

R. E. SCULLY, E. J. MARK, W. F. MCNEELY, S. H. EBELING, S. M. ELENDER, C. C. PETERS

NOCARDIEN-INFEKT NACH TRANSPLANTATION

Fallbericht aus dem Massachusetts General Hospital (NEJM)

FALLPRÄSENTATION

Eine 69-jährige Frau wurde mit Schwäche, Husten und leichtem Fieber im Krankenhaus aufgenommen.

Die Patientin litt unter terminaler Nierenerkrankung infolge membranöser Glomerulonephritis und wies eine seit langem bestehende Hypertension auf. Vier Jahre vor Krankenhausaufnahme, nachdem sie bereits seit drei Jahren mit extrakorporaler Hämodialyse behandelt wurde, erhielt sie ein Nierentransplantat aus einer Leichenspende, das jedoch infolge einer fokalen segmentalen Glomerulosklerose abgestoßen wurde. 34 Monate vor Aufnahme wurde eine zweite Nierentransplantation mit einer Leichenspende durchgeführt. Es gab keine Abstoßungsepisoden und der Kreatininspiegel lag bei ca. 2 mg pro Deziliter (180 µmol pro Liter). Eine Röntgenaufnahme des Oberkörpers, die 6 ½ Monate vor Aufnahme erfolgte, ergab ein Kardiothorax-Verhältnis von 16:29; die Lungen erschienen normal.

Der Zustand der Patientin war bis einen Monat vor Aufnahme stabil, als sie einen Knoten auf dem linken Unterarm bemerkte, der sich vergrößerte und Schmerzen verursachte. Zehn Tage vor Aufnahme kamen Erschöpfung, Anorexie, ein nichtproduktiver Husten, Heiserkeit, Belastungsdyspnoe und leichtes Fieber hinzu.

Die Patientin hatte 2 oder 3 kg Gewicht verloren. In der Anamnese ergab sich ein früherer Zigarettenkonsum von 35 Schachteln/Jahr; sie hatte 13 Jahre vor Aufnahme mit dem Rauchen aufgehört. In der letzten Zeit hatte sie keine Reisen unternommen und auch keinen Kontakt zu kranken Personen gehabt. Ihre medikamentöse Behandlung bestand aus Prednison (15 mg/Tag), Cyclosporin (1 g zweimal täglich), Mycophenolat Mofetil (75 g zweimal täglich), Omeprazol, Verapamil, Nifedipin und Simvastatin.

Die Temperatur lag bei 36°C, der Puls bei 107 und die Atmung bei 24. Der Blutdruck betrug 110/60 mmHg.

Bei der Untersuchung zeigte sich eine chronisch kranke Patientin. Der Druck in den Jugularvenen lag bei 8 cm, ohne Kussmaul'sche Anzeichen oder hepatojugularen Reflux. Rasselgeräusche beim Atmen fielen im unteren Drittel der rechten Lunge und in der unteren Hälfte der linken Lunge auf. Es lag ein leichtes „triple-component“ Perikardreiben vor, ohne Rauschen. Ein druckempfindlicher, fluktuierender Knoten mit 2,5 cm Durchmesser wurde im linken Unterarm beobachtet.

Die Urinwerte waren für Eiweiß positiv (++); das Sediment enthielt 0 bis 2 Erythrozyten, 0 bis 2 Leukozyten und ein paar Hefeformen pro High-power-Feld. Die Ergebnisse aus den anderen Laboruntersuchungen sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Ein Thorax-Röntgenbild zeigte Knötchen in der Lunge mit 1,5 bis 5,0 cm Durchmesser. Das größte Knötchen befand sich im rechten unteren Lungenlappen und zeigte eine gelappte Form; die kleineren Knötchen waren rundlich. Auf der linken Seite lag ein kleiner Pleuraerguss vor. Das kardiothorakale Verhältnis lag bei 18:28. Eine Computertomographie (CT) des Thorax, die ohne Kontrastmittel durchgeführt wurde, ergab gut definierte Knötchen ohne Aushöhlung im gesamten Lungenbereich, kleine bilaterale Pleuraergüsse und einen Perikarderguss von mäßiger Größe. Eine CT-Aufnahme des Abdomen und des Beckens, ebenfalls ohne Kontrastmittel durchgeführt, ergab folgende Befunde: eine rundliche Verletzung in der Milz, mit einem Durchmesser von 1 cm; Atrophie der rechten Niere; ein Nierentransplantat im rechten Beckenbereich mit einer Läsion innerhalb des unteren Poles; sowie das Fehlen der linken Niere.

Zur Anzucht von Kulturen entnahmen wir Blut- und Urinproben sowie Material von einem Rektumabstrich. Durch Ansaugen des

TABELLE 1:
Hämatologische
Laborwerte

Variable	bei Aufnahme	am 2. Krankenhaustag
Hämatokrit (%)	33,6	28,5
Mittleres korpuskuläres Volumen (μm^3)	85	
Leukozytenzahl (pro mm^3)	25.500	22.200
Differentialzählung (%)		
Neutrophile	79	
Bandformen	13	
Metamyelozyten	1	
Lymphozyten	4	
Monozyten	3	
Plättchenzahl (pro mm^3)	399.000	379.000

TABELLE 2:
Chemische Blutspie-
gel*

Variable	bei Aufnahme	am 2. Krankenhaustag
Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)	59	66
Kreatinin (mg/dl)	3,8	4,5
Glukose (mg/dl)		134
Natrium (mmol/l)	130	125
Chlorid (mmol/l)	95	99
Kohlendioxid (mmol/l)	11,9	15,6
Osmolalität (mOsm/kg Wasser)	283	

*Zur Umrechnung der Werte für Harnstoff-Stickstoff in Millimol pro Liter bitte mit 0,357 multiplizieren. Zur Umrechnung der Werte für Kreatinin in Mikromol pro Liter bitte mit 88,4 multiplizieren. Zur Umrechnung der Werte für Glukose in Millimol pro Liter bitte mit 0,05551 multiplizieren.

Knötchens auf dem Unterarm erhielten wir Eiter, der zur mikroskopischen Untersuchung und zur Kultur in das Labor geschickt wurde. Die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil und Nifedipin wurde abgesetzt. Zusätzlich zu den anderen Medikamenten der Patientin wurden Natriumbikarbonat, Furosemid sowie salzarmes Albumin mit einer Dopamin-Infusion und eine einmalige intravenöse Dosis Methylprednisolon (100 mg) verabreicht.

Am zweiten Tag im Krankenhaus lag die Temperatur bei 36,2°C. Die Sauerstoffsättigung betrug 91 Prozent, während der Patient die Umgebungsluft einatmete und zusätzlicher Sauerstoff hinzugefügt wurde. Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Ein diagnostisches Verfahren wurde durchgeführt.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Dr. Mark S. Drapkin: Können wir bitte die Röntgenbilder anschauen?

Dr. Amita Sharma: Das Thorax-Röntgenbild vom Tag der Einlieferung zeigt viele gut definierte Knötchen in der Lunge mit einem Durchmesser von 1,5 bis 5,0 cm. Der Herz-

umriss hat im Vergleich zu dem 6 ½ Monate vor Einlieferung aufgenommenen Röntgenbild an Größe zugenommen und es ist ein leichter linksseitiger Pleuraerguss aufgetreten.

Die CT-Aufnahme zeigt gut definierte Knötchen auf beiden Lungenseiten ohne Verkalkung oder Aushöhlung, kleine bilaterale Pleuraergüsse und einen Perikarderguss von mäßiger Größe und mit fibrinhaltigen Fasern.

Dr. Drapkin: Um hier eine Diagnose zu erstellen, kann man als erstes die am meisten abnormalen, vielleicht sogar bizarren Befunde in Betracht ziehen, mögliche Erklärungen für jeden einzelnen Befund konstruieren und dann zu entscheiden versuchen, wo sich diese Erklärungen überschneiden. In unserem vorliegenden Fall sind die am meisten abnormalen Befunde die sehr großen Knötchen in der Lunge und eine ungewöhnliche Hautläsion. Ich würde annehmen, dass die Knötchen in der Lunge und die Hautläsion in Zusammenhang stehen und dass eine Diagnose, die nicht beide Befunde erklären kann, falsch ist. Ich interpretiere die im abdominalen CT ersichtlichen *low-attenuation*-Läsionen in der Milz und in der transplantierten Niere als einfache Zysten, auch wenn es möglich sein

könnte, dass sie von derselben Art wie die Läsionen in der Lunge und der Haut sind.

