

Eine aussergewöhnliche Ursache von hohem Fieber mit progredienter Panzytopenie

Nadine Lengg^a, Franz Eigenmann^a, Anna Wodzynski^b, Jürg H. Beer^a

Kantonsspital Baden

^a Departement für Innere Medizin, ^b Institut für Pathologie


Summary

A rare cause of high fever with pancytopenia

We report the case of an 80-year-old male with high fever and pancytopenia on returning to Switzerland after a four months' stay in Tuscany/Northern Italy. The physical examination was normal except for mild splenomegaly. Elevated CRP, LDH, ASAT, ALAT and an enlarged spleen with an irregular structure on CT scan were found. Blood cultures were negative and bone marrow analysis was not diagnostic. Malignant lymphoma of the spleen and infiltration of the liver was suspected and splenectomy was performed. Surprisingly, visceral leishmaniasis of the spleen and liver was diagnosed (in the absence of diagnostic serology). The epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy of visceral leishmaniasis infection (endemic in Tuscany) are discussed.

Fallbeschreibung



Ein 80-jähriger Mann wurde wegen eines seit zehn Tagen anhaltenden Status febrilis mit einer Körpertemperatur von bis zu 40 °C und einer neu festgestellten Panzytopenie mit unklarer Ursache von seiner Hausärztin eingewiesen. Die Reiseanamnese ergab lediglich einen viermonatigen Aufenthalt in der Toskana.

Beim Eintritt bestand Fieber, die Milz war 2 cm unter dem Rippenbogen tastbar, ansonsten war der internistische Status unauffällig, insbesondere bestanden keine Hinweise auf eine Lymphadenopathie. Laborchemisch (Tab. 1 ) zeigten sich eine Panzytopenie mit einer milden normochromen, normozytären Anämie, erhöhte Leberenzyme und ein deutlich erhöhtes CRP sowie eine massiv erhöhte LDH. Die 4 × 2 Blutkulturen und die Serologien auf EBV, CMV und Hepatitis waren negativ. In der transthorakalen Echokar-

diographie fanden sich keine Hinweise auf eine Endokarditis. Das konventionelle Thoraxröntgenbild war bis auf einige Plattenatelektasen über der Basis beidseits unauffällig. Sonographisch bestätigte sich die leichte Splenomegalie (4,3 × 13,3 cm), die übrigen Organe, insbesondere die Leber und die Gallenwege waren regelrecht. Im zusätzlich durchgeführten Abdomen-CT fand sich ein unregelmässiges Kontrastmittel-Enhancement in der Milz, vereinbar mit einem Lymphombefall. Sonst ergab sich kein Nachweis pathologisch vergrößerter Lymphknoten oder einer Leberpathologie.

Unter der Verdachtsdiagnose eines möglichen Lymphoms der Milz mit diffuser Leberinfiltration (aufgrund der Laborbefunde) wurde eine Knochenmarkpunktion durchgeführt, in der ein leicht hyperzelluläres, unspezifisch reaktiv verändertes Knochenmark mit vereinzelt, nicht verkäsenden Granulomen gefunden wurde. Die qualitativen Veränderungen in der Erythropoese liessen differentialdiagnostisch auch an ein myelodysplastisches Syndrom denken (refraktäre Anämie).

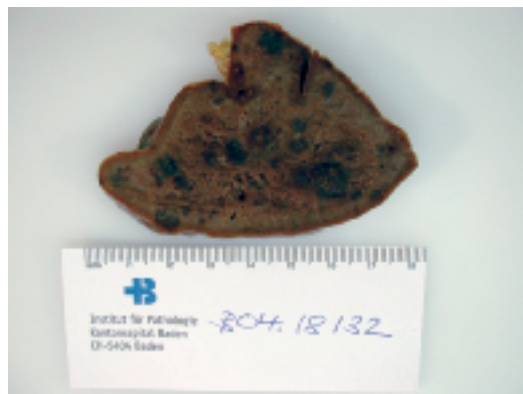
Bei rasch zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, einer progredienten Thrombozytopenie auf 50 000/mm³, einem weiteren Anstieg der Leberparameter (ASAT: 727 U/L; ALAT: 234 U/L; γ -GT: 396 U/L; AP: 558 U/L), des Gesamtbilirubins (161 μ mol/L) und der LDH (2707 U/L) innerhalb weniger Tage bei fehlendem Infektfokus und bei Verdacht auf ein Lymphom entschlossen wir uns zu einer diagnostisch-therapeutischen Splenektomie, um so rasch als möglich mit einer allfällig notwendigen Behandlung beginnen zu können.

