

Unspezifische Klinik

Erstmaliger Aszites bei einer HIV-Patientin

Delphine Lonfat^{a*}, dipl. Ärztin; Jorge Leonardo Florez Restrepo^{b*}, dipl. Arzt; Ludivine Roch^c, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Nicolas Garin^c

^a Cabinet de médecine générale Lutrymed, Lutry; ^b Service d'oncologie médicale, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^c Service de médecine interne, Centre hospitalier de Rennaz, Hôpital Riviera Chablais, Rennaz

* Geteilte Erstautorschaft

Fallbeschreibung

Es handelt sich um eine 44-jährige Patientin afrikanischer Herkunft, die seit mehr als zehn Jahren in der Schweiz wohnhaft ist. Vor acht Wochen wurde eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) mit starker Immunsuppression (Nadir 40 CD4-Lymphozyten/mm³ [7%], Viruslast 5,36 Mio. Kopien/ml) diagnostiziert. Sie wird mit Emtricitabin, Tenofovir und Dolutegravir behandelt und erhält eine Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Die Patientin wird wegen eines aufgetriebenen Bauches und Appetitlosigkeit in der Notfallabteilung vorstellig. Sie weist keinen Gewichtsverlust, kein Fieber, kein Erbrechen und keine Passagestörung auf. Die Vitalparameter sind normal, der Allgemeinzustand ist insgesamt gut. Der Bauch ist geschwollen und bei der Palpation des rechten Hypochondriums schmerzhaft. Die Abdomen-Sonographie zeigt perihepatisch freie Flüssigkeit.

Frage 1

Welche der folgenden Differentialdiagnosen von beginnendem Aszites ist bei dieser immunsupprimierten Patientin am wenigsten plausibel?

- Portale Hypertension durch chronische Virushepatitis
- Abdominales Non-Hodgkin-Lymphom
- Peritonitis tuberculosa
- Chronische Niereninsuffizienz
- HIV-assoziierte Nephropathie

Chronische Hepatitis B oder C ist bei HIV-Patientinnen und -Patienten häufig [1, 2]. HIV-positive Menschen haben ein erhöhtes Risiko, an Krebs zu erkranken, insbesondere an Non-Hodgkin-Lymphomen [3]. Bei einer HIV-positiven Person, die aus einem Land stammt, in dem Tuberkulose endemisch ist, muss eine Peritonitis tuberculosa in Betracht gezogen werden. HIV-Patientinnen und -Patienten leiden im Allgemeinen nicht häufiger an chronischer Niereninsuffizienz, allerdings sind HIV-Positive aus Afrika bei fortgeschrit-

tener Erkrankung wie bei unserer Patientin häufiger von HIV-assoziiierter Nephropathie (HIVAN) betroffen.

Bei unserer Patientin zeigt das Computertomogramm (CT) des Abdomens Aszites und eine knotige Verdickung des Peritoneums ohne weitere Anomalien (Abb. 1).

Frage 2

Welche dieser Differentialdiagnosen führt nicht zu einer knotigen Verdickung des Peritoneums?

- Peritonitis tuberculosa
- Zöliakie
- Peritonealkarzinose
- Peritoneales Mesotheliom
- Endometriose

Alle genannten Diagnosen können sich in der Bilddiagnostik durch ein knotiges Peritoneum zeigen, mit Ausnahme der Zöliakie. Das Peritoneum kann bei Tuberkulose, Karzinose und Endometriose sekundär befallen sein. Das Mesotheliom gehört zu den primären Tumoren des Peritoneums.

In der Notfallabteilung weist die Patientin eine Viruslast von 1773 Kopien/ml und einen CD4-Wert von 230 Zellen/mm³ (12%) auf. Die Analyse der Aszitesflüssigkeit zeigt eine Zellularität von 700 Zellen/μl (Neutrophile 12%, Monozyten 41%, Lymphozyten 47%), der Wert der Laktatdehydrogenase (LDH) beträgt 244 U/l und die Protein-Konzentration 63,3 g/l. Bei der direkten Unter-

