SH	negativ	negativ
Sputum	P.c. nachweisbar	negativ
Stuhl	negativ	(Pentamidin-Inhalation) Sproßpilze
Colonoskopie	ulzerierende Colitis	colitischer Reizzustand
Colonbiopsie: Histologie (Abb. 3):	unspezifische, ulzeröse Colitis	plasmazelluläres Infiltrat
Ziehl-Neelsen	negativ	negativ
Methenamin-Silber	negativ	negativ
CMV-in situ Hybr.	negativ	negativ
IFT (P. carinii) (Abb. 4)	Trophozoiten	Trophozoiten
Medikation	Salazosulfapyridin (4x1000mg/d) Ketokonazol (200mg/d) Nystatin Drg. (3x2/d) Metronidazol Supp. (4x1000mg/d)	Zidovudine (800mg/d) Ketokonazol (200mg/d) Nystatin Drg. (3x2/d) Nystatin orale Susp. (4x6ml/d)

Auch die Sonographie des Abdomens erbrachte bei beiden Patienten bis auf eine Splenomegalie keinen pathologischen Befund. Obwohl sich beim ersten Patienten im forcieren Sputum *Pneumocystis carinii* in geringer Konzentration nachweisen ließ, lag dennoch bei beiden Personen keine manifeste Pneumonie vor. Beschränkend muß allerdings gesagt werden, daß der zweite Patient eine *Pneumocystis carinii* Primärprophylaxe mit Pentamidin-Isethionat-Inhalationen erhielt. Die Absolutwerte der CD4+ T-Zellen lagen bei beiden Patienten knapp über 200/mm³ (Abb. 1), die LDH war im Normbereich (Abb. 2).

In der aufgrund der trotz symptomatischer Medikation anhaltenden gastrointestinalen Beschwerden durchgeführten Colonoskopie fand sich beim ersten Patienten eine ulzerierende Entzündung des Colons im Sinne einer infektiösen Colitis, beim zweiten Patienten ein colitischer Reizzustand. In der histologischen Aufarbeitung der aus der Colonschleimhaut entnommenen Biopsien fand sich im ersten Fall eine unspezifische, ulzeröse, mit Granulationsgewebsbildung einhergehende Colitis (Abb. 3), im zweiten Fall bei gering verbreitertem Stroma ein mäßiggradiges plasmazelluläres Infiltrat. Spezialfärbungen zum Nachweis von Mykobakterien (Ziehl-Neelsen), Zysten von *Pneumocystis carinii*, Pilzelementen (Methenamin-Silberfärbung) oder Cytomegaloviren (CMV-in situ Hybridisierung) ergaben negative Resultate. Im indirekten, beziehungsweise beim zweiten Patienten im direkten Immunfluoreszenztest gegen *Pneumocystis carinii*-Oberflächenantigen hingegen fanden sich Trophozoiten von *Pneumocystis carinii* (Abb. 4).

Die Gabe von 3x täglich je 320mg Trimethoprim und 1600mg Sulfametrol per infusionem durch 21 Tage beim ersten Patienten und in oraler Form beim zweiten Patienten führte innerhalb weniger Tage zum Sistieren der gastrointestinalen Beschwerden. Beim zweiten Patienten mußte die Therapie jedoch nach 10 Tagen aufgrund eines Arzneimittel-exanthems auf Trimethoprim und Dapsone umgestellt werden. In der nach 4 Wochen durchgeführten Kontrollcolonoskopie zeigte sich eine deutliche Besserung, die Ulcera waren abgeheilt und in der Histologie fand sich ein geringes, lymphoplasmazelluläres Infiltrat mit vereinzelt eosinophilen Leukozyten. Im (indirekten) Immunfluoreszenztest gegen *Pneumocystis carinii*-Oberflächenantigen konnten jedoch nach wie vor vereinzelt Trophozoiten von *Pneumocystis carinii* dargestellt werden, beim zweiten Patienten fanden sich in einer weiteren Kontrollbiopsie nach 10 Wochen nur noch einzelne Zysten von *Pneumocystis carinii*.

Abbildung 1: Absolutwerte CD4+ T-Zellen und Verhältnis CD4+ zu CD8+ T-Zellen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und während der *Pneumocystis carinii* Enterocolitis

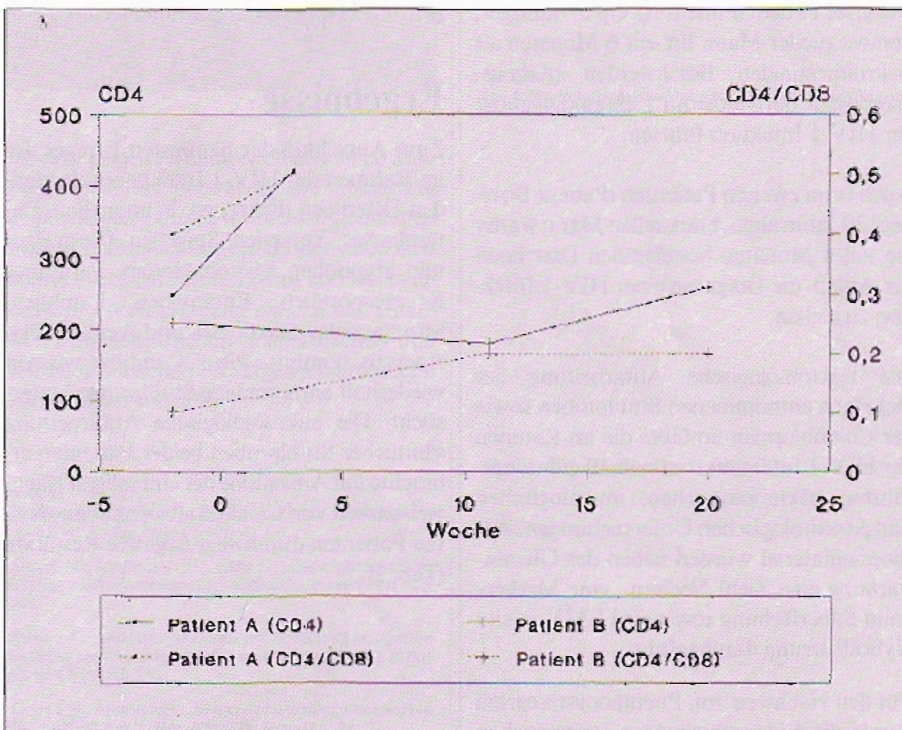


Abbildung 2: Lactatdehydrogenase (U/l) zum Zeitpunkt der Diagnosesstellung und während der Therapie

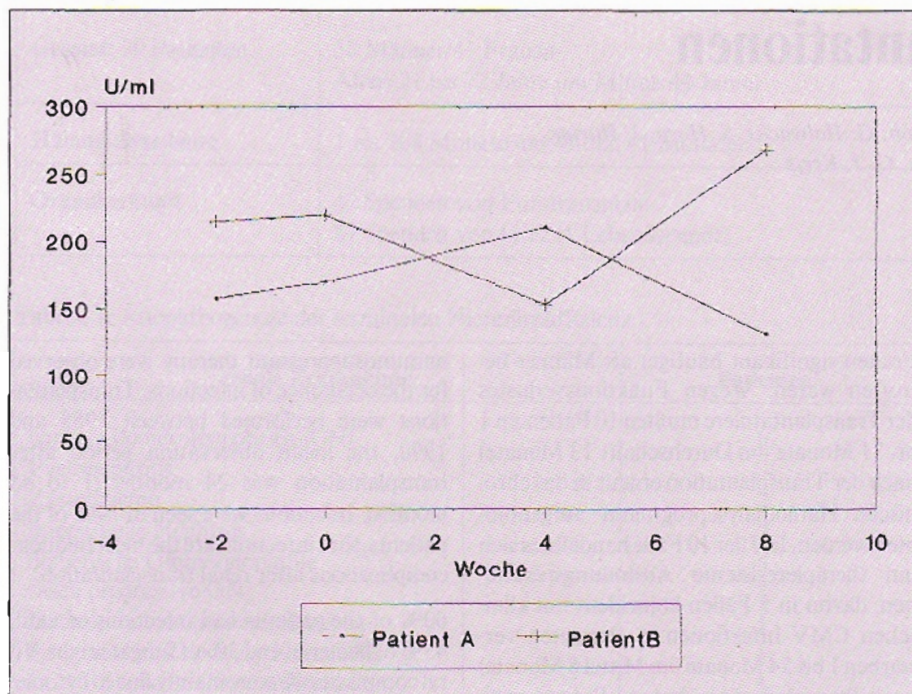


Abbildung 3: Histologie der Colonbiopsie (Giemsa-Färbung) Patient A: unspezifische, ulzeröse Colitis mit lymphoplasmazellulärem Infiltrat



Abbildung 4: Immunfluoreszenz-optische Darstellung von Pneumocystis carinii-Trophozoiten am Ausstrich der Colonbiopsie (Patient A)



Diskussion

Da in den letzten Jahren immer häufiger über extrapulmonale Pneumozysten berichtet wird, — wenngleich sie im Vergleich zur Pneumonie nach wie vor seltene Organmanifestationen von *Pneumocystis carinii* darstellen —, sollte bei HIV-1 infizierten Patienten *Pneumocystis carinii* auch außerhalb der Lunge in die Differentialdiagnose einbezogen werden. Entnommene Gewebeproben sollten daher auch auf *Pneumocystis carinii* hin untersucht werden, und zwar mit einer Färbung, die neben Zysten auch Trophozoiten von *Pneumocystis carinii* darstellt. Gerade bei Personen, die eine Inhalationsprophylaxe mit Pentamidine-Isethionat, das eine lediglich auf die Lunge beschränkte Therapie darstellt, erhalten, muß an das Vorliegen einer extrapulmonalen Pneumozystose gedacht werden. Nicht zuletzt deshalb wird einer systemischen Prophylaxe gegenüber der Inhalationsprophylaxe gegen *Pneumocystis carinii* immer häufiger der Vorzug gegeben.

Literatur:

1. Vernon A. P., Echols R. M., Cejo J. S., Elmendorf S. L.: „Disseminated *Pneumocystis carinii* Infection in AIDS.“ *N Engl. J. Med.* 316 (1987), 1410-1411.
2. Northfield D. W.: „Extrapulmonary Pneumocystosis in Patients taking Aerosolised Pentamidine.“ *Lancet* Dec. 16, (1989), 1454.
3. Raviglione M. C.: „Extrapulmonary Pneumocystosis: The first 50 Cases.“ *Rev. Infect. Dis.* 12 (1990), 1127-1138.
4. Northfield D. W., Clement M. J., Safran S.: „Extrapulmonary Pneumocystosis: Clinical Features in Human Immunodeficiency Virus Infection.“ *Medicine* 69 (1990), 392-398.
5. Coulman C. U., Greene I., Archibald R. W.: „Cutaneous Pneumocystosis.“ *Ann. Int. Med.* 106, (1987), 396-398.
6. Smith M. A., Hirschfield L. S., Zahrt G., Sigal F. P.: „*Pneumocystis carinii* Otitis media.“ *Am. J. Med.* 83, (1988), 745-746.
7. Mayayo E., Vidal F., Alvira R., Gonzalez J., Richard C.: „Cerebral *Pneumocystis carinii* Infection in AIDS.“ *Lancet* Dec. 22/29, (1990), 1592.

Anschrift des Verfassers:

Dr. S. Mayerhöfer
I. Univ.-Hautklinik
Alser Straße 4, A-1090 Wien

Anmerkung:

Diese Arbeit wurde mit dem Posterpreis der Van Swieten Tagung 1991 ausgezeichnet.