

## Kasuistiken

Internist 2009 · 50:877–880  
 DOI 10.1007/s00108-009-2340-z  
 Online publiziert: 06. Juni 2009  
 © Springer Medizin Verlag 2009

**Rubrikherausgeber**  
 K. Werdan, Halle (Saale)

**C. Orasch · M. Battegay**  
 Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

# 53-jähriger Patient mit Fieber und Husten

## Patientenbericht

### Anamnese

Der 53-jährige Patient wurde im Oktober 2007 wegen progredienter Verschlechterung des Allgemeinzustands, Fieber, Kopfschmerzen und chronischem Husten ins Universitätsspital Basel zugewiesen. Zudem berichtete der ursprünglich aus Westafrika stammende und seit 1994 in der Schweiz wohnhafte Patient über einen Gewichtsverlust von 10 kg in den vergangenen 7 Monaten. 9 Monate vor der Hospitalisation war eine ambulante Abklärung des chronischen Hustens erfolgt, bei der eine HIV-Infektion diagnostiziert worden war. In der Folge hatte es der Patient versäumt, diesbezüglich die Kontrolltermine wahrzunehmen.

### Befunde

#### Klinischer Befund

Uns präsentierte sich ein febriler Patient (38,8°C) in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Es fand sich eine generalisierte indolente Lymphadenopathie. Wir stellten eine Sinustachykardie von 120/min bei normalen Blutdruckwerten fest. Abgesehen von einer Tachypnoe (Atemfrequenz 20/min) war die pulmonale Un-

tersuchung unauffällig. Im Neurostatus fiel eine Verlangsamung auf, eine quantitative Bewusstseinsstörung konnte bei einem GCS von 15 jedoch nicht objektiviert werden. Fokale neurologische Ausfälle und Meningitiszeichen fehlten.

#### Initiale Diagnostik

Im Röntgenbild zeigten sich bilaterale, feine retikulonoduläre Infiltrate (■ **Abb. 1**).

**Laboruntersuchungen.** Im Labor zeigte sich eine Anämie, eine Hyponatriämie, eine Hepatopathie, ein erhöhtes CRP und eine Leukozyturie: Hämoglobin 89 g/l (Normwert 140–180 g/l), Natrium 120 mmol/l (131–142 mmol/l), ASAT 124 IU/l (11–39 U/l), ALAT 51 U/l (10–37 U/l),  $\gamma$ -GT 480 U/l (11–66 U/l), alkalische Phosphatase 487 U/l (43–106 U/l), LDH 781 U/l (135–225 U/l), CRP 84 mg/l (<10 mg/l); Urinstatus: 506 Leukozyten pro Gesichtsfeld (Norm 0–20).

**Liquorpunktion.** Leicht hämorrhagischer Liquor mit mononukleärer Pleozytose, verminderter Glukose, erhöhtem Laktat und Protein: Leukozyten  $77 \times 10^6/l$  (Norm  $<4,7 \times 10^6/l$ ), davon 79% mononukleär, 21% polymorphonukleär; Glukose 2,2 mmol/l (3,8–6,1 mmol/l), Glukose-Quotient Liquor/Plasma: 0,4 (>0,5); Laktat 2,1 mmol/l (1,1–1,9 mmol/l), Laktat-Quotient Liquor/Plasma: 2,1; Protein 635 mg/l (180–480 mg/l).

#### Verdachtsdiagnose

- Miliartuberkulose mit Meningitis tuberculosa.

### Verlauf

Bei hochgradigem Verdacht auf eine Miliartuberkulose mit Meningitis tuberculosa begannen wir noch vor Eintreffen der bakteriologischen und virologischen Resultate eine tuberkulostatische Kombinationstherapie mit Rifampicin, Isoniazid (hochdosiert bei ZNS-Beteiligung), Pyrazinamid, Ethambutol (d. h. Rifater®, Myambutol®, Isozid®) und Prednison 60 mg/Tag. Zur Prophylaxe der Isoniazid-assoziierten Polyneuropathie verabreichten wir zudem Vitamin B<sub>6</sub> (s. ■ **Abb. 3**: „1. Hospitalisation“). Unsere Verdachtsdiagnose wurde bestätigt mit folgenden Resultaten:

### Weiterführende Diagnostik

#### Tuberkulose

- Direktpräparat und PCR positiv in einer Sputumprobe,
- Kultur (im Verlauf) positiv in einer Liquorprobe, 2 Sputa und einer Urinprobe.