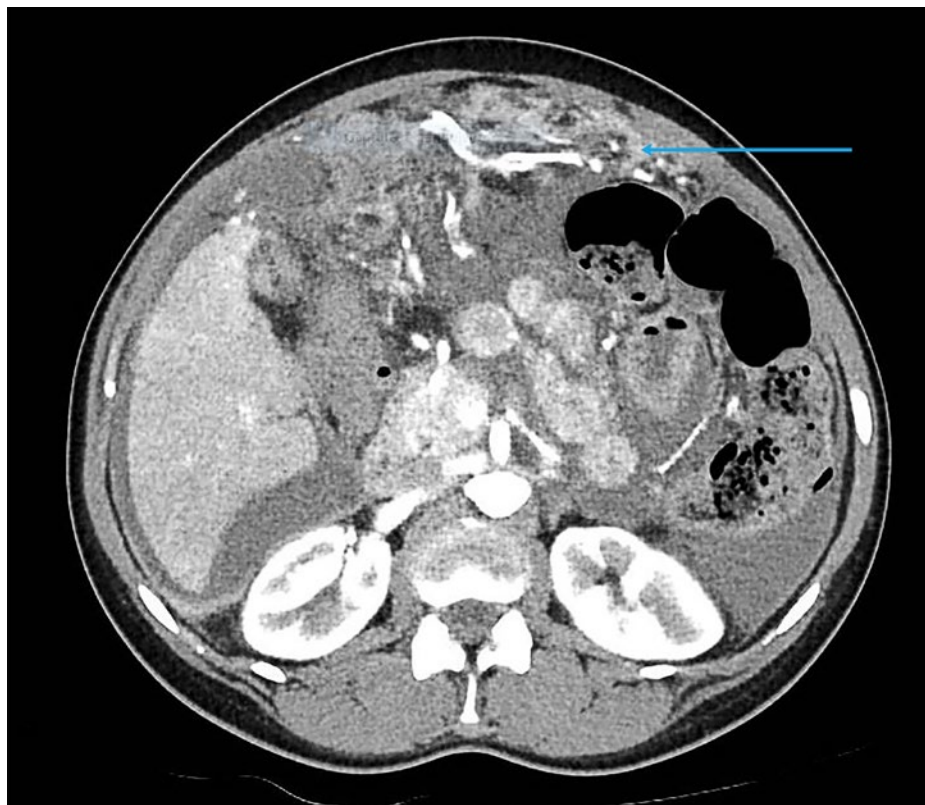


Abbildung 1: Das Computertomogramm des Abdomens (Axialschnitt) zeigt eine knotige Verdickung des Peritoneums (Pfeil).

Was ist Ihre Diagnose?

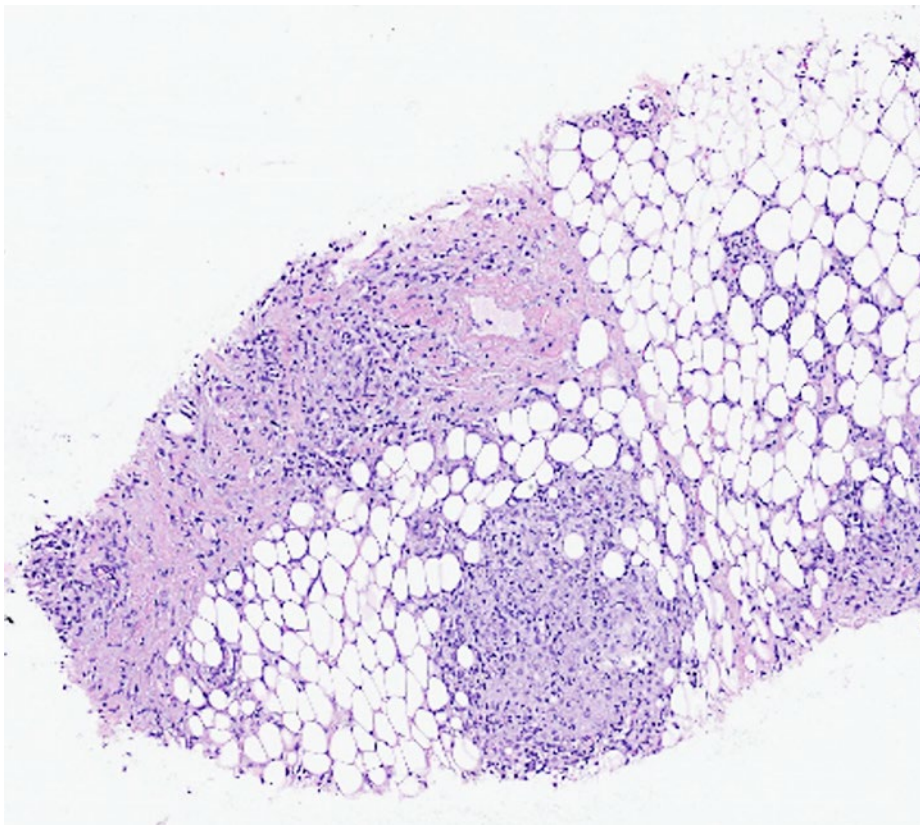


Abbildung 2: In der Biopsie eines peritonealen Knotens (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 10×) zeigen sich nichtkäsige Granulome.

