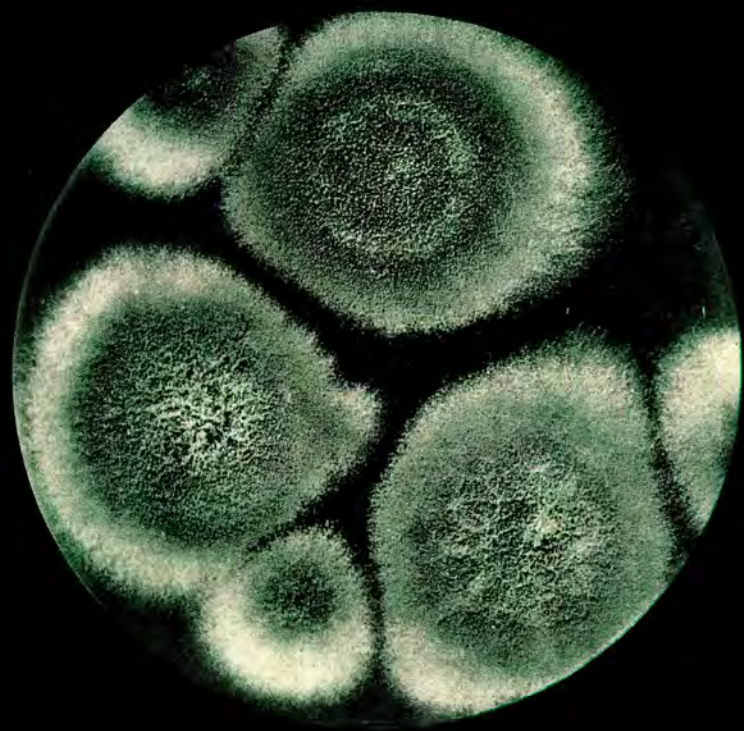


A 2547/E

# mykosen

Herausgeber und Schriftleiter: Hans Götz, Essen, Heinz Grimmer, Wiesbaden  
Detlev Hantschke, Essen, Wolf Meinhof, München, Hans Rieth, Hamburg



4/1970

1. April

Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Hospital Central von Valencia — Venezuela  
(Leitender Arzt: Prof. Dr. K. BRASS)

## Mucor-Meningo-encephalitis basalis und Lungenhistoplasmom, eine tuberkulöse Infektion vortäuschend

K. BRASS

Daß die Vergesellschaftung eines käsig-kreidigen abgekapselten pulmo-ganglionären Primärkomplexes mit einer Basalmeningitis nicht immer Tuberkulose bedeutet, mag folgende Beobachtung zeigen.

### Fallbericht:

15jähr. Schülerin. Familienanamnese unbekannt. Vorkrankheiten: Als Kleinkind Keuchhusten, Windpocken und Masern. Keine Anhaltspunkte für vorausgegangene Nierenkrankheiten.

Beginn der jetzigen Erkrankung am 8. 3. 69 mit leichtem Fieber, Appetitlosigkeit, allgemeinem Unwohlsein, Schmerzen in beiden Beinen und frontalem Kopfschmerz. Der zugezogene Arzt behandelte zunächst auf „Grippe“ und erzielte eine leichte Besserung. Am 15. 3. Tachykardie, Atmungsbeschleunigung, Intentionstremor, nicht unterdrückbare Muskelkontraktionen und unkoordinierte Bewegungen.

*Aufnahmebefund des Hospital Central von Valencia vom 16. 3. 69:* Sehr schlechter Allgemein- und Kräftezustand. Benommenheit. Patientin gibt nur nach wiederholter Aufforderung Antwort auf Fragen. Temp. 37°; Haut blaß, feucht. Keine Cyanose. Pupillen weit, fotomotorische Reflexe stark herabgesetzt. Spasmen der Augenhintergrundgefäße. Zunge trocken. Leichte Nackensteifigkeit. Atmung erheblich beschleunigt 36/min. Keine Rasselgeräusche. Puls stark schwankend, 96—130/min. RR 140/80. Abdomen weich. Harnblase in Nabelhöhe (angeblich seit 3 Tagen keine Miktion). Reflexe erloschen. Patellarklonus beiderseits.

*Laborbefunde:* Blut: Hb. 9,7 g, Hämatokrit 32%. Leuko 15 400 mit 89% Segm., 2% Stab. und 9% Lympho. BSG. 90/103. Urea 265 mg%, Kreatinin 9,7%. Blutzucker 170 mg%. — Urin: Mittels Katheter Entleerung von 1700 cc. Spez. Gew. 1020. Eiweiß +, Leuko (+), Ery. (+). Toxikologisch: Alkaloide, Barbiturate, Phenacetin-, Salicyl- und Schwefelprodukte negativ. Lumbalpunktion: Druck erhöht (kein Manometerwert angegeben). Pandy +, 5 Zellen, Alb. 1,2 mg%, Glukose 1,9 mg%.

*Vorläufige Diagnose:* Diabetisches Zustandsbild; akute Encephalitis (?), beginnende Niereninsuffizienz.

*Verlauf:* Unter beachtlichen und häufigen Schwankungen der Puls- und Atemfrequenz, der Blutdruckhöhe (bis 150/100), des Blutzuckers (bis 240 mg%) der Leukocyten (bis 19 400), unter Anstieg des Harnstoffs auf 275 mg% und unter Totalverlust der Reflexe entwickelte sich in den folgenden Tagen ein komatöses Bild. Der Tod trat am 23. 3. 69 ein. Klinische Abschlußdiagnose: Akute virale Encephalitis; Niereninsuffizienz unbekannter Ursache.

### Autopsie (A 183/69):

Kleinwuchs und Zeichen allgemeiner Entwicklungshemmung. Erheblich geschrumpfte, narbige, unregelmäßig granuliert blasse Nieren (pyelonephritische Schrumpfnieren?). Urämischer Fötor aller inneren Organe. — *Erbsgroßer, leicht verkreideter und fibrös abgekapselter subpleuraler Käseherd im mittleren Abschnitt des rechten Lungenmittellappens. Etwas kleinerer gleichartiger Herd in einem rechtsseitigen Lungenhiluslymphknoten.* — Basale, vor allem um den Hirnstamm herum lokalisierte, Meningitis. Allgemeine Hirnschwellung. Zeichen stark erhöhten intrakraniellen Drucks. — Petechiale Blutungen in der Magenschleimhaut. Leicht blutiger Inhalt im Magen und oberen Dünndarm.



Abb. 1 (A 183/69): Mukormykose der basalen weichen Hirnhäute. Trotz dichter Pilzdurchsetzung fehlt eine nennenswerte Exsudatbildung. Färbung: Htx.-Eosin. Vergr.: 150fach

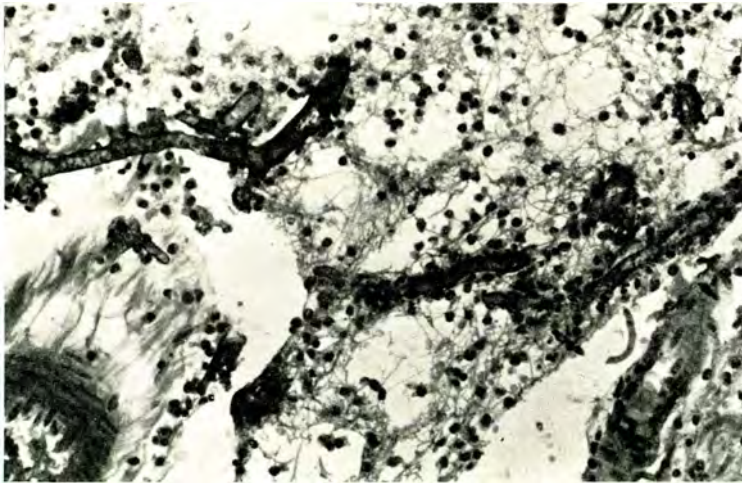


Abb. 2 (A 183/69): Mukormykose der basalen weichen Hirnhäute. Pilzdurchsetzung und fibrinös-zelliges Exsudat in einem umschriebenen kleinen Areal. Färbung: Htx.-Eosin. Vergr.: 200fach

Auf Grund des makroskopischen Sektionsbefundes diagnostizierten wir eine Niereninsuffizienz infolge chronischer Schrumpfnieren, vermutlich pyelonephritischer Genese.

Angesichts der alten abgekapselten käsig-kreidigen Herde in Lunge und zugehörigem regionären Lymphknoten sowie der basalen Meningitis vermutete der Obduzent des Falles begreiflicherweise das Nächstliegende, d. h. einen tuberkulösen Prozeß. Drei Dinge paßten jedoch nicht so recht zur Diagnose „tuberkulöse Meningitis“:

1. Das Fehlen einer auch nur angedeuteten Knötchenbildung,
2. eine etwas trockene, filzige Beschaffenheit des Exsudates, die auch auf Druck kaum Flüssigkeit austreten läßt, und

3. eine zarte, eben wahrnehmbare schiefergraue Tönung des Exsudats, deutlich verschieden von jener mehr bräunlichen, die durch die Melaninpigmentierung der basalen Meningen bedingt wird. Ich riet daher dem Obduzenten, die Eröffnung der Basilararterien zu unterlassen, um die exakte mikroskopische Überprüfung nicht zu gefährden.



Abb. 3 (A 183/69): Ausschnitt aus der Wand der Arteria basilaris. Dichte Durchsetzung der Arterienwand mit Pilzhyphen, vor allem unmittelbar unterhalb der Membrana elastica interna. Pilze in der Arterienlichtung. Färbung: Htx.-Eosin. Vergr.: 150fach



Abb. 4 (A 183/69): Ausschnitt aus der Wand der Arteria basilaris. Durchbruch der Pilze durch die Membrana elastica interna in die Arterienlichtung. Färbung: Htx.-Eosin. Vergr.: 320fach

### Mikroskopische Untersuchung:

*Hirnstamm mit weichen Häuten:* Schnitte aus verschiedenen Höhen zeigen eine dichte Durchsetzung der weichen Häute mit einem Geflechtwerk breiter, nicht septierter, reichlich verzweigter Pilzhyphen, die sich sowohl mit Hämatoxylin, als auch bei PAS- und Grocottfärbung darstellen

lassen. An zahllosen Stellen infiltrieren die Pilzfäden die Wände der großen basalen Arterien (vor allem die basilaris selbst und ihre beiden Hauptäste) und der pialen Venen, weniger die Wände der kleineren meningealen Arterienäste. Dabei kommt es gerade in der Wand der großen Arterien oft zu einer manchmal fast nodulären Anreicherung von Pilzen unmittelbar unter der Membrana elastica interna, als ob diese der weiteren Ausbreitung längeren Widerstand leiste. An vielen Stellen ist sie jedoch durchbrochen und durch die Öffnung reichen Pilzhyphen in die Arterienlichtung, wo sie weitere Geflechte bilden. Dabei kommt es kaum jemals zur Bildung nennenswerter Thromben. Man sieht lediglich, an Stellen besonders dichter Pilzrasen, geringe Abscheidungen von Blutplättchen und ganz vereinzelt Leukocyten. Etwas stärkere Neigung zur Thrombenbildung beobachtet man innerhalb der Lichtungen der pialen Venen, deren Wände offenbar leichter von den Pilzen durchwachsen werden können, als die der großen Arterien. Bemerkenswert ist, daß sowohl die Pilzinvasion der weichen Häute, als auch die der Gefäßwände offenbar fast völlig reaktionslos hingenommen wird. So haben wir in den weichen Häuten nur an umschriebenen Stellen eine ganz geringfügige Leuko-histiocytaire Infiltration gefunden; die durchsetzten Arterienwände blieben vollständig reaktionslos. Diese Feststellung deckt sich mit dem Ergebnis der Lumbalpunktion. Das Fehlen eines erwähnenswerten serös-zelligen Exsudates erklärt auch den trockenen filzigen Charakter dieser „Meningitis“, der uns bei der Autopsie auffiel.

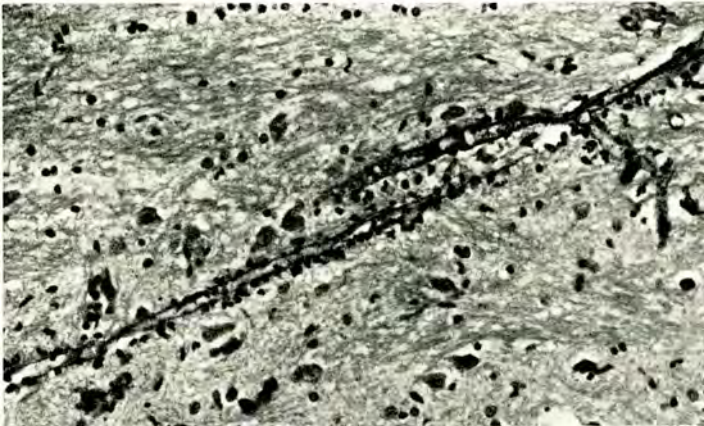


Abb. 5 (A 183/69): Pilzhyphen im Gewebe des Hirnstammes mit zelliger Reaktion der Umgebung. Färbung: Htx.-Eosin. Vergr.: 120fach

Die mikroskopische Untersuchung zeigt weiter eine erhebliche, wenn auch nicht ganz so dichte, Invasion des nachbarlichen Hirngewebes. Innerhalb desselben finden sich Pilzfäden sowohl innerhalb der Lichtungen kleiner Arterien und Venen, als auch in den Virchow-Robinschen Räumen und frei in der Hirnsubstanz. Sind die kleinen Hirngefäße dichter mit Pilzen besiedelt, so enthalten sie meist reichlich Leukocyten. Echte Thrombenbildung ist jedoch sehr selten. Auch in den angrenzenden Virchow-Robinschen Räumen ist dann in der Regel eine leichte Ansammlung kleiner Rundzellen vorhanden. Die das Hirngewebe unmittelbar durchsetzenden Pilze zeigen zu  $\frac{2}{3}$  keinerlei Reaktion im umgebenden Gewebe, zu  $\frac{1}{3}$  geringfügige Ansammlung kleiner glöser Elemente. In der Nähe invadierter Pilze zeigt die Hirnsubstanz manchmal leichtes Ödem, sowie Degenerationserscheinungen an Ganglienzellen. Erweichungsherde sind nicht vorhanden.

Auf Grund des morphologischen Bildes der Hyphen (Breite, Fehlen einer Septierung) stellen wir die Diagnose: **Meningo-encephale basale Mukormykose** (Mucor-Meningo-encephalitis). Eine kulturelle Untersuchung der Pilze war nicht möglich, da das gesamte Gehirn in Formol fixiert wurde.

*Kreideherde aus Lunge und Hiluslymphknoten:* In beiden Organen findet sich je ein rundlicher zentral verkäster, leicht verkreideter Knoten, der von einer sehr zellarmen breiten bindegewebigen Kapsel umschlossen ist, in der sich nur wenige fibroblastische Zellelemente erkennen lassen.

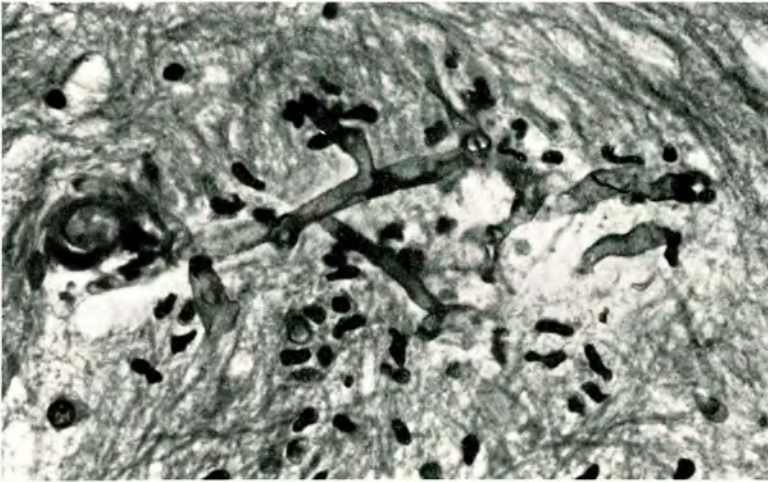


Abb. 6 (A 183/69): Pilzhyphen innerhalb der Hirnsubstanz mit leichter Gliawucherung der Umgebung. Färbung: Htx.-Eosin. Vergr.: 320fach

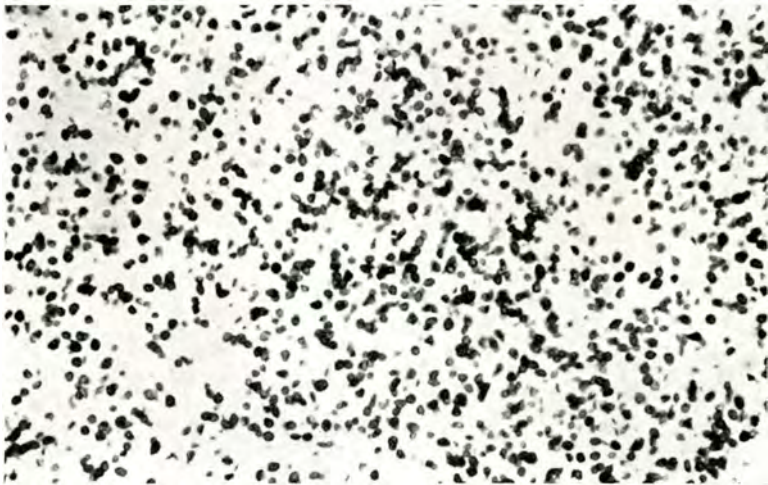


Abb. 7 (A 183/69): Ausschnitt aus dem subpleuralen Käseherd des rechten Lungenmittellappens. Zahllose Histoplasmen. Färbung: Grocott. Vergr.: 320fach

Außerhalb der Bindegewebskapsel einige kleine Lymphocytenhäufchen. Das ganze ist von normalem Lungengewebe halbkreisförmig oder im Lymphknoten von normalem lymphatischen Gewebe umgeben. — Keine säurefesten Bakterien bei Ziehl-Nielsen-Färbung nachzuweisen. Dagegen ergibt die Färbung nach Grocott innerhalb der nekrotischen Massen zahllose kleine eiförmige Pilze mit Exosporulation. *Diagnose: Histoplasmome (Residualherd).*

*Nieren:* Das Gros der Veränderungen geht unstrittig zu Lasten einer chronischen pyelitischen Schrumpfnieren ohne akute Exacerbation. Daneben zeigen die noch vorhandenen Glomerula Veränderungen, die wir als chronische intrakapilläre diffuse Glomerulonephritis deuten. Pilze auch bei Anwendung der Grocott-Färbung nicht nachweisbar.

*Lungen:* Abgesehen von dem oben beschriebenen Histoplasmom haben wir ganz vereinzelt an anderen Stellen innerhalb der Lichtung kleiner Lungenarterien gleichartige Pilzelemente wie in

den weichen Häuten gefunden. Wir glauben, daß es sich hierbei um embolisiertes Material handelt.

Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe ergab keinerlei Befunde, die für den vorliegenden Fall von Bedeutung sind, weshalb auf ihre Beschreibung verzichtet wird.

Im vorliegenden Fall wurde makroskopisch durch die Vergesellschaftung alter pulmoganglionärer Histoplasmome mit einer frischen basalen meningo-encephalischen basalen Mukormykose ein tuberkulöser Prozeß vorgetäuscht. Die makroanatomischen Besonderheiten der Meningitis, die Zweifel an der tuberkulösen Ätiologie erweckten, haben wir weiter oben bereits angegeben. Sie erklären sich auf Grund der Eigenheiten der Mukormykose.

Was die beobachteten abgekapselten Histoplasmome in Lunge und regionärem Lymphknoten anbelangt, so sind solche in vielen Teilen Venezuelas nicht selten (ANGULO, O., SALFELDER u. LISCANO, DÖHNERT, BRASS).

Dagegen sind Mukormykosen auch in Venezuela selten. Bis heute sind Verfasser außer dieser Beobachtung nur noch 3 weitere venezolanische Fälle bekannt (G. FRANZ, A. DOMINGUEZ, sowie ein weiterer eigener). Bei den meisten in der Literatur beschriebenen Fällen läßt sich der Infektionsweg nur vermuten; er führt jedoch wahrscheinlich vom Nasenrachenraum oder den Mittelohren ins Schädelinnere. In unserer Beobachtung wurden Mittelohren und Nasennebenhöhlen bei der Nekropsie trocken gefunden, es wurden jedoch weder Abstriche untersucht, noch Material für histologische Untersuchungen zurückbehalten. Interessant ist jedoch, daß unsere Patientin zu Beginn ihrer Krankheit über eine verstopfte Nase klagte. Eine wichtige Rolle im Sinne einer Prädisposition für das Angehen einer Infektion mit Mukor scheint nach den bisherigen Erfahrungen der Diabetes mellitus zu spielen. Ein solcher bestand bei unserem ersten Fall, und auch bei der hier beschriebenen Beobachtung scheint, den Blutzuckerwerten nach zu urteilen, eine diabetische Stoffwechsellaage evident zu sein.

### Zusammenfassung

Kurzbericht eines Falles, in welchem das zufällige Zusammentreffen eines alten bindegewebig abgekapselten histoplasmösen pulmo-ganglionären Primärkomplexes mit einer frischen basalen meningo-encephalen Mukormykose makroskopisch einen tuberkulösen Prozeß vortäuschte. Das Fehlen auch angedeuteter Knötchenbildung, die auffallend trockene, filzige Beschaffenheit, sowie ein eben wahrnehmbarer grau-schiefriger Ton des meningealen Exsudates erweckten jedoch Zweifel an der Richtigkeit dieser Diagnose. Neben der dichten Durchsetzung der basalen Meningen mit Pilzelementen, ist die dichte fungöse Infiltration der Wand und der Lichtung der großen basalen Hirnarterien, der kleinen pialen Venen sowie des angrenzenden Hirngewebes bemerkenswert. Zur Thrombenbildung kam es kaum. Auch wird die Pilzdurchsetzung der weichen Häute von einer nur ganz geringfügigen serös-zelligen Exsudation begleitet, was das trocken-filzige Aussehen dieser Meningitis erklärt. — Über den Entstehungsmechanismus der Mukormykose können wir keine befriedigenden Angaben machen, da Nasenraum, Nasennebenhöhlen und Mittelohren nicht mikroskopisch nachgesehen wurden. Wie so oft bei Mukorinfektionen bestand auch in diesem Falle zumindest eine diabetische Stoffwechsellaage. Möglicherweise könnte auch der Uraemie ein Einfluß zukommen.

### Schrifttum

- |   |  |
|---|--|
| <p>ANGULO O., A.: VI. Jahrestagung der venez. Pathologen (1959).</p> <p>BRASS, K.: Memoria Jornadas „Dr. Ramon Arcay T.“ del Hospital Central de Valencia (Venezuela). Dezember 1966.</p> | <p>DOEHNERT, H.: Persönliche Mitteilung.</p> <p>DOMINGUEZ, A.: Persönliche Mitteilung.</p> <p>FRANZ, GERH.: Cit. nach ANGULO, A. u. CARBONELL, L.: Mycopath. Mycol. appl. 15, 61 (1961).</p> <p>SALFELDER, K. u. T. R. DE LISCANO: Mycopath. Mycol. appl. 26, 19 (1965).</p> |
|---|--|

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. KARL BRASS, Valencia (Venezuela), Apartado 35