#### HIV

- CD4-Zellzahl 102/ $\mu$ l (9%), Viruslast 459.677 Kopien/ml.

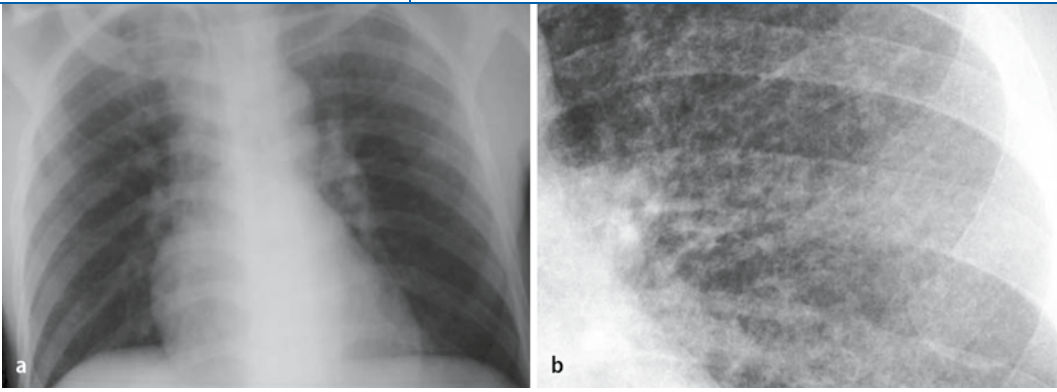
### Definitive Diagnosen

- Miliartuberkulose mit zentralnervöser, pulmonaler und renaler Beteiligung,
- HIV-Infektion Stadium CDC C3.

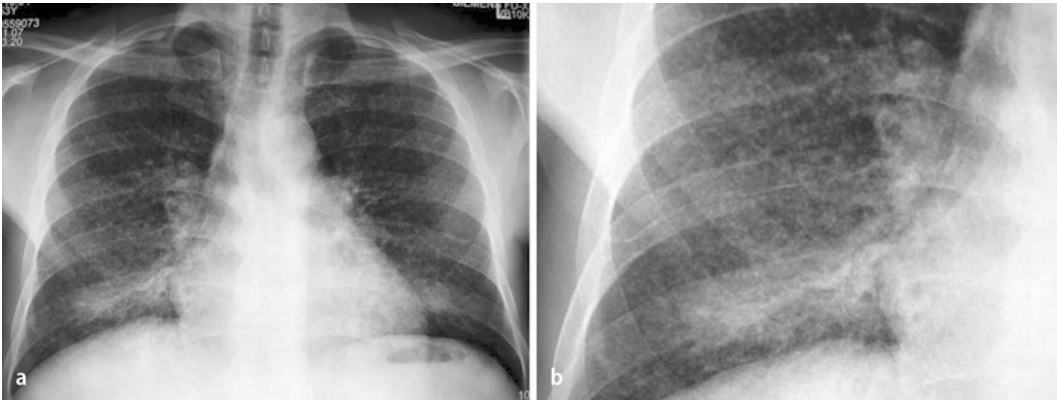
### Weiterer Verlauf

Entsprechend handelte es sich um eine Miliartuberkulose mit zentralnervöser, pulmonaler und renaler Beteiligung bei