Nichtinfektiöse Prozesse sind in diesem Falle sehr unwahrscheinliche Erklärungen für die Knötchen in der Lunge. Das Erscheinungsbild der Knötchen auf dem Röntgenbild hat keine Ähnlichkeit mit dem von Lungeninfarkten, eosinophiler Pneumonie, Wegener'scher Granulomatose, Bronchiolitis obliterans oder anderen nichtinfektiösen Lungenerkrankungen. Pyoderma Gangrenosum und akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom) können zu eitrigen Hautläsionen führen, diese Erkrankungsbilder betreffen jedoch nicht die Lungen. Der Erkrankungsverlauf dieser Patientin mit freien Lungenfeldern 6 ½ Monate vor Krankenhausaufnahme legt kein Karzinom mit Metastasen in der Lunge nahe. Lediglich ein infektiöser Vorgang bringt die Läsionen in der Lunge und der Haut problemlos in Zusammenhang.

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich nach Transplantation eine bestimmte Infektion entwickelt, hängt vom Timing, von epidemiologischen Faktoren und vom Grad der Immunsuppression ab. Das derzeitige Nierentransplantat der Patientin wurde ungefähr 3 Jahre vor Aufnahme implantiert. Eine nosokomiale Infektion, wie beispielsweise eine Wundinfektion, eine Sepsis in Verbindung mit den intravenösen Kathetern oder eine mukosale Candidiasis hätte sich bereits in der frühen Phase nach Transplantation entwickelt, nicht drei Jahre später. Ähnlich hätten sich Anzeichen einer Infektion mit Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus oder Hepatitis-B- oder -C-Virus viel früher herausgebildet und die Erkrankungsmerkmale, wie sie jetzt bei der Patientin sichtbar sind, weisen nicht auf das Vorliegen einer dieser Infektionen hin. Auch wenn eine Zytomegalievirus-Infektion im Hintergrund gestanden haben könnte, die bei der Abstoßung des ersten Transplantats der Patientin beteiligt gewesen sein und ihre derzeitige Immunsuppression erhöhen könnte, stützt keiner der Befunde diese Möglichkeit. Eine lymphoproliferative Erkrankung post transplantationem in Verbindung mit einer Epstein-Barr-Virusinfektion kann zu Knötchen in der Lunge führen, diese sind jedoch normalerweise kleiner, als wir sie in diesem Fall beobachten können, und andere Manifestationen einer lymphoproliferativen Erkrankung fehlen.

Es gibt in diesem Fall keine epidemiologischen Hinweise. Eine Reise in den Südwesten, die eine Coccidioidomycose nahe legen könnte, ist nicht erwähnt, ebenso ist keine

Reise in den Mittelwesten berichtet, welche die Möglichkeit einer Histoplasmose erhöhen könnte. Eine disseminierte Strongyloidiasis kommt bei Personen, die nicht außerhalb des Nordosten verreist sind, selten vor. Auch wird kein Kontakt zu Pferden erwähnt, der eine Rhodococcus-Infektion nahe legen würde.

Im Hinblick auf den Grad der Immunsuppression der Patientin ist festzuhalten, dass ihr Medikamentenregime eine standardmäßige Immunsuppression drei Jahre nach Transplantation darstellt. Die Prednison-Dosis (15 mg täglich) ist etwas höher als normal – möglicherweise hoch genug, um mäßig aggressive opportunistische Organismen zu fördern.

Welches Pathogen ist die Ursache für die Läsion bei dieser Patientin? Rubin und Greene fanden heraus, dass sich 10 von 36 Lungeninfektionen bei Transplantatempfängern auf gewöhnliche bakterielle Pathogene zurückführen lassen. Eine subakute bakterielle Infektion der Haut, vielleicht durch *Staphylococcus aureus* verursacht, könnte bei dieser Patientin eine Vene oder sogar eine rechtsseitige Herzklappe betroffen haben, mit Embolisierung in die Lungen und die Haut, womit sich die Verbindung zwischen Lungen- und Hautläsion herstellen ließe. Wenn dies geschehen wäre, hätte sich bei den Knötchen in der Lunge seit längerem eine Aushöhlung ergeben müssen, die Patientin hätte auszehrendes Fieber gehabt, sie hätte sich in einem weitaus akuterem Zustand präsentiert und ihr Husten hätte Sputum hervorgebracht. In diesem Falle wäre ein Venenstrang tastbar und ein Rauschen hörbar gewesen. Keine gängige bakterielle Infektion würde die Erkrankung dieser Patientin erklären.

Neun Infektionen aus der Serie, die von Rubin und Greene beschrieben wurde, waren virusbedingt, eine Virusinfektion wäre aber für die Knötchenläsionen in diesem Fall keine vernünftige Erklärung. Zwei der Infektionen aus dieser Serie waren durch *Pneumocystis carinii* verursacht, die kleine Knötchen in der Lunge hervorbringen können, nicht aber große Knötchen; auch ist hierbei selten die Haut als einziger offensichtlicher Verbreitungsort betroffen.

Eine Infektion mit *Bartonella henselae* verursachte Knötchen in der Lunge bei einem Nierentransplantatempfänger. Die Infektion bewirkt im Allgemeinen Hautläsionen, die in Form einer bazillenförmigen Angiomatose bei Patienten mit HIV-Infektion vorkommen. Diese Läsionen passen aber nicht zur Be-

schreibung der Läsion am Unterarm der Patientin.

Tuberkulose oder andere myobakterielle Infektionen können bei Transplantatempfängern viel häufiger auftreten als in der Allgemeinbevölkerung und sie können Lunge und Haut betreffen. Vielfache große Knötchen in den Lungen wurden in verschiedenen Fallserien nicht beschrieben, jedoch – und wenn diese Patientin eine mycobakterielle Infektion hätte – wäre es bei diesen Knötchen zur Aushöhlung in diesem Stadium des Erkrankungsverlaufes gekommen.

Wenn man die Infektionen, die ich besprochen habe, weglässt, dann bleiben noch sechs Fälle von Pilzinfektion und 8 Fälle von nicht-kardialer Infektion in der von Rubin und Greene beschriebenen Serie. In der Tat stellen diese Autoren fest, dass raumfordernde nicht-anatomische Infiltrate „meistens ein Anzeichen für Pilz- oder nichtkardiale Erkrankungen sind“.

Ich habe bereits die geographisch begrenzten Pilze beiseite gelassen, da keiner davon in Massachusetts endemisch ist. Hefeformen sind in der Harnanalyse ersichtlich, eine Diagnose einer disseminierten Candidiasis ist sehr unwahrscheinlich. Eine Candida-bedingte Lungenerkrankung ist fast immer hämatogen und weist ein fleckiges oder hirsekorngroßes Muster im Röntgenbild auf, ohne große Knötchen. Es liegen keine Belege für eine Candida-Infektion bei dieser Patientin vor, sie hat in der letzten Zeit keine Antibiotika erhalten, weist keine Neutropenie auf, hatte keine intravenöse Ernährung erhalten und es wurden bei ihr in letzter Zeit auch keine intravenösen Geräte eingesetzt. Alle diese Faktoren machen das Vorliegen einer Candidiasis unwahrscheinlich. Der Grad der Immunsuppression bei dieser Patientin sowie die Leukozytose sind nicht charakteristisch für Aspergillose oder Pseudallescheriasis.

In diesem Fall stellt die *Cryptococcus neoformans*-Infektion eine mögliche Diagnose dar. Der überall zu findende Pilz steht meist in Verbindung mit herabfallendem Kot von Vögeln, insbesondere von Tauben. Deren Körpertemperatur (41,5° bis 43,3°C) ist zu hoch, um das Wachstum des Pilzes zu ermöglichen, aber ihre Ausscheidungen könnten ein reiches stickstoffhaltiges Substrat zum Wachstum der Pilze liefern, die bereits im Erdboden vorhanden sind. Fraser et al. haben vier röntgenologische Muster der pulmonalen Cryptococcose beschrieben: Konsolidierung, weit verstreute hirsekorn-

große Knötchen (1 bis 2 mm Durchmesser), ein interstitielles Infiltrat und gut definierte Knötchen mit einem Durchmesser von 2 bis 10 cm, meist einzeln vorkommend und oft pleural sowie mit nur gelegentlicher Aushöhlung (in 16 von 101 Fällen aus einer Serie). In einer Serie von HIV-negativen australischen Patienten mit Cryptococcose waren die einzeln vorkommenden oder vielfältigen pulmonalen Knötchen größer als 5 mm im Durchmesser und oft viel größer. Im Gegensatz dazu waren interstitielle Infiltrate oder Pleuraergüsse die üblichen im Röntgenbild nachweisbaren Manifestationen der Cryptococcus-Lungeninfektion in einer Reihe von Patienten ohne HIV-Infektion; keiner der Patienten wies vielfache Knötchen in der Lunge auf. Bei vielen Patienten mit Cryptococcus-Erkrankung treten die pulmonalen Veränderungen im frühen Krankheitsverlauf auf und werden anfangs nicht entdeckt. Zum Zeitpunkt der Präsentation stellt die Meningitis die häufigste Infektion dar.

Cryptococcus kann auch die Haut betreffen, nämlich in Form von Geschwüren, Akne-ähnlichen Pusteln, subkutanen Schwellungen, Granulomas, Gumma-ähnlichen Läsionen, Abszessen, kleinen Blasen, Purpura-Bereichen, Knötchen oder Cellulitis; die Cellulitis könnte die erste Manifestation einer disseminierten Erkrankung sein. Obwohl die wenigen Hefeformen im Urin dieser Patientin sich möglicherweise auf das Vorliegen von Candida in der Vagina zurückführen lassen (die Pat. nahm Kortikosteroide ein), kann eine Cryptococcose in transplantierten Nieren eine Pyelonephritis verursachen und könnte folglich das Vorhandensein von Hefen in ihrem Urin erklären. Zudem wurden einige wenige Fälle von Cryptococcus-Perikarditis bei AIDS-Patienten berichtet. Die bei dieser Patientin ausgeprägte Leukozytose wäre für einen Patienten mit Cryptococcose ungewöhnlich.

Die Nocardieninfektion, die in gemäßigten Gegenden meist mit *Nocardia asteroides* in Zusammenhang steht, ist eine Diagnose, welche die Erkrankung dieser Frau erklären würde. Als eine der aeroben Aktinomyzeten charakterisiert sich *Nocardia* durch verzweigende Filamente mit unterschiedlichen Ergebnissen bei säurefester Färbung und mit unterschiedlichen oder positiven Ergebnissen bei Gram-Färbung. Der Organismus findet sich im Erdboden und in der Vegetation und infiziert die Menschen im Allgemeinen über die Atmung. Folglich stellt die Lungeninfektion die häufigste Erkrankungs-

form dar, mit möglicher hämatogener Ausbreitung auf andere Organe, insbesondere bei Personen mit beeinträchtigter Immunabwehr.

Eine Analyse der CT-Befunde bei Fällen von pulmonaler Nocardienkrankung zeigte, dass in 79 Prozent der Fälle Knötchen vorliegen. Die Knötchen erschienen auf den Thorax-Röntgenbildern zwar oft vereinzelt, die CT-Untersuchungen ergaben jedoch meistens vielfache Knötchen. 21 Prozent der Patienten ohne HIV-Infektion wiesen vielfache Knötchen auf. Diese Läsionen können glatt und gerundet oder unregelmäßig geformt, pleural oder zentral, mit Aushöhlung oder solide sein. Sie können auch mit Pleuraergüssen assoziiert sein. In einer anderen Studie zeigte das CT bei einem Patienten ein Knötchen direkt an der Herzwand (ein Befund, den der Autor als Hinweis auf eine transpleurale Ausdehnung ansah) und eine Ausdehnung auf die Thoraxwand bei einem anderen Patienten.

In einer Serie von 1255 Nierentransplantatempfängern, denen Cyclosporin verabreicht wurde, gab es 9 Fälle von nicht-kardialer Infektion, 3 Fälle davon traten erst spät ein – drei bis 5 Jahre nach Transplantation. Ein Patient, bei dem die Infektion 165 Tage nach Transplantation auftrat, wies vielfache bilaterale pulmonale Knötchen auf. Bei zwei Patienten wurden Hautläsionen notiert; bei einem dieser Patienten trat die Hautläsion vier Monate nach Diagnose der Nocardieninfektion auf. Eine Nocardieninfektion entwickelte sich in 9 von 500 Nierentransplantatempfängern in Brasilien; bei allen 9 Patienten waren die Lungen involviert, 3 hatten kutane Abszesse und 1 Patient litt unter Perikarditis. Eine durch *Nocardia* bedingte Perikarditis wurde zudem bei einem Patienten berichtet, der Prednisolon und Cyclophosphamid erhielt. Der Autor notierte, dass fünf von acht zuvor berichteten Fällen von *Nocardia* zu einer Perikard-Tamponade geführt hatten. Bei einem weiteren Patienten mit *Nocardia*-Perikarditis wurde bei der Operation massenhaft Eiter in der Perikardhöhle und ein dicht anhaftendes Perikard gefunden.

Eine durch *Nocardia* bedingte Hautbeteiligung kann verschiedene Formen annehmen. Eine primäre Hautinfektion kann sich an eine Hautverletzung durch Dornen, Insektenstiche und sogar Kratzern von Katzen anschließen. In tropischen Gebieten können Myzetome durch andere *Nocardia*-Spezies als *N. asteroides* verursacht werden. Es wurde auch eine lymphokutane Art von Beteili-

gung, ähnlich der Sporotrichose, berichtet. Zu einer hämatogenen Ausbreitung auf die Haut, in Form von Cellulitis, Knötchen oder – wie im vorliegenden Fall – in Form von Abszessen, kommt es wahrscheinlich häufiger als zu einer primären Infektion der Haut. Es wurde auch eine nichtkardiale Infektion des Harntraktes berichtet.

Was sind die Ursachen für die Funktionsstörungen des Nierentransplantates bei dieser Patientin? Eine mögliche Ursache könnte eine fokale oder diffuse Infektion der Transplantatniere mit dem disseminierten Organismus sein. Eine nichtspezifische Reaktion auf eine Sepsis und die damit einhergehenden Zytokine oder eine Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion könnten eine Rolle gespielt haben. Unter den nicht-infektiösen Störungen könnte die Wegener's Granulomatose die Niereninsuffizienz erklären; wenn aber die Patientin unter Wegener's Granulomatose leiden würde, würde man eine Aushöhlung der großen Läsionen in der Lunge erwarten und die Hautläsion würde ein Rätsel bleiben.

Haben sich bei der Patientin zuerst die kutanen oder die pulmonalen Läsionen entwickelt? Auch wenn sie zuerst die Hautläsion bemerkt hatte, glaube ich angesichts der Schwere und des Ausmaßes der Lungenerkrankung und ihres Gewichtsverlustes, dass ihre Infektion sich von den Lungen auf die Haut ausgebreitet hat. Der Prozess hat auch auf die Pleura und das Perikard übergegriffen – ohne Konstriktion oder Tamponade.

Die zwei hauptsächlichen diagnostischen Erwägungen sind in diesem Fall die Nocardieninfektion und die Cryptococcosis. Obwohl sich das Auffinden von Hefen im Urin mit der Diagnose einer Cryptococcosis deckt, stimmen das Fehlen von hohen Temperaturen und das Vorliegen einer Granulozyten-Leukozytose und Perikarditis damit nicht überein. Die Diagnose einer Cryptococcosis hängt ab vom Nachweis des Organismus in Proben aus Material von Haut oder Thorax oder vom Nachweis von Cryptococcus-Antigenen im Serum.

Die Nocardieninfektion ist von den beiden Diagnosen die wahrscheinlichere. Zum diagnostischen Verfahren hätte das Ansaugen von Eiter aus der Hautläsion gehört, auch wenn man eine Biopsie der Läsion hätte durchführen können und die Probe möglicherweise Organismen offenbart hätte mit den verzweigenden filamentartigen Merkmalen, die für eine Nocardieninfektion charakteristisch sind, mit positiven oder unterschiedlichen Ergebnissen bei Gram-Färbung

und schwach positiven Ergebnissen bei der säurefesten Färbung. Wenn man die Diagnose nicht anhand der Hautläsion hätte stellen können, wäre eine Untersuchung des Thorax entweder bronchoskopisch oder thorakoskopisch notwendig gewesen. Die Diagnose wäre dann durch Kultur nachweisbar gewesen, obwohl der Organismus eventuell nur langsam wächst und in manchen Fällen überhaupt nicht wächst.

Die Nocardieninfektion spricht auf eine Behandlung mit Sulfonamiden, Minocyclin, Amikacin oder Imipenem gut an. Bei dem hier besprochenen Fall wäre letztendlich eine Perikardektomie erforderlich gewesen, aber bei Fehlen von Anzeichen einer Konstriktion oder Tamponade wäre vielleicht auch eine medizinische Therapie effektiv gewesen.

Dr. Stephen B. Calderwood: Auch wenn die Nocardieninfektion die wahrscheinlichste Ursache für die Erkrankung der Patientin zu sein scheint, wäre *Legionella micdadei* ein weiterer Organismus, den man in die Differentialdiagnose einschließen könnte.

Dr. Drapkin: Die Knötchenform der pulmonalen Läsionen passt zwar zum Vorliegen einer Legionelleninfektion, die Patientin erschien aber nicht so krank, wie ich es bei dieser Infektion erwarten würde.

Dr. Robert H. Rubin: Unsere Langzeitüberlebenden nach Transplantation kann man in drei Gruppen einteilen. Die Patienten aus der ersten Gruppe (80 Prozent der Gesamtpat.) bleiben in gutem Gesundheitszustand und zeigen eine gute Transplantatfunktion. Infektionen innerhalb dieser Gruppe sind meistens im privaten Umfeld erworbene Atemwegsinfektionen oder andere Infektionen, die normalerweise in der Allgemeinbevölkerung zirkulieren. Die Patienten aus der zweiten Gruppe (ungefähr 10 Prozent der Gesamtpat.) leiden unter chronischer Virusinfektion. Die Patienten aus der dritten Gruppe, zu der auch diese Patientin zählt, hatten zuviel kurz- und langfristige immunsuppressive Behandlung wegen Transplantatbeschädigung erhalten. Sie leiden oft unter chronischer Virusinfektion und bei ihnen besteht ein höheres Risiko für opportunistische Infektionen als in irgendeiner anderen Gruppe von Transplantatempfängern.

Wir dachten, dass man zwei Merkmale der Erkrankung dieser Patientin, zusätzlich zu den Läsionen im Brustbereich, erwähnen

sollte. Beim ersten Merkmal handelt es sich um die Hautläsion. Nach unserer Erfahrung weisen 25 Prozent der Patienten mit nicht-kardialer oder Pilzinfektion Hautläsionen als erstes Anzeichen für die Infektion auf. Hautläsionen sind stets das Ergebnis einer Ausbreitung und liefern eine zugängliche Stelle für eine Diagnose. Das zweite bemerkenswerte Merkmal war die perikardiale und pleurale Beteiligung mit Erguss. Nach unseren Erfahrungen mit Nocardieninfektionen waren in über der Hälfte der Fälle das Pleuragebiet, der Perikardbereich oder beides involviert; eine solche Beteiligung ist bei anderen Infektionen in der Differentialdiagnose weniger häufig.

Ein weiterer Faktor, den man berücksichtigen sollte, ist, dass 10 Prozent der Nierentransplantatempfänger duale Infektionen aufweisen. Wir haben beispielsweise eine Anzahl von Patienten beobachtet, bei denen Cryptococcus- und Nocardieninfektionen gleichzeitig vorliegen.

Schließlich muss noch erwähnt werden, dass wir für Patienten wie diese Patientin eine lebenslange prophylaktische Behandlung mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol empfehlen, da bei ihnen ein hohes Risiko für opportunistische Infektionen besteht. Dieses Therapieregime ist sehr effektiv zur Vorbeugung von Infektionen mit Nocardien, Listerien, Pneumozysten und möglicherweise Toxoplasma.

Wir berücksichtigten dieselbe Differentialdiagnose, wie sie von Dr. Drapkin beschrieben wurde. Die pleurale und perikardiale Beteiligung war ein wichtiger Befund, der uns zur Diagnose der Nocardieninfektion führte, mit Cryptococcosis als unsere zweite Wahl.

KLINISCHE DIAGNOSE

Disseminierte Nocardieninfektion

DIAGNOSEN VON DR. MARK S. DRAPKIN

Nocardieninfektion von Lungen, Haut, Pleura und Perikard.

Insuffizienz des Nierentransplantates aufgrund von systemischer Infektion und möglicherweise renaler Nocardieninfektion.

PATHOLOGISCHE DISKUSSION

Dr. Eugene J. Mark: Das diagnostische Verfahren war eine Aspiration der Hautläsion mit einer Nadel am Tag der Krankenhausaufnahme, gefolgt von einer Perikardpunktion am folgenden Tag. Die Gram-Färbung der Abstriche aus beiden Proben ergab lange, dünne, verzweigende, schwach säurefeste Filamente und Stäbchen. Kulturen der beiden Proben erbrachten die Diagnose Nocardieninfektion.

Am 8. Krankenhaustag entwickelten sich Anzeichen und Symptome von früher Herztamponade. Eine echokardiographische Untersuchung bestätigte dies. Eine dringliche linksseitige Thorakotomie brachte einen großen serumartigen Erguss im Hemithorax zum Vorschein, der abgeleitet wurde. Die Perikardhöhle war gespannt und übertoll. Beim Einschnitt in das Perikard schoss trübe, blutige Flüssigkeit hervor. Sowohl das parietale als auch das viszerale Perikard waren bedeckt mit zottigem, fibrös-eitrigem Exsudat. Das dicke Perikard wurde entfernt, der Bereich wurde mit Kochsalzlösung gespült und es wurden Drainageschläuche in das Pleuragebiet und auf die anterioren und Diaphragma-Oberflächen des Herzens platziert.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte das Vorliegen einer organisierenden, akuten fibrös-eitrigen Perikarditis. Unorganisiertes Fibrin, Neutrophile und Zellkernnebel waren auf der Serosa-Oberfläche zu finden. Nocardia wächst als zarte Filamente, die eventuell in pleomorphe Coccobazillen zerfallen. Die Filamente kann man am besten in Gewebe mit Hexamin-Silber-Färbung und in Gram-Färbung erkennen, weniger gut mit periodischer Säure-Schiff- und säurefester Färbung. Wir haben diese Abstriche beharrlich mit allen diesen Färbungen untersucht, konnten aber die Filamente nicht entdecken.

Neben der Tatsache, dass die Nocardieninfektion bei immunsupprimierten Patienten auftritt, kann sie ebenso bei gesunden Personen vorkommen und bei Personen mit chronischer Lungenerkrankung, Krebs und verschiedenen anderen Krankheiten. Eine Ausbreitung aus den Lungen erfolgt in ungefähr einem Drittel der Patienten und die am häufigsten beteiligten Orte sind die Haut und das weiche Gewebe, das Zentralner-

vensystem, die Knochen und Gelenke, das Herz und die Nieren. Bei Kindern kann die akute systemische Nocardieninfektion tödlich verlaufen.

Dr. Rubin: Bei der Diagnose einer opportunistischen Infektion ist es wesentlich, das Ausmaß der Erkrankung zu bestimmen. In diesem Fall suchten wir nach metastatischer Ausbreitung in das Gehirn, die Knochen und andere ähnliche Stellen. Ich betone diesen Punkt deshalb, weil das Ausmaß der Erkrankung den Behandlungsverlauf beeinflusst. Eine optimale Therapie sollte solange durchgeführt werden, bis jegliches Anzeichen von primärer und metastatischer Erkrankung verschwunden ist, danach sollte eine zusätzliche Therapie als „Puffer“ durchgeführt werden. Diese Patientin hat die Therapie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol gut toleriert. Wir haben vor, diese Behandlung in voller Dosierung solange durchzuführen, bis alle Anzeichen der Erkrankung verschwunden sind, und sie danach in niedriger Dosis weiterzuführen, nicht nur als reines suppressives Regime für die Nocardieninfektion, sondern auch als Prophylaxe gegen andere Infektionen.

Wir entschieden uns bei dieser Patientin für eine Perikardexzision, da sie keine Hypertension mehr aufwies. Sie hatte zwar keinen paradoxen Puls und zeigte auch keine anderen Anzeichen einer Konstriktion, wir waren aber dennoch besorgt, dass die Herzfunktion auch bei einer kompletten Ausheilung beeinträchtigt bleiben könnte.

ANATOMISCHE DIAGNOSE

Nocardieninfektion von Lungen, Pleura, Perikard und Haut (bei einem Nierentransplantatempfänger)

Literatur beim Verlag.

*R. E. Scully, M.D.
Massachusetts General Hospital
55. Fruit Street
Boston, MA 02114
USA*