Acht Tage nach dem Spitaleintritt erfolgte die laparoskopische Splenektomie (Abb. 1 ) mit Leberbiopsie. Histologisch konnte die überraschende Diagnose einer viszeralen Leishmaniose (Kala-Azar) in der Milz (Abb. 2 ) und weniger deutlich auch in der Leber gestellt werden, woraufhin unverzüglich eine Therapie mit Amphotericin B eingeleitet wurde.

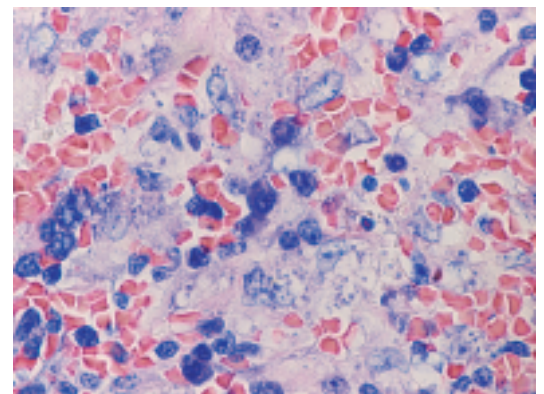
Interessehalber erfolgte retrospektiv die serologische und PCR-Untersuchung des Blutes auf Leishmanien, die negative Resultate zeigte. In Kenntnis der Diagnose wurde die Knochenmarkbiopsie erneut detailliert durchgesehen. Die Diagnose der Leishmaniose konnte in der qualitativ guten Probe durch zwei erfahrene Pathologen nicht gestellt werden.

Tabelle 1. Laborwerte beim Eintritt.

| | Patientenwerte | Referenzbereich |
|------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Leukozyten | 2100/mm ³ | 3100–11200/mm ³ |
| Hämoglobin | 13,6 g/dl | 14,4–17,5 g/dl |
| Thrombozyten | 110 000/mm ³ | 150 000–450 000/mm ³ |
| ASAT | 433 U/L | 10–50 U/L |
| ALAT | 186 U/L | 10–50 U/L |
| γ -GT | 182 U/L | 10–66 U/L |
| Alkalische Phosphatase | 286 U/L | 40–129 U/L |
| Quick | 61% | 70–130% |
| CRP | 90 mg/L | <10 mg/L |
| LDH | 2224 U/L | 240–480 U/L |

**Abbildung 1**

Mit multiplen, unterschiedlich grossen, dunkelroten Knoten durchsetzte Milz.

**Abbildung 2**

Milz (Giemsa-Färbung), zahlreiche Schaumzellen mit amastigoter Form der viszeralen Leishmaniose.

Postoperativ kam es zu einer anämisierenden, kreislaufrelevanten Blutung mit einer Massentransfusion und einer Revisionslaparotomie sowie einer Blutstillung im Bereich des Milzbettes. Im Verlauf verschlechterte sich die Nierenfunktion zunehmend (Schocknieren, Amphotericin B). Zusätzlich wurde im Trachealsekret *Serratia marcescens* nachgewiesen, woraufhin bei Verdacht auf eine nosokomial erworbene Pneumonie eine antibiotische Behandlung mit Cefepim eingeleitet wurde. Das wegen steigender Entzündungs- und Cholestaseparameter am neunten postoperativen Tag wiederholte Abdomen-CT zeigte keine Anhaltspunkte für einen Abszess oder eine Gallenwegobstruktion. Die Ursache der weiterhin erhöhten Leberwerte wurde im Rahmen der Leishmaniose-Hepatitis bzw. medikamentös interpretiert. Nach erfolgter Ex-tubation blieb der Patient somnolent mit einem Glasgow-Komaskala-Wert von 8, sein Zustand verschlechterte sich weiter, und er verstarb schliesslich am 13. postoperativen Tag. Eine Hypoxie bei massivem Blutverlust postoperativ bzw. ein Multiorganversagen wurde diagnostiziert und eine meningeale Leishmaniose differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen.

Autoptisch/histologisch konnten im Gegensatz zu den klar ersichtlichen Befunden der Operationspräparate (Abb. 1, 2) keine Leishmanien mehr nachgewiesen werden. In der Niere fanden sich Schockzeichen. Die Leber und das Pankreas zeigten ausgedehnte autolytische Veränderungen und frische Nekrosen. Als morphologisches Korrelat für die neurologische Symptomatik konnten im Kortex Ganglienzellnekrosen vom hypoxischen Typ identifiziert werden, jedoch keine Zeichen einer meningealen Leishmaniose.

Diskussion

Leishmanien sind zu den Protozoen gehörende Flagellaten, die in Europa vorwiegend durch die weiblichen Sandmücken der Gattung *Phlebo-*

tomus papatasi übertragen werden. Sich vor Mückenstichen zu schützen ist daher die Prophylaxe der Wahl. Über andere Übertragungswege wie Bluttransfusionen, intravenösen Drogenmissbrauch, eine maternofetale Übertragung oder Organtransplantationen (z.B. Leber) wird zunehmend berichtet.

Heute sind mindestens 20 humanpathogene Arten der Leishmanien bekannt, die je nach geographischer Region, der Immunabwehr des Wirtes und der Virulenz des Erregers unterschiedliche kutane und/oder viszerale Krankheitsbilder beim Menschen hervorrufen. Leishmanien stellen ein wichtiges, globales Gesundheitsproblem dar [1]: Ungefähr zwei Millionen Menschen erkranken jährlich an den unterschiedlichen Formen dieser Parasitose. In Europa sind viszerale Erkrankungen durch *Leishmania infantum* im Mittelmeergebiet endemisch. Kutane Formen sind in Europa meist auf *Leishmania tropica* zurückzuführen. Neben der Einschleppung der Krankheit durch infizierte Personen oder Hunde ist auch eine Übertragung der Protozoen bei uns möglich.

Durch den zunehmenden Reiseverkehr treten Leishmaniosen immer häufiger auch in nicht-endemischen Gebieten auf. Bei den Erkrankten handelt es sich um Touristen, die sich meist bei Aufenthalten im Mittelmeergebiet oder in Südamerika infiziert haben [4]. Von besonderer Bedeutung sind infizierte Hunde, die in steigender Zahl aus Endemiegebieten als Haustiere importiert werden bzw. ihre Besitzer in die Endemiegebiete in die Ferien begleitet haben.

Die Inkubationszeit der Leishmaniose beträgt von zwei bis sechs Monaten bis zu zwei oder drei Jahre. Da die Reisenden oft erst Monate nach ihrer Rückkehr das volle klinische Bild einer Leishmaniose entwickeln, wird die Erkrankung häufig nicht mehr mit der Reise in Verbindung gebracht und nicht oder nur mit Verzögerung diagnostiziert. Eine besondere Bedeutung erlangt die Leishmaniose bei einer Co-Infektion mit HIV. Der Verlauf der Krankheit ist schwerer, und

es können atypische Symptome auftreten. Unser Patient war HIV-negativ.

In der Mücke kommen die Leishmanien im Darm als begeißelte promastigote Form vor. Im Menschen sind sie immer intrazellulär zu finden. In den Wirtszellen, den Makrophagen, wandeln sie sich in geißellose (amastigote) Formen um. Durch Zelltod werden sie freigesetzt und können neue Zellen infizieren.