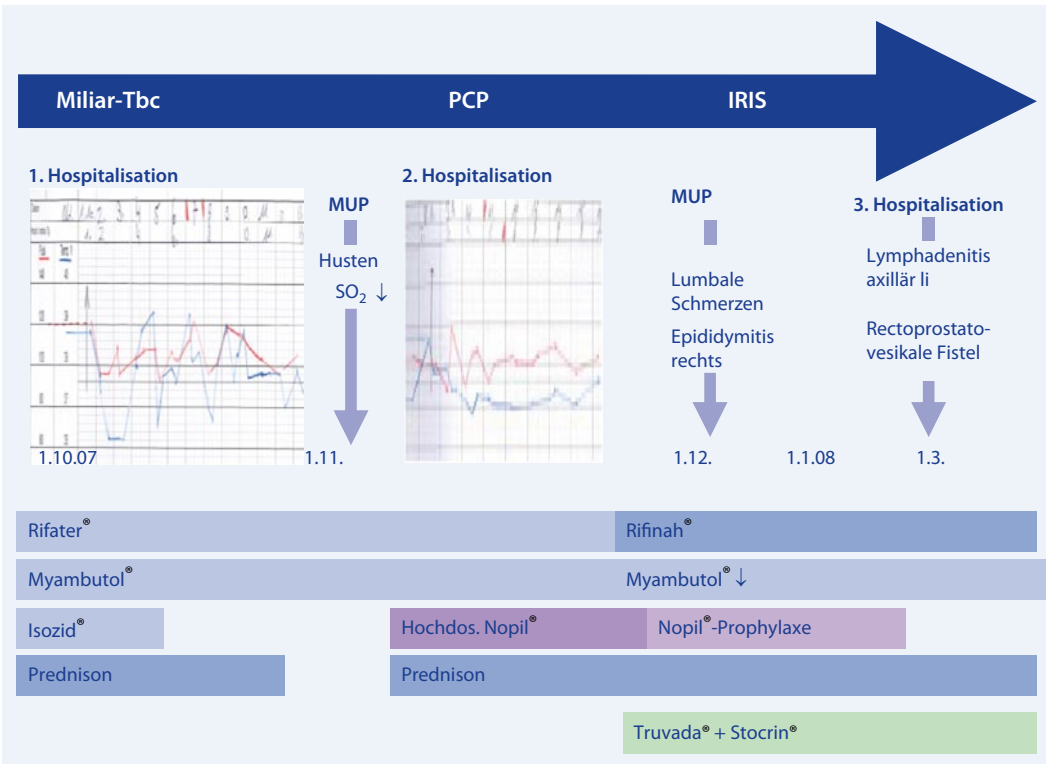
Abkürzungen	
Rifater®	Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid
Myambutol®	Ethambutol
Isozid®	Isoniazid
Nopil®	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Truvada®	Tenofovir, Emtricitabin
Stocrin®	Efavirenz



**Abb. 1** ◀ Röntgenbild des Thorax bei Aufnahme: bilaterale feine retikulonoduläre Infiltrate. **a** p.-a.-Übersichtsaufnahme, **b** Vergrößerung



**Abb. 2** ◀ Röntgenthoraxbild im Verlauf: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie rechts. **a** p.-a.-Übersichtsaufnahme, **b** Vergrößerung



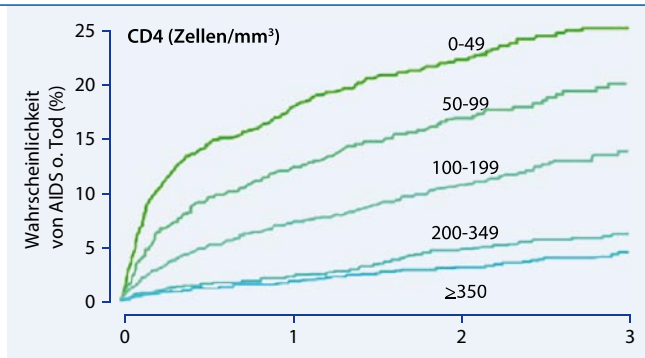
**Abb. 3** ◀ Zusammenfassung des Verlaufs

HIV-Infektion im AIDS-Stadium, d. h. HIV-Infektion Stadium CDC C3. Der Hospitalisationsverlauf war geprägt von prothrahiertem Fieber bei sonst gutem klinischem und laborchemischem Ansprechen auf die tuberkulostatische Therapie.

In der Verlaufsliquorpunktion am Tag 16 der Therapie war die Zellzahl normal, der Husten deutlich und die Kopfschmerzen vollständig regredient. Nach 2 Wochen hochdosierter Isoniazidgabe konnte auf die Standarddosierung reduziert werden,

und am Tag 26 wurde der Patient in deutlich gebesserem Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

10 Tage später erfolgte eine ambulante Nachkontrolle in der HIV-Sprechstunde mit dem Ziel der kontrollierten Steroid-



**Abb. 4** Die CD4-Zellzahl ist hochprädiktiv für AIDS oder Tod. (Nach [6])

reduktion und Start einer antiretroviralen Therapie. Bei der Konsultation klagte der Patient jedoch über progredienten Husten und Atemnot und musste wegen einer Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz erneut hospitalisiert werden. Ursache der Beschwerden war eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie rechts (■ **Abb. 2**), die unter Bactrimprophylaxe (die der Patient allerdings erst 1 Woche zuvor begonnen hatte) aufgetreten war (s. ■ **Abb. 3**: „2. Hospitalisation“).