suchung werden keine Pathogene nachgewiesen. Die Auraminfärbung des Biopsats und der Aszitesflüssigkeit verläuft negativ. Die perkutane Biopsie eines der peritonealen Knoten zeigt eine granulomatöse, nicht nekrotisierende Entzündung ohne maligne Zellen (Abb. 2).

Frage 3

Welche dieser Diagnosen ist angesichts der Ergebnisse am wahrscheinlichsten?

- a) Mykobakterielle Peritonitis
- b) Immunglobulin-G4-(IgG4-)assoziierte Erkrankung
- c) Toxizität der antiretroviralen Therapie (ART)
- d) Multizentrischer Morbus Castleman
- e) Diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom

IgG4-assoziierte Erkrankungen sind Autoimmunerkrankungen, die zu einer Fibrose in bestimmten Organen, insbesondere im Retroperitonealraum, führen. Der multizentrische Morbus Castleman ist eine lymphozytäre und vaskuläre Proliferation in den Lymphknoten, die bei HIV-Positiven mit einer Infektion mit dem Humanen Herpesvirus Typ 8 (HHV 8) einhergeht. Das diffus grosszellige B-Zell-Lymphom ist mit HIV assoziiert und kann das Peritoneum befallen. Bei einem Bild, das den Verdacht auf Peritonealkarzinose nahelegt, können diese drei Differentialdiagnosen in Betracht

gezogen werden. Lediglich die mykobakterielle Peritonitis geht indes mit nichtkäsigen Granulomen einher. Es wurden keine spezifischen peritonealen Erkrankungen infolge der Exposition gegenüber einer ART festgestellt.

Bei einer Patientin afrikanischer Herkunft ist Tuberkulose die häufigste opportunistische Erkrankung im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion, gefolgt von Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien. Darüber hinaus sollte beim geringsten verdächtigen Symptom nach der HIV-Diagnose auf typische oder atypische Mykobakterien getestet werden. Derzeit wird in den Empfehlungen nicht vorgeschlagen, eine Prophylaxe gegen Mykobakterien zu beginnen, wenn keine typischen Anzeichen vorliegen und eine ART schnell eingeleitet werden kann.

Im Fall unserer Patientin ist *Mycobacterium tuberculosis* weder bei der direkten Untersuchung noch durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in der Aszitesflüssigkeit und dem Biopsat nachweisbar. Eine beim ersten Aufenthalt entnommene Blutkultur erweist sich jedoch als positiv auf Erreger des *Mycobacterium-avium*-Komplexes (MAC). Dieser Befund zeigt sich erst nach Entlassung der Patientin und wird beim zweiten Aufenthalt entdeckt (langsames Wachstum). Die Kultur wurde aufgrund einer Fieberepisode entnommen, die zu diesem Zeitpunkt auf eine Bakteriämie durch

Streptococcus pyogenes zurückgeführt wurde, weshalb keine Anti-MAC-Prophylaxe eingeführt wurde.

Frage 4

Was deutet nicht auf eine MAC-Infektion hin?

- a) Fieber, Nachtschweiss, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust
- b) Hautknötchen
- c) Apikale Lungenkavitationen in Verbindung mit einem Emphysem im CT
- d) Nachweis von MAC-Erregern im Sputum einer asymptomatischen, nicht immunsupprimierten Person
- e) Isolierte Blutkultur positiv auf MAC-Erreger

Bei immunkompetenten Personen sind zwei Formen des Lungenbefalls zu beobachten: Die eine betrifft Menschen ohne vorbestehende Lungenerkrankung und äussert sich durch lang anhaltenden Husten, Bronchiektasen und multiple Knötchen [4]. Die andere mimt eine Tuberkulose bei einer Person, die an Bronchiektasen oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) leidet, mit Entwicklung apikaler Kavitationen [5, 6]. Bei immunsupprimierten Personen kann die Krankheit disseminiert mit wenig spezifischen Symptomen (Asthenie, Fieber, Nachtschweiss oder Bauchschmerzen) oder lokal in Form von Lymphadenitis oder Hautbefall (Knötchen, Abszesse, Ulzera) auftreten [7]. Nichttuberkulöse Mykobakterien sind endemisch und ihr Vorkommen im Sputum ist nicht gleichbedeutend mit einer Infektion [8]. Dagegen ist der Nachweis von MAC-Erregern in Blutkulturen immer gleichbedeutend mit einer Erkrankung.

