

Sekundäre hämophagozytische Lymphohistiozytose bei behandelbarer «tropischer» Infektionskrankheit

Monica Peduzzi, Rebecca Locher, Felix Fleisch, Walter H. Reinhart, Raphael Jeker

Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur

Fall 1

Ein 23-jähriger Patient wurde wegen intermittierendem Fieber bis 41 °C, grippaler Symptomatik und Schweissausbrüchen vorstellig. Die Reiseanamnese war bis auf mehrere Aufenthalte in der Toskana unauffällig. Die persönliche Anamnese und Familienanamnese waren bezüglich Immunsuppression, Infektionskrankheiten und Tumorerkrankungen unauffällig.

In der körperlichen Untersuchung fielen eine generalisierte Lymphadenopathie und eine Splenomegalie auf. Im Labor (Tab. 1 ) zeigte sich eine schwere Panzytopenie sowie eine massive Erhöhung der LDH und des Ferritins. Auch die Transaminasen und Cholestaseparameter waren mässig erhöht.

Die Differentialdiagnose war breit und beinhaltete eine infektiöse Erkrankung, eine leukämische oder lymphoproliferative Erkrankung, eine Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis sowie eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (Hämophagozytose-Syndrom).

Alle kulturellen und serologischen Abklärungen bezüglich HIV, Hepatitis B und C, EBV, CMV, Adenoviren, Salmonellen, Francisella tularensis, Brucellen, Coxiella burnetii, HSV 6, Parvovirus B19, Toxoplasma, Bartonella henselae, Chlamydien und Malaria-Infektion waren negativ. Die weiteren Abklärungen umfassten eine Knochenmarkuntersuchung und Lymphknotenbiopsie. Erstere zeigte lediglich eine gesteigerte Myelo- und Megakaryopoese im Sinne von reaktiven Veränderungen ohne Hinweise für Hämophagozytose. Die histologische Untersuchung eines Lymphknotens zeigte ein reaktives Muster und war unspezifisch. Die thorakale und abdominelle Computertomographie bestätigte eine Splenomegalie (22 cm), ergab aber keine Anhaltspunkte für eine zugrundeliegende maligne Erkrankung. Bei persistierenden Fieberschüben und Schweissausbrüchen wurde im Verlauf zusätzlich eine Leberbiopsie durchgeführt, die Herde extramedullärer Blutbildung aufzeigte.

Nach vorübergehender Beschwerdefreiheit traten einen Monat später wieder Fieber bis 40 °C und Epistaxis auf. Es wurde eine Zunahme der Panzytopenie sowie sonographisch eine Zunahme der Hepatosplenomegalie dokumentiert. Die Wiederholung der Knochenmarksbiopsie brachte keine neuen Erkenntnisse. Mit vier Hauptkriterien (Fieber >38,5 °C, Hepatosplenomegalie, Zytopenie, Hypofibrinogenämie von 0,48 g/l) und einem Zusatzkriterium (Ferritin 5100 µg/l) konnte eine hämophagozytische Lymphohistiozytose diagnostiziert werden, obwohl die Knochenmarksbiopsie nur reaktive Veränderungen

zeigte. Die serologischen Untersuchungen wurden wiederholt und ausgedehnt, was schliesslich eine starke Erhöhung des IF-Titers für Leishmania donovani auf 20 480 zeigte (Norm <20). Leishmania donovani konnte in der Folge kulturell und mittels PCR im Knochenmark nachgewiesen werden.

Die Behandlung mit liposomalem Amphotericin B am Tag 1–5, 14 und 21 führte zügig zur klinischen und langsam auch laborchemischen Besserung.

Fall 2

Notfallmässige Vorstellung eines 40-jährigen Patienten aufgrund von Schüttelfrost und Fieber bis 40,2 °C seit ca. 2 Wochen. Die Reiseanamnese ergab einen längeren Indienaufenthalt ein Jahr zuvor sowie einen Urlaub auf Sardinien 7 Monate zuvor. Die persönliche Anamnese wie auch die Familienanamnese waren bezüglich Immunsuppression, Infektionskrankheiten und Tumorerkrankungen unauffällig.

In der körperlichen Untersuchung imponierte eine Hepatosplenomegalie.

Im Labor fiel eine mässige Panzytopenie sowie eine deutliche Erhöhung der Transaminasen, Cholestaseparameter und LDH auf. Der Ferritinspiegel lag mit 12 000 µg/l deutlich über dem Normbereich. Sonographisch wurde die ausgeprägte Hepatosplenomegalie (Abb. 1 ) bestätigt.

Differentialdiagnostisch stand initial aufgrund der Reiseanamnese eine tropische Infektionskrankheit im Vordergrund, weshalb eine ausgedehnte infektiologische, aber auch rheumatologische Abklärung durchgeführt wurde. Die Blutausstriche zur Malariauche waren negativ. Die Hepatitisserologie, ein HIV-Test sowie CMV-, Brucellen- und C.-burnetii-Serologien waren wie auch Autoimmun-AK, ANA und ANCA negativ. Einzig die Serologie für Epstein-Barr-Virus (positives VCA-IgM und -IgG und negatives EBNA-IgG, negatives Early antigen) war mit einer akuten EBV-Infektion vereinbar.

Der Patient wurde auf seinen dringenden Wunsch entlassen.

Knapp zwei Wochen später kam es aufgrund von weiterhin bestehenden Fieberschüben zur notfallmässigen Rehospitalisation. Neu bestanden ein Ikterus, rezidivierendes Nasenbluten, starkes Schwitzen, Appetitlosigkeit, Abdominalbeschwerden und Erbrechen im Rahmen einer zunehmenden Leberinsuffizienz.

Hämatologisch und laborchemisch bestand weiterhin eine Panzytopenie, eine Zunahme der Transaminasen- und Cholestaseparameter (Tab. 1), neu eine Lebersynthe-

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1. Laborwerte der beiden Fälle mit viszeraler Leishmaniose jeweils vor und nach entsprechender Therapie.

	Fall 1		Fall 2	
	Vor Therapie	Nach Therapie	Vor Therapie	Nach Therapie
Hb (g/l)	34	97	111	114
Leukozyten (K/ μ l)	0,6	2,5	2,5	2,5
Thrombozyten (K/ μ l)	6	167	53	198
LDH (U/l)	2324	420	5813	326
Ferritin (μ g/l)	19470	141	160448	753
ASAT (U/l)	177	76	5478	53
ALAT (U/l)	117	53	2837	113
Alk. Phosphatase (U/l)	173	283	547	274
γ GT (U/l)	54	181	325	508

Unter einer hochdosierten Steroidtherapie und Etoposid sowie AmBisome® (liposomales Amphotericin B) kam es rasch zur klinischen Besserung und zum laborchemischen Rückgang des Ferritinwertes. Im weiteren Verlauf kam es zur vollständigen Genesung des Patienten.

Diskussion

Die zwei Fälle beschreiben eine viszerale Leishmaniose mit einer sekundären hämophagozytischen Lymphohistiozytose bei immunkompetenten erwachsenen Männern. Typisch ist, dass die Diagnose verzögert gestellt wurde.

Die hämophagozytische Lymphohistiozytose ist charakterisiert durch 5 Hauptkriterien:

1. Fieber ($>38,5$ °C, mehr als 7 Tage)
2. Hepatosplenomegalie
3. Zytopenien
4. Hypertriglyceridämie oder Hypofibrinogenämie
5. histologischer Nachweis der Hämophagozytose in Knochenmark, Milz und Lymphknoten

Ein Hauptkriterium kann entweder durch tiefe/fehlende «natural killer cells» oder einen Ferritinwert >500 μ g/l und sIL-2-Rezeptor >2400 U/ml ersetzt werden [1]. Passend war das klinische Bild mit rezidivierenden Fieberschüben und einer Hepatosplenomegalie. Beim ersten Fall bestand zusätzlich eine Lymphadenopathie. Labormäßig imponierte in beiden Fällen eine ausgeprägte Panzytopenie sowie eine Hyperferritinämie, eine Erhöhung der Transaminasen und Cholesteparameter sowie der LDH. In beiden Fällen wurde eine hämophagozytische Lymphohistiozytose diagnostiziert. Beim zweiten Fall trat sogar ein Lebersversagen auf, was bei einem erwachsenen immunkompetenten Patienten in der Literatur unseres Wissens noch nicht beschrieben wurde. Es gibt diesbezüglich Einzelfallbeschreibungen bei Kindern aus Indien.

Als Auslöser für die hämophagozytische Lymphohistiozytose kommen beim zweiten Fall gemäss Literatur sowohl die akute EBV-Infektionen als auch die viszerale Leishmaniose in Frage. Eine Koinfektion wurde nur bei Kindern beschrieben [2]. Diskutiert wird eine Abnahme der leishmaniziden Aktivität der EBV-infizierten Makrophagen durch eine verstärkte TH2-Immunantwort bei EBV-Akkumulation von viralem IL-10/BCRF1 (EBV-Gen gilt als virales Homolog zum humanen IL10) [3], jedoch zeigten 50% der Kinder mit viszeraler Leishmaniose keinen BCRF1-Nachweis. Somit müssen noch andere unbekannte Faktoren einen TH2>TH1-Status triggern, um bei einem immunkompetenten Patienten eine viszerale Leishmaniose auszulösen. Beim ersten Fall bestand keine Koinfektion mit EBV. Beim zweiten Fall kann man serologisch zwar von einer EBV-Primoinfektion ausgehen, eine Reaktivierung einer chronischen Infektion unter einer Immunschwäche bei viszeraler