

«Metastasenleber» mit Eosinophilie

Milo Huber^a, Rainer Weber^a, Bernhard Beck^a, Alexander Schweiger^b, Felix Grimm^b

^a Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich

^b Institut für Parasitologie, Universität Zürich

Fallschilderung

Eine 56-jährige, bis anhin gesunde Schweizerin suchte im Oktober 2008 ihre Hausarztpraxis wegen linksseitiger Unterbauchmerzen auf. Bei erhöhten Entzündungsmarkern, umschriebener Druckdolenz im linken Unterbauch und ohne Fieber wurde eine Divertikulitis vermutet und antibiotisch behandelt. Wegen fehlender Besserung, auch von Entzündungsmarkern (CRP), wurden eine abdominale Sonographie und ein Abdomen-CT durchgeführt. Dieses ergab wegen multipler, zum Teil konfluierender Rundherde in der Leber die Verdachtsdiagnose einer Metastasenleber (Abb. 1 ). In der Feinnadelpunktion fanden sich keine Tumorzellen, aber zahlreiche eosinophile Granulozyten nebst pyknotischen Zellen. Eine Untersuchung von SAF-Stuhl (*Sodium acetate-acetic acid-formalin*) auf Parasiten war dreimal negativ. *Echinococcus*-, *Toxoplasma*- und *Treponema*-spezifische Antikörper waren nicht nachweisbar. Die Beschwerden verschwanden.

Bei der Vorstellung in unserer Sprechstunde zur Abklärung der Leberrundherde sechs Wochen nach den Erstsymptomen war die Patientin beschwerdefrei, der klinische Status unauffällig. In den Blutuntersuchungen fielen eine eindruckliche periphere Eosinophilie (absolut 2900) sowie leicht pathologische Transaminasen (1,5fach, obere Norm) und ein leicht erhöhtes CRP (30 mg/ml, Norm bis 5) auf. Serologisch fanden sich deutlich positive Resultate in den Tests zum Nachweis von Anti-*Fasciola*- und Anti-Filarien-Antikörpern sowie schwach positive bzw. grenzwertige Resultate in den Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen *Entamoeba histolytica*, *Echinococcus* und *Trichinella*. Unter Berücksichtigung einer fehlenden Reiseanamnese und der Spezifität der verschiedenen serologischen Tests wurden die weiteren diagnostischen Abklärungen auf die Fasziole fokussiert. Erst die Untersuchung von vier weiteren unfixierten Stuhlproben (jeweils 10–20 g) mittels des Sedimentationsverfahrens konnte Eier von *Fasciola hepatica* nachweisen.

Verlauf

Eine erste Behandlung mit Triclabendazol (10 mg/kg Körpergewicht, zweimalig im Abstand von 12 h) erfolgte ohne ernsthafte Nebenwirkungen. Die periphere Eosinophilie und Restsymptome verschwanden vollständig. Nach drei Monaten liessen sich im Stuhl immer noch Eier von *Fasciola hepatica* nachweisen, weshalb eine erneute Behandlung mit Triclabendazol in doppel-

ter Dosierung erfolgte. Nach sechs Monaten waren die Stuhlbefunde unauffällig.

Kommentar

Zum Erreger

Die Fasziole wird durch die Trematoden *Fasciola hepatica* (Grosser Leberegel) oder *F. gigantica* (Riesenneberegel) hervorgerufen. *F. hepatica* kommt in den gemässigten Klimazonen aller Kontinente vor. Es sind typischerweise Parasiten von Nutztieren. In Europa sind vor allem Frankreich, die Schweiz, Nordportugal und Spanien Gebiete mit relativ häufigem Vorkommen. Hyperendemische Gebiete finden sich in Lateinamerika, Ägypten und im Bereich des Kaspischen Meeres [1, 2]. Adulte *F. hepatica* sind etwa 3 cm lang, 1,3 cm breit und wenige Millimeter dick. Sie leben in den Gallengängen der Endwirte. Sie besitzen einen oralen Saugnapf zur Nahrungsaufnahme und einen ventralen Saugnapf zur Befestigung in den Gallengängen. Zudem finden sich im Integument verankerte Dornen. Saugnäpfe und Dornen führen zu einer mechanischen Destruktion der Gallengangsepithelien [3]. Leberegel produzieren in den Gallengängen Eier, welche mit dem Kot/Stuhl an die Aussenwelt gelangen. Bei geeigneten Bedingungen entstehen in den Eiern Miracidien. Diese schlüpfen und befallen im Wasser die Zwergschlamm Schnecke (*Galba* [Syn. *Lymnaea*] *truncatula*), den in Europa wichtigsten Zwischenwirt. Dort findet eine zweistufige Weiterentwicklung zur Zerkarie statt. Nach Verlassen des Zwischenwirts enzystiert sich diese im Wasser oder an Wasserpflanzen zur etwa 250 µm grossen Metazerkarie. Die perorale Aufnahme einer solchen durch einen geeigneten Wirt – inklusive des Menschen – komplettiert den Zyklus.