Bei unserer Patientin konstatieren wir eine MAC-Bakteriämie, die vorhanden war, als sie stark immunsupprimiert war und keine abdominalen Symptome hatte. Drei Monate später entwickelt sie während einer ART eine granulomatöse Peritonitis. Obwohl sie nie eine antimykobakterielle Behandlung erhalten hat, wurden bei der direkten Untersuchung und den Kulturen der Aszitesflüssigkeit und des Peritoneums keine Mykobakterien nachgewiesen. Diese Tests sind allerdings nicht sehr sensitiv für den Nachweis dieser Bakterien. Wir vermuten darum ein Immunrekonstitutionsyndrom («immune reconstitution inflammatory syndrome» [IRIS]), das nach einer disseminierten Infektion mit MAC aufgetreten ist.

Frage 5

Welche dieser Aussagen über das IRIS ist falsch?

- a) Es handelt sich um eine Entzündungsreaktion, die zu einer bestehenden Infektion hinzukommt.

- b) Bei Menschen, die mit HIV leben, tritt es nach Beginn einer ART auf.
- c) Blutkulturen sind häufig positiv.
- d) Es kann die Behandlung mit Kortikosteroiden erfordern.
- e) Es ist häufig mit einer MAC-Infektion verbunden.

Das IRIS ist eine Entzündungsreaktion, die die klinischen Manifestationen einer zuvor diagnostizierten oder gleichzeitig mit dem Auftreten der IRIS entdeckten Infektion verschlimmert. Die Immunrekonstitution, die mit dem raschen Abfall der Viruslast nach Einführung einer ART verbunden ist, ist die Voraussetzung für das Auftreten dieses Syndroms. Es tritt sehr häufig bei einem derart niedrigen CD4-Nadir auf (rund 50%). Die Exazerbation der Anzeichen und Symptome ist auf die Wiederherstellung der Fähigkeit des Wirts zurückzuführen, eine Entzündungsreaktion auszulösen. Nach Beginn der ART kann das MAC-assoziierte IRIS nach 3–4 Wochen, aber auch erst viel später im Verlauf der Krankheit auftreten. Es äussert sich meist durch Fieber und Lymphadenopathie (ca. 70%) oder Atemwegserkrankungen (ca. 20%) [9]. Blutkulturen und andere Kulturen können negativ sein.

Bei unserer Patientin betrug die Viruslast zum Zeitpunkt der Entdeckung der HIV-Infektion 5,36 Mio. Kopien/ml mit einem CD4-Wert von 40 Zellen/mm³. Acht Wochen nach Einführung der ART stieg der CD4-Wert auf 230 Zellen/mm³ und sank die Viruslast auf 1773 Kopien/ml, was eine starke Immunrekonstitution zeigt. Eine Behandlung mit Clarithromycin und Ethambutol führte zum vollständigen Abklingen der Symptome (Aszites, Asthenie und Bauchschmerzen).

Diskussion

Nichttuberkulöse Mykobakterien sind ubiquitär verbreitet. Ihre Übertragung erfolgt durch Ingestion, Aerosole, Tröpfchen oder transkutan. Einige können die Chlorbehandlung von Wasser oder Temperaturen von über 50 °C überleben. In den Industrieländern ist ein Anstieg der Inzidenz von Erkrankungen durch nichttuberkulöse Mykobakterien zu beobachten [10, 11]. In den Vereinigten Staaten stieg die jährliche Inzidenz zwischen 2008 und 2015 von 3,1 auf 4,7 pro 100 000 Personenjahre [12]. Die am häufigsten gemeldeten Fälle sind Atemwegsinfektionen durch MAC-Erreger.