Der mikroskopische Nachweis der Erreger in Biopsien (v.a. aus der Milz, dem Knochenmark und dem kutanen Ulkusrand) gilt als Goldstandard [2]. Auf dem Vormarsch bei der Diagnostik der Leishmanien sind auch molekulare Methoden, insbesondere die PCR. Vorteile der PCR sind ihre hohe Sensitivität sowie die Tatsache, dass sie eine Spezies- oder sogar Subspeziesdiagnose ermöglicht. In unserem Fall war allerdings die PCR des Blutes auf Leishmanien negativ. Die meisten der etablierten serologischen Antikörpernachweise sind für den Nachweis der *viszeralen Leishmaniose*, besonders in Endemiegebieten, relativ gut geeignet, versagen aber bei der *kutanen Leishmaniose* und bei *Co-Infektionen von Leishmania und HIV*. Die serologischen Verfahren können natürlich nicht zwischen klinischen, subklinischen oder bereits zurückliegenden Infektionen unterscheiden [2, 3].

Die Therapiemöglichkeiten umfassen neben dem eingesetzten Amphotericin B liposomales Amphotericin B [5], Miltefosin oder klassische Antimonpräparate. In unserem beschriebenen Fall erhielt der Patient aufgrund der raschen Verfügbarkeit des Medikaments Amphotericin B.

Rückblickend konnten wir durch die Ehefrau des verstorbenen Patienten eruieren, dass sich das Paar bis sechs Wochen vor der Hospitalisation für die Dauer von vier Monaten in der Toskana aufgehalten hatte. In dieser Region ist das Vorkommen der Leishmaniose endemisch. Unter anderem waren die beiden bei einem Bekannten zu Gast, welcher vier Hunde besitzt, die an Leishmaniose erkrankt sind und von denen einer bereits verstorben ist. Leider konnte diese Tatsache erst nachträglich in Erfahrung gebracht werden. Die Vermutung liegt deshalb nahe, dass sich der Patient bei einem dieser Besuche durch einen Mückenstich infiziert hat. Erste Symptome, in Form von Fieber und Schüttelfrost, sind erst zwei Wochen nach der Rückkehr in die Schweiz aufgetreten.

Nach hier dargestellte Fallbeispiel veranschaulicht einmal mehr die Bedeutung einer umfassenden Anamnese, insbesondere einer Reiseanamnese und der Abklärung möglicher Tierkontakte, auch wenn diese schon Wochen bis Monate zurückliegen.

In diesem Fall war für das weitere Prozedere eine Splenektomie/Leberbiopsie notwendig, vor allem als die Diagnostik aus Blut (PCR, Serologie) und Knochenmark nicht konklusiv waren.

Danksagung

Ein besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Andrée Friedl, Infektiologin am Kantonsspital Baden, für ihre wertvollen Ergänzungen und die Beantwortung der Fragen zum Thema der Leishmanienerkrankungen.

Literatur

- 1 Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97(Suppl 1):3-15.
- 2 Schönian G, Al-Jawabreh A, Presber W. Zur Diagnostik der Leishmania-Infektionen. *J Lab Med*. 2004;28(6):498-505.
- 3 Gatti S, Gramegna M, Klersy C, Madama S, Bruno A, Maserati R, et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis: the sensitivities and specificities of traditional methods and a nested PCR. *Ann Trop Med Parasitol*. 2004;98(7):667-76.
- 4 Weitzel T, Muhlberger N, Jelinek T, Schunk M, Ehrhardt S, Bogdan C, et al. Imported leishmaniasis in Germany 2001-2004: data of the SIMPID Surveillance Network. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(7):471-6.
- 5 Sundar S, Mehta H, Suresh A, Singh S, Rai M, Murray H. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis*. 2004;38(3):377-83.

Korrespondenz:
Dr. med. Nadine Lengg
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
nadine.lengg@usz.ch