Unter hochdosierter Gabe von Trime-thoprim/Sulfamethoxazol (zuerst Nopil® intravenös 3×4 Ampullen pro Tag, dann Nopil forte® p.o. 3×2 Tabletten pro Tag) und Steroiden (Prednison 40 mg 2-mal täglich für 5 Tage, dann 1-mal täglich) kam es zu einer klinischen und laborchemischen Besserung, sodass der Patient nach einem 10-tägigen Krankenhausaufenthalt wieder nach Hause entlassen werden konnte.

Nach insgesamt 3-wöchiger hochdosierter Nopil®-Therapie wurde einerseits auf eine Sekundärprophylaxe umgestellt und andererseits eine kombinierte antiretrovirale Therapie (ART) mit Tenofovir, Emtricitabin und Efavirenz (Truvada® und Stocrin®) begonnen. Trotz fortgeschrittener HIV-Infektion mit erniedrigter CD4-Zellzahl haben wir mit der ART initial zugewartet, um das Risiko eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) bei Miliartuberkulose mit meningealer Beteiligung und einer zu erwartenden klinischen Verschlechterung zu reduzieren (s. unten). IRIS bezeichnet eine Entzündungsreaktion, welche durch eine bessere Immunantwort bei ART zustande kommt und gegen das entsprechende Pathogen gerichtet ist. Aus dem gleichen Grund haben wir die ART wegen der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie ein zweites Mal verschoben.

Der weitere Verlauf war seitens der HIV-Infektion günstig, mit einem außergewöhnlich steilen Anstieg der CD4-Zellzahl (von 195/μl, 11% auf 536/μl, 25%) und einer deutlich regredienten Viruslast (von 1.220.851 auf 3610 Kopien/ml) 2 Wochen nach Beginn der ART.

Der Verlauf war nochmals kompliziert durch das Auftreten einer akuten Epididymitis rechts, dann einer massiven Lymphadenopathie links axillär (histologisch Granulome) und schließlich einer Fistel zwischen Rektum, Samenblase und Prostata (■ **Abb. 3**). Alle diese Komplikationen sind zu interpretieren als IRIS, aufgetreten unter der ART bei Miliartuberkulose mit pulmonaler, urogenitaler, gastrointestinaler und meningealer Beteiligung.

## Diskussion

### CD4-Zellzahl als Prädiktor bei HIV

Die CD4-Zellzahl ist hochprädiktiv für die Entwicklung von AIDS-definierenden Erkrankungen oder Tod ([5, 6]; ■ **Abb. 4**). In westlichen Ländern stellen sich 10–30% der HIV-Infizierten erst spät, d. h. mit einer tiefen CD4-Zellzahl und dementsprechend schwerer Immunsuppression vor (sog. „late presenters“; [1, 3, 11]). In Entwicklungsländern ist dieser Anteil noch höher. Weltweit (ohne Australien) lag die mediane CD4-Zellzahl beim Start der antiretroviralen Therapie 2003–2005 unter 200/mm<sup>3</sup> [6]. Vielfach präsentieren sich Patienten sehr spät, d. h. mit einer CD4-Zellzahl <50/μl [11].

### Immunrekonstitutionssyndrom

Ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) innerhalb der ersten Wochen einer ART ist ein bekanntes Phänomen [9,

Hier steht eine Anzeige

Springer

Internist 2009 · 50:877–880  
DOI 10.1007/s00108-009-2340-z  
© Springer Medizin Verlag 2009

### C. Orasch · M. Battegay 53-jähriger Patient mit Fieber und Husten

#### Zusammenfassung

Wir beschreiben einen Patienten mit später HIV-Präsentation, Meningitis tuberculosa und offener Lungentuberkulose bei Miliartuberkulose unter schwerer HIV-assoziiierter Immunsuppression. Im Verlauf tritt eine weitere opportunistische Infektion (Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie) und im Rahmen der antiretroviralen Therapie ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) auf. Letzteres führt zu weiteren Organmanifestationen der Miliartuberkulose (urogenital, gastrointestinal). Mit der späten HIV-Präsentation assoziierte Probleme sind opportunistische Infektionen und das IRIS zu Beginn der antiretroviralen Therapie. Die Wahl des Behandlungszeitpunkts der HIV-Infektion bei gleichzeitiger opportunistischer Infektion ist entscheidend.

#### Schlüsselwörter

HIV-Infektion · Tuberkulose · Immunrekonstitutionssyndrom · Antiretrovirale Therapie

### 53 year-old patient with fever and cough

#### Abstract

We describe a patient with late HIV presentation, opportunistic infections and an immune reconstitution syndrome (IRIS) after starting a combination antiretroviral therapy (ART) occurring in this severely immunodeficient patient. In the beginning, a miliary tuberculosis was diagnosed, followed by a second opportunistic infection, i.e. pneumocystis jiroveci pneumonia. After start of ART, further organ manifestations developed, interpreted as immune reconstitution syndrome. The decision about the optimal time point for starting ART in the presence of an opportunistic infection is essential.

#### Keywords

HIV infection · Tuberculosis · Immune reconstitution syndrome · Highly active antiretroviral therapy

12]. Es basiert auf einer wiederhergestellten (rekonstituierten) Immunfunktion durch Anstieg und Funktionsrückgewinnung der CD4-Zellen und präsentiert sich klinisch als Entzündungsreaktion mit Fieber und Exazerbation einer subklinischen oder bereits manifesten opportunistischen Infektion. Mykobakteriosen wie die Miliartuberkulose bei unserem Patienten sind typische Beispiele hierfür.

Das IRIS tritt Tage bis Monate, jedoch üblicherweise innerhalb der ersten 8 Wochen nach Beginn der ART auf [4, 5, 8]. Das Risiko, ein IRIS zu entwickeln, beträgt allgemein 3–25%, bei sich spät präsentierenden HIV-Infizierten mit Tuberkulose und einem frühen ART-Beginn (innerhalb von 2 Monaten nach Diagnose der Tuberkulose) jedoch bis zu 32% [10]. Auch wenn ein IRIS auftritt, sollte die ART weitergeführt werden, weil ein IRIS üblicherweise nicht lebensbedrohlich ist [10]. Länger als 4–8 Wochen sollte der ART-Beginn bei Vorliegen einer aktiven Tuberkulose nicht herausgezögert werden, da dies mit einer erhöhten HIV-assoziierten Letalität verbunden ist. Eine große randomisierte US-amerikanische Studie zeigte, dass sich eine frühere ART, d. h. 2 Wochen nach Beginn der Therapie der opportunistischen Infektion, günstig auf Morbidität und Letalität auswirkt [13].

#### Fazit für die Praxis

**Nach wie vor stellen sich viele HIV-infizierte Menschen erst spät, d. h. mit einer verminderten CD4-Zellzahl vor (sog. „late presenters“). Diese Immunsuppression führt zu opportunistischen Infektionen, die sich bei der HIV-Diagnosestellung oder erst im Verlauf manifestieren können. In den Wochen nach Beginn einer antiretroviralen Therapie kann das sog. Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) auftreten. Die Rolle des Praktikers besteht darin, eine HIV-Infektion früh zu diagnostizieren, bei einer späten Diagnose opportunistische Infektionen in Betracht zu ziehen und nach Beginn der antiretroviralen Therapie bei einer unklaren entzündlichen Reaktion an ein IRIS zu denken. Den optimalen Zeitpunkt für eine Therapie der opportunistischen Infektionen und der HIV-Infektion zu finden,**

**bzw. diese Therapien aufeinander abzustimmen und zu behandeln, ist die Aufgabe eines Expertenteams in einem spezialisierten Zentrum.**

#### Korrespondenzadresse

##### Dr. C. Orasch



Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4, 4031 Basel  
Schweiz  
oraschc@uhbs.ch

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur

1. Battegay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H (2007) Late presentation of HIV-infected individuals. *Antivir Ther* 12: 841–851
2. Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, Kaufmann GR (2006) Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 6: 280–287
3. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F et al. (2006) Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 367: 817–824
4. Cheng VC, Yuen KY, Chan WM et al. (2000) Immunosuppression disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 30: 882–892
5. Cooney EL (2002) Clinical indicators of immune restoration following highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 34: 224–233
6. Egger M, May M, Chêne G et al.; ART Cohort Collaboration (2002) Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 360: 119–129
7. Egger M et al. (2007) Outcomes of ART in resource-limited and industrialized countries. In: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, CA. Abstract 62, <http://www.retroconference.org/2007/>
8. French MA, Lenzo N, John M et al. (2000) Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 1: 107–115
9. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M (2004) Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 38: 1159–1166
10. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R (2007) Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 21: 335–341
11. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H et al. (2004) Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS* 18: 2145–2151
12. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ (2006) Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 42: 418–427
13. Zolopa A et al. (2008) 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA. Abstract 142, <http://www.retroconference.org/2008/>