MAC-Infektionen können in zwei Formen auftreten [13]. Die disseminierte Erkrankung ist vor allem bei stark immunsupprimierten Personen zu beobachten. Die lokalisierte Form kann auch eine immunkompetente Person betreffen. Vor der Einführung von Früherkennungsstrate-

gien bei Menschen, die mit HIV leben, war die disseminierte Form prävalenter. Aufgrund der Endemizität ist das Vorhandensein von MAC-Erregern im Sputum nicht gleichbedeutend mit einer Infektion und die Diagnose wird anhand einer Kombination aus klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Kriterien gestellt, wie sie von der «British Thoracic Society» (BTS) [13] und der «American Thoracic Society» (ATS) [12] beschrieben werden.

HIV-Patientinnen und -Patienten sollten vor der Einführung einer ART auf eine MAC-Infektion untersucht werden. Werden keine Erreger des MAC identifiziert und keine auffälligen Symptome festgestellt, ist eine Prophylaxe nicht erforderlich, sofern die Einführung einer wirksamen ART (insbesondere auf der Basis von Integrase-Inhibitoren) rasch eingeleitet werden kann, wie dies in der Schweiz allgemein der Fall ist.

Die opportunistische MAC-Infektion bei einem Wirt mit erworbenem Immunschwächesyndrom (AIDS) ist schwer zu diagnostizieren, vor allem wegen des unspezifischen klinischen Bildes. Bei AIDS ist ein IRIS indes eine klassische Manifestation einer opportunistischen Krankheit und sollte daher vorrangig in Betracht gezogen werden.

Beim IRIS führt die Immunantwort wahrscheinlich zu einer schnellen Eliminierung der Pathogene, mit dem Ergebnis, dass die Kulturen in diesem Stadium wie bei unserer Patientin oftmals negativ sind. Die MAC-Infektion war jedoch bereits bei der initialen AIDS-Diagnose disseminiert, wie die positive Blutkultur belegt. Sie wurde im Zuge der Immunrekonstitution symptomatisch, mit der besonderen, eine Tumorerkrankung imitierenden Manifestation einer granulomatösen Peritonitis in Verbindung mit Aszites.

Antworten

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

Korrespondenz

Jorge Leonardo Florez Restrepo
Service d'oncologie médicale
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
leonardo.florez[at]chuv.ch

Verdankung

Wir danken Dr. med. C. Brunel, leitender Arzt an der Abteilung für Histozytopathologie des Spitals Wallis, für die pathologisch-anatomischen Bilder. Ebenso danken wir Dr. med. T. Laswad, Radiologe am Hôpital Riviera-Chablais, für die Anfertigung und Analyse des Abdomen-CT.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potenziellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Leumi S, Bigna JJ, Amougou MA, Ngouo A, Nyaga UF, Noubiap JJ. Global Burden of Hepatitis B Infection in People Living With Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(11):2799–806.
- 2 Abiodun OE, Adebimpe O, Ndako JA, Oludoun O, Aladeitan B, Adeniyi M. Mathematical modeling of HIV-HCV co-infection model: Impact of parameters on reproduction number. *F1000Res*. 2022;11:1153.
- 3 Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 2018;378(11):1029–41.
- 4 Levin DL. Radiology of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Clin Chest Med*. 2002;23:603.
- 5 Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, Miller WT. Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Radiology*. 1985;157(2):289–96.
- 6 Ellis SM. The spectrum of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infection. *Eur Radiol*. 2004;14(Suppl. 03):E34–E42.
- 7 Uslan DZ, Kowalski TJ, Wengenack NL, Virk A, Wilson JW. Skin and soft tissue infections due to rapidly growing mycobacteria: comparison of clinical features, treatment, and susceptibility. *Arch Dermatol*. 2006;142(10):1287–92.
- 8 Raju B, Schluger NW. Significance of respiratory isolates of Mycobacterium avium complex in HIV-positive and HIV-negative patients. *Int J Infect Dis*. 2000;4(3):134–9.
- 9 Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007;4:9.
- 10 Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1370–7.
- 11 Winthrop KL, Marras TK, Adjemian J, Zhang H, Wang P, Zhang Q. Incidence and Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in a Large U.S. Managed Care Health Plan, 2008–2015. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):178.
- 12 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al.; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367–416. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):744–5. Dosage error in article text.
- 13 Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl 2):ii1–ii64.



Delphine Lonfat, dipl. Ärztin
Cabinet de médecine générale
Lutrymed, Lutry



Jorge Leonardo Florez Restrepo, dipl. Arzt
Service d'oncologie médicale, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne