

Zur Differentialdiagnose des Aszites und der abszedierenden Hepatitis bei AIDS-Patienten anhand des ersten Patienten mit Mikrosporidieninfektion in Österreich

Christine Armbruster¹, A. Haßl² und N. Vetter¹

¹ II. Interne Abteilung (Vorstand: Prim. Dr. N. Vetter) des Pulmologischen Zentrums der Stadt Wien

² Abteilung für medizinische Parasitologie (Vorstand: Prof. Dr. H. Aspöck), Klinisches Institut für Hygiene (Vorstand: Prof. Dr. M. Rotter) der Universität Wien

Differential diagnosis of ascites and hepatitis in AIDS patients — The first case of microsporidiosis in Austria

Einleitung

Summary. We report on a 30 years-old female AIDS patient suffering from generalized pneumocystosis and intestinal microsporidiosis. The chest X-ray showed a right-sided pleural effusion; the lungs showed no areas of consolidation and the heart and the vessels were normal in size. Sonography revealed multiple cystic lesions of the liver measuring 1-3 cm in diameter, as well as ascites.

Bis zu 80% der HIV-infizierten Patienten erkranken im Verlaufe ihrer Infektion an einer Pneumocystis carinii-Pneumonie [15, 21].

Pneumocystis carinii was detected on cytological examination of the bronchoalveolar lavage fluid, the pleural effusion and the ascitic fluid. Intestinal microsporidiosis was diagnosed by cytological examination of the stool.

Über extrapulmonale Manifestationen einer Pneumocystis carinii-Infektion wird seit der Verwendung der Inhalationsprophylaxe mit Pentamidine-Isethionate vermehrt berichtet [4, 9, 13, 16].

Both pneumocystis carinii infection and microsporidiosis may cause hepatitis and ascites. In our patient the organ manifestations of the two infections did not overlap. Since simultaneous organ manifestations are possible the differential diagnosis is discussed. This is the first case of microsporidiosis reported in Austria.

Bei Mikrosporidien handelt es sich um Parasiten, welche bei AIDS-Patienten vor allem zu Diarrhoen führen können [7].

Key words: AIDS, microsporidiosis, pneumocystosis, hepatitis, ascites.

Mit zunehmender Verschlechterung der zellulären Immunabwehr im Rahmen der HIV-Infektion verursachen diese Erreger vor allem eine Enteritis, ein Befall eines anderen Organsystems ist selten [1, 23].

Wir berichten über eine HIV-infizierte Patientin mit rechtsseitigem Pleuraerguß, abszedierender Hepatitis und Aszites bei gleichzeitigem Bestehen einer Pneumocystis carinii- und Mikrosporidieninfektion.

Kasuistik

Anamnese

Zusammenfassung. Wir berichten über eine 30jährige i.v.-drogenabhängige AIDS-Patientin mit generalisierter Pneumocystis carinii-Infektion und dem Befall des Darmes mit Mikrosporidien.

Vier Wochen vor der Aufnahme waren bei der Patientin Fieberschübe ohne weitere klinische Symptomatik aufgetreten. Zwei Tage nach der Einweisung in das Krankenhaus entwickelten sich Beinödeme, Aszites, eine Hepatomegalie und ein rechtsseitiger Pleuraerguß.

In der Thoraxübersichtsaufnahme war ein Pleuraerguß rechts bei infiltrationsfreien Lungenfeldern und normalem Herz/Gefäßschatten nachweisbar. Mittels Oberbauchsonographie konnten multiple, 1—3 cm im Durchmesser haltende, echoarme, zystenähnliche Herde in beiden Leberlappen dargestellt werden. Weiters bestand reichlich Aszites.

Es bestand weder Dyspnoe noch Husten.

Die Patientin klagte nicht über Diarrhoen.

Das zytologische Präparat der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit, des Pleurapunktates und des Aszites zeigte Pneumocystis carinii.

Die Patientin inhalierte seit 1989 wegen der schlechten zellulären Abwehrsituation Pentamidine-Isethionate als Prophylaxe gegen die Pneumocystis carinii-Pneumonie.

Status praesens

Die Mikrosporidieninfektion wurde ebenfalls zytologisch im Ausstrichpräparat des Stuhls diagnostiziert.

Bei der Aufnahme fand sich eine 30jährige Patientin in herabgesetztem Allgemeinzustand.

Infektionen mit Pneumocystis carinii und solche mit Mikrosporidien können zu Hepatitis und Aszites führen.

Der Auskultationsbefund der Lunge und des Herzens war unauffällig. Perkutorisch ließ sich ein handbreiter Pleuraerguß rechts, bei normal großem Herzen nachweisen.

Eine Überlappung dieser beiden Infektionen bezüglich ihrer Lokalisation war bei unserer Patientin nicht nachweisbar.

Das Abdomen lag über dem Thoraxniveau, der Leberrand konnte zwei Querfinger unter dem Rippenbogen palpirt werden, die Oberfläche der Leber war glatt, die Konsistenz normal.

Aufgrund des möglichen gleichartigen Organbefalls wird anhand des ersten Patienten mit Mikrosporidieninfektion in Österreich auf diese Differentialdiagnosen eingegangen.

Klinisch ließ sich weiters Aszites und eine Splenomegalie nachweisen. Es bestanden beidseits ausgeprägte Beinödeme.

Schlüsselwörter: AIDS, Mikrosporidieninfektion, Pneumocystis carinii-Infektion, Hepatitis, Aszites.

Radiologische Befunde

Thoraxübersichtsröntgen p.a. und rechts seitlich

Es konnte ein ausgedehnter rechtsseitiger Pleuraerguß bei infiltrationsfreien Lungenfeldern beidseits und normalem Herz- und Gefäßschatten nachgewiesen werden.

Oberbauchsonographie

Der Befund erbrachte eine Hepatosplenomegalie.

In beiden Leberlappen fanden sich multiple, zystenähnliche, echoarme Herde mit einem Durchmesser von 1—3 cm.

Es konnte reichlich freie Flüssigkeit im Abdomen nachgewiesen werden.

Endoskopische Befunde

Bronchologische Untersuchung

Endoskopisch fand sich ein entzündlich verändertes Bronchialsystem mit geringfügiger pathologischer Sekretion.

Kolonoskopie

Das makroskopische Bild entsprach einer hochgradigen, erosiven Kolitis.

Hämatologische und serologische Befunde

Das rote Blutbild war unauffällig. Es bestand eine Leukopenie mit $1,4 \times 10^9$ Leukozyten pro Liter (Normwert: $6—9 \times 10^9$ Leukozyten pro Liter) und eine Thrombozytopenie mit 71×10^9 Thrombozyten pro Liter (Normbereich: $150—300 \times 10^9$ Thrombozyten pro Liter).

Die Leberfunktionsparameter waren pathologisch:

GOT 182 U/l (Normbereich: < 15 U/l),

GPT 80 U/l (Normbereich: < 17 U/l),

γ GT 76 U/l (Normbereich: $4—18$ U/l),

Alk. Phosph. 914 U/l (Normbereich: $60—160$ U/l),

LDH 871 U/l (Normbereich: < 240 U/l).

Die Gesamtkonzentration des Bilirubins lag im Normbereich. Es bestand eine Hypoproteinämie mit 3,3 g/dl (Normbereich: 6,0 bis 8,0 g/dl).

Der zelluläre Immunstatus zeigte einen schweren Immundefekt mit 20 T 4-Lymphozyten/cmm (4%) bei 190 T 8-Lym-

Bakteriologische Befunde

Die unspezifischen Kulturen des Stuhls erbrachten wiederholt ein Wachstum von *Clostridium difficile*.

Im Bronchialsekret konnte mittels Kulturen nach Hohn *Mycobacterium avium* intracellulare nachgewiesen werden.

Es handelt sich bei AIDS-Patienten dabei um einen pathogenen Keim, welcher bei dieser Patientin die Ursache der Fieberschübe darstellte.

Zytologische Befunde

Im zytologischen Präparat des Pleurapunktates, des Aszites und der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit gelang mit der Färbung nach May-Grünwald-Giemsa der Nachweis von *Pneumocystis carinii*.

Die Labordiagnose einer intestinalen Mikrosporidiose erfolgte im luftgetrockneten, methanolfixierten Ausstrichpräparat des Stuhls, welches mit einer 1%igen Azur-Eosin-Methylenblau-Lösung (May-Grünwald-Giemsa) gefärbt wurde (Abb. 1).

Der Nachweis von Mikrosporidien im Bronchialsekret, Pleurapunktat und im Aszites verlief negativ.

Von einer ultraschallgezielten Leberbiopsie wurde wegen der Thrombozytopenie Abstand genommen.

Verlauf der Erkrankung

Die Behandlung der generalisierten *Pneumocystis carinii*-Infektion erfolgte mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol in einer Dosierung von 20 mg Trimethoprim/kg KG und Tag über einen Zeitraum von 21 Tagen. Unter dieser Therapie kam es zur vollständigen Rückbildung des Pleuraergusses, des Aszites und der Leberherde. In der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit fand sich keine *Pneumocystis carinii* mehr und die Leberfunktionsparameter näherten sich den Normwerten.

Nach einer siebentägigen Behandlung mit Metronidazol (500 mg dreimal täglich) konnten bei wiederholten Untersuchungen keine Mikrosporidien mehr im Stuhl nachgewiesen werden.

Die Infektion mit *Mycobacterium avium* intracellulare wurde mit einer Kombinationstherapie aus Clofazimine (100 mg Tag), Rifampicin (10 mg/kg KG und Tag), Isoniazid (5 mg/kg KG und Tag) und Ethambutol (20 mg/kg KG und Tag) behandelt.

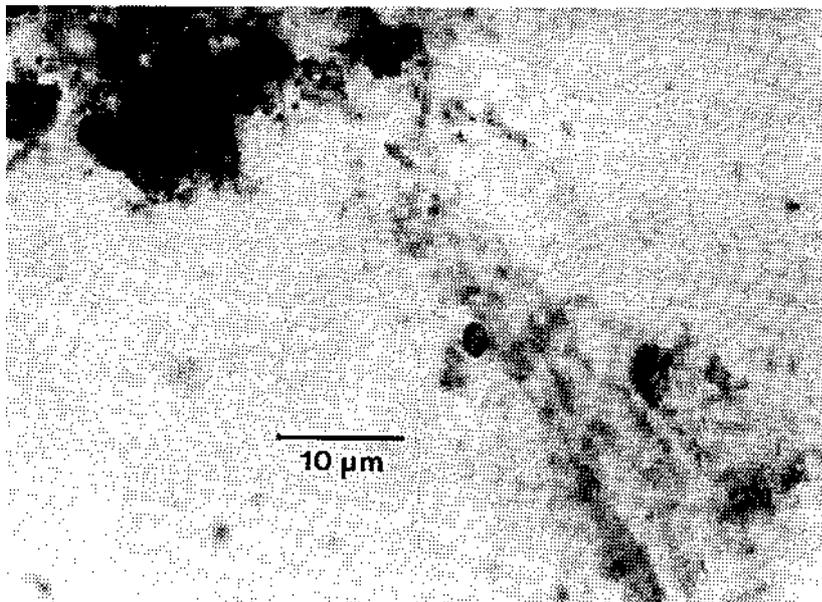


Abb. 1. Methanolfixiertes, luftgetrocknetes Ausstrichpräparat des Stuhls: In der May-Grünwald-Giemsafärbung stellen sich die Mikrosporidien als eosinophile rundliche 1—3 µm große Gebilde dar

Bis zum jetzigen Zeitpunkt – 2 Monate nach Therapiebeginn – ist es zu keinem Wachstum von *Mycobacterium avium* intracelluläre in den Kontrollkulturen gekommen.

Die Eradifizierung des *Mycobacterium avium* intracelluläre führte bei der Patientin zum Sistieren der Fieberschübe.

Diskussion

Die *Pneumocystis carinii*-Infektion manifestiert sich bei HIV-infizierten Patienten und Patienten mit anderen Immundefektsyndromen in erster Linie als bilaterale interstitielle Pneumonie [10].

Ohne effektive Prophylaxemaßnahmen weist diese Pneumonie eine hohe Rezidivrate auf [14]. Durch Einführung der Inhalationsprophylaxe mit Pentamidine-Isethionate gelang es, die Rezidivrate auf 13% zu senken [11]. Durch diese lokale Form der Prophylaxe können allerdings keine ausreichenden Plasmaspiegel erreicht werden [5], um eine hämatogene oder lymphogene Ausbreitung der Infektion zu vermeiden [14].

In zunehmendem Maße wird deshalb über extrapulmonale Manifestationsformen der *Pneumocystis carinii*-Infektion berichtet [3, 6, 19].

Die Leber stellt ein Zielorgan für verschiedenste Infektionen dar.

Während Canning et al. [2] und Cali et al. [1] über eine Hepatitis als Manifestation einer Mikrosporidieninfektion berichteten, wurde durch Hagopian et al. [8] die Leber als Zielorgan der *Pneumocystis carinii*-Infektion bekannt.

Durch das charakteristische radiologische Erscheinungsbild des Leberbefalls bei *Pneumocystis carinii*-Infektion sowohl in der Sonographie [18] als auch in der Computertomographie [12], ist eine Differenzierung der verschiedenen opportunistischen Infektionen der Leber zum Teil möglich.

Differentialdiagnostisch muß bei sonographisch zystenähnlichen, echoarmen Herden in der Leber vor allem an eine *Pneumocystis carinii*-Infektion und an Tumoren, wie Non-Hodgkin-Lymphome und Kaposi-Sarkome, gedacht werden.

Als Ursache für einen infizierten Aszites sind bei HIV-infizierten Patienten vor allem eine Mikrosporidieninfektion und eine Infektion durch *Pneumocystis carinii* in Betracht zu ziehen [12, 24].

Bei unserer Patientin war es möglich, durch zytologische Aufarbeitung des Aszites *Pneumocystis carinii* nachzuweisen und eine Mikrosporidieninfektion auszuschließen.

Während durch Peacock et al. [17] vor allem die Bedeutung der lichtmikroskopischen Untersuchung von Biopsiematerial bei der Diagnose der Mikrosporidiose unterstrichen wurde, konnte anhand unserer Patientin die Möglichkeit der zytologischen Diagnostik im Ausstrichpräparat des Stuhls gezeigt werden.

Auf diese, nicht invasive, Möglichkeit der Diagnostik hatte bereits Van Gool et al. [22] und Rupstra et al. [20] hingewiesen.

Conclusio

Wir berichteten über eine 30jährige HIV-infizierte Patientin mit einer generalisierten *Pneumocystis carinii*-Infektion und einer Mikrosporidieninfektion des Gastrointestinaltraktes.

Obwohl sich beide Infektionen in den gleichen Zielorganen manifestieren können, wiesen sie bei dieser Patientin keine Überlappung bezüglich ihrer Lokalisation auf.

Weiters wollten wir anhand des ersten in Österreich nachgewiesenen Falles einer Mikrosporidieninfektion des Gastrointestinaltraktes auf die Möglichkeit der nicht invasiven Diagnostik dieser Infektion mittels Zytologie hinweisen.

Literatur

1. Cali A, Meisler DM, Rutherford I, Cowder CY, Mc Mahon JT, Longworth DL, Bryan RT (1991) Corneal microsporidiosis in a patient with AIDS. *Am J Trop Med Hyg* 44/5: 463-468
2. Canning EU, Hollister WS (1990) Royal society of tropical medicine and hygiene meeting at Mason House, London, 16 March 1989. New intestinal protozoa – coccidia and microsporidia. *Enterocytozoon bienewsi* (Microspora): Prevalence and pathogenicity in AIDS patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84/2: 181-186
3. Carter TR, Cooper PH, Petri WA Jr, Kim CC, Walzer PD, Guerrant RL (1988) *Pneumocystis carinii* infection of the small intestine in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 89: 679
4. Cohen OJ, Stoeckle MY (1991) Extrapulmonary pneumocystis carinii infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 151: 1205-1214
5. Conte JE JR, Golden JA (1988) Concentrations of aerosolized pentamidine in bronchoalveolar lavage, systemic adsorption, and excretion. *Antimicrob Agents Chemother* 32/10: 1490-1493
6. Dembinski AS, Smith DM, Goldsmith JC, Woods GL (1991) Widespread dissemination of pneumocystis carinii infection in a patient with acquired immune deficiency syndrome receiving long-term treatment with aerosolized pentamidine. *Am J Clin Pathol* 95: 96-100
7. Eeftinck Schattenkerk JKM, Van Gool T, Ketel RJ, Bartelmsman JFW, Kuiken CL, Terpstra WJ, Reiss P (1991) Clinical significance of small-intestinal microsporidiosis in HIV-1-infected individuals. *Lancet* 337: 895-898
8. Hagopian WA, Huseby JS (1989) *Pneumocystis* hepatitis and choroiditis despite successful aerosolized pentamidine pulmonary prophylaxis. *Chest* 96/4: 949-951
9. Hardy WD, Northfelt DW, Drake TA (1989) Fatal disseminated pneumocystosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome receiving prophylactic aerosolized pentamidine. *Am J Med* 87: 329-331
10. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HU, Shelhamer J, Lane HC, Urmacher C, Honig C, Longo DL (1984) *Pneumocystis carinii* pneumonia. A comparison between patients with the acquired immune deficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 100: 663-671
11. Leoung GS, Feigal DW Jr, Montgomery AB, Corkery K, Wardlaw L, Adams M, Busch D, Gordon S, Jacobson MA, Volberding PA, Abrams D, San Francisco County Community Consortium (1990) Aerosolized pentamidine for prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia. *N Engl J Med* 323/12: 769-775
12. Lubat E, Megibow AJ, Balthazar EJ, Goldenberg AS, Birnbaum BA, Bosniak MA (1990) Extrapulmonary pneumocystis carinii infection in AIDS: CT findings. *Radiology* 174: 157-160
13. Macher AM, Bardenstein DS, Zimmerman LE, Steigman CK, Pastore L, Poretz DM, Eron LJ (1987) *Pneumocystis carinii* choroiditis in a male homosexual with AIDS and disseminated pulmonary and extrapulmonary, *P. carinii* infection. *N Engl J Med* 316: 1092

14. Montgomery AB, Feigal DW Jr (1990) Aerosolized pentamidine - The North American experience. JAMA [Suppl] 6/2: 61-66
15. Murray JF, Felton CP, Garay SM, Gottlieb MS, Hopewell PC, Stover DE, Teirstein AS (1984) Pulmonary complications of the acquired immune deficiency syndrome. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. N Engl J Med 310: 1682-1688
16. Northfelt DW, Clement MJ, Safrin S (1990) Extrapulmonary pneumocystosis: Clinical features in human immunodeficiency virus infection. Medicine 69/6: 392-398
17. Peacock CS, Blanshard C, Tovey DG, Ellis DS, Gazzard BG (1991) Histological diagnosis of intestinal microsporidiosis in patients with AIDS. J Clin Pathol 55: 558-563
18. Pilon VA, Echols RM, Celo JS, Elmendorf SL (1987) Disseminated pneumocystis carinii infection in AIDS. N Engl J Med 316/22: 1410-1411
19. Rao NA, Zimmerman PL, Boyer D, Biswas J, Causey D, Beniz J, Nichols PW (1989) A clinical histopathologic and electron microscopic study of pneumocystis carinii choroiditis. Am J Ophthalmol 107: 218-228
20. Rupstra AC, Canning EU, Van Ketel RJ, Eeftinck Schattenkerk JKM, Laarman JJ (1988) Use of light microscopy to diagnose small-intestinal microsporidiosis in patients with AIDS. J Infect Dis 157/4: 827-831
21. Suffredini AF, Masur H (1987) Pneumocystis carinii infection in AIDS. In: Wormser GP, Stahl RE, Bottone EJ (eds) AIDS, acquired immune deficiency syndrome and other manifestations of HIV infection. Noyes Publications. Part Ridge NJ, pp 445-477
22. Van Gool T, Hollister WS, Eeftinck Schattenkerk JKM, van Den Bergh Weerman MA, Terpstra WJ, Van Ketel RJ, Reiss P, Canning EU (1990) Diagnosis of enterocytozoon bienewsi microsporidiosis in AIDS patients by recovery of spores from faeces. Lancet 336: 697-698
23. Yee RW, Tio FO, Martinez JA, Held KS, Shaddock JA, Didier ES (1991) Resolution of microsporidial epithelial keratopathy in a patient with AIDS. Ophthalmology 98/2: 196201
24. Zender HO, Arrigoni E, Eckert J, Kapanci Y (1988) A case of encephalitozoon cuniculi peritonitis in a patient with AIDS. Am J Clin Pathol 92/3: 352-356

Korrespondenz: Dr. Christine Armbruster, II. Interne Abteilung des Pulmologischen Zentrums der Stadt Wien, Sanatoriumstraße 2, A-1145 Wien.

(Eingegangen am 20. Februar 1992, angenommen am 20. Juli 1992.)