Der Mensch infiziert sich klassischerweise durch den Konsum von Metazerkarien-haltigen Wasserpflanzen – in Europa hauptsächlich Brunnenkresse. Die peroral aufgenommenen Metazerkarien exzystieren in Magen und Duodenum, die freigesetzten Larven penetrieren die Darmwand und wandern durch die Peritonealhöhle in die benachbarte Leber ein (ca. 90 h *post infectionem*). Die akzidentelle Einwanderung in andere Organe kommt auch vor. Nach Penetration der Leberkapsel erfolgt von der 1. bis 12. Woche nach der Infektion die intrahepatische Parenchymwanderung. Dabei «bohren» die Larven Tunnels durch das Leberparenchym mit nachfolgender Infiltration durch eosinophile Granulozyten, granulomatöser Reaktion sowie Fibrosierung der «Wanderwege». Etwa sechs Wochen nach Penetration



Abbildung 1
Computertomogramm der Leber. Es fallen multiple, teilweise konfluierende Rundherde auf (Pfeil).

der Leberkapsel finden sich die ersten Leberegel in den Gallengängen. Durch die mechanische Irritation der Gallenwege kommt es zu Reparaturprozessen mit konsekutiver Epithelhyperplasie, Wandverdickung und Fibrose sowie im Verlauf zu Gallengangsdilatation mit Zeichen der mechanischen Cholestase [3]. Dieses chronische Stadium der Fasziole tritt meist erst ab dem sechsten Monat nach Infektion auf. Da die adulten Leberegel 9 bis 13,5 Jahre alt werden, kann das chronische Stadium entsprechend lang vorliegen [3].

Vorkommen in der Schweiz

Fasciola hepatica tritt bei Nutztieren in der Schweiz häufig auf. Die Prävalenz bei Schweizer Schlachtrindern beträgt zwischen 8,4 und 21,4%. Die Fasziole-Infektion des Menschen scheint in der Schweiz selten zu sein, genaue Zahlen sind jedoch nicht bekannt, da die Fasziole nicht meldepflichtig ist. Auffallend war eine Häufung von 22 Fällen zwischen dem 23.12.2008 und dem 22.4.2009 in der ganzen Schweiz, welche vom BAG weiter abgeklärt wurde. Es fanden sich dabei jedoch weder identifizierbare Risikofaktoren noch eine einheitliche Infektionsquelle [4]. Der von uns beschriebene Fall gehört zu dieser Fasziole-Fallserie.

Klinik, Diagnose und Therapie

Die Infektion beim Menschen verläuft in zwei Stadien. Im Stadium der intrahepatischen Wanderung sind we-

nige spezifische abdominale, z.T. entzündliche Symptome im Vordergrund. Ektopische Läsionen in Lunge, Zwerchfell, Myokard, ZNS und Magen-Darm-Trakt sind selten. Nach einer Latenz von etwa sechs Monaten tritt das chronische Stadium auf und kann viele Jahre dauern. Cholestase, Cholelithiasis, Cholangitis, Cholezystitis, Lebervergrößerung, Blutungen und biliäre Zirrhose sind die Folge.

Im Labor besteht meist eine deutliche Eosinophilie im peripheren Blutbild. Serologische Tests zum Nachweis von Anti-*Fasciola*-Antikörpern sind in den meisten Fällen positiv. Kreuzreaktionen bei Infektionen mit anderen Parasiten kommen vereinzelt vor [2]. Sonographisch reichen die Läsionen bis zur Leberkapsel; es handelt sich um gangartige, verzweigte, meist echoarme Strukturen. Die Gallengänge werden im Verlauf erweitert. Spontane duktale Bewegungen des Parasiten sind bei langer Beobachtung zu sehen. Im CT imponieren traubenförmige subkapsuläre Strukturen, die nach Kontrastmittelgabe oft besser dargestellt werden. Für den erfolgreichen Nachweis der Eier braucht es mehrere unfixierte Stuhlproben (je 10–20 g). Methode der Wahl ist die Sedimentation. Zu beachten ist, dass Eier frühestens 7–8 Wochen nach der Infektion nachweisbar sind. Im akuten Stadium ist der Einachweis daher oft nicht möglich, die Diagnose muss primär klinisch, bildgebend und serologisch erfolgen [3, 5].

Die Behandlung der Wahl ist Triclabendazol, 10 mg/kg Körpergewicht, 1- oder 2-malig. Bei Therapieversagen kann die Behandlung wiederholt werden, evtl. mit doppelter Dosis. Alternativ kann Nitazoxanid 2× 500 mg für 3 Tage eingesetzt werden [5]. Beide Medikamente sind in der Schweiz nicht zugelassen und müssen speziell eingeführt werden. Probleme können beim Abgang der adulten Würmer im biliären System entstehen. Es werden Spasmolytika, evtl. auch Steroide, als Begleitbehandlung diskutiert. Bei schwerer Cholestase kann eine ERCP mit Papillotomie angezeigt sein.

Verdankung

Wir verdanken dem Institut «Radiologie am Graben», Dr. P. Scherr, Winterthur, die Durchführung und Bereitstellung der Bildgebung.

Korrespondenz:

Dr. Milo Huber
Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
milo.huber@usz.ch

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch als Anhang an den Artikel.

«Metastasenleber» mit Eosinophilie

Literatur (Online-Version)

- 1 Rapsch C, Dahinden T, Heinzmann D, Torgerson P, Braun U, Deplazes P, et al. An interactive map to assess the potential spread of *Lymnaea truncatula* and the free-living stages of *Fasciola hepatica* in Switzerland. *Vet Parasitol* 2008;154(3–4):242–9.
- 2 Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. *Int J Parasitol*. 2005;35(11–12):1255–78.
- 3 Dalton JP, editor. Fasciolosis. Wallingford: CABI Publishing; 1999.
- 4 Gesundheit Bf. Erkrankungen bei Menschen durch Befall mit dem grossen Leberegel (*Fasciola hepatica*). *Bull BAG/OFSP* 2009;49:904–10.
- 5 Marcos LA, Terashima A, Gotuzzo E. Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(5):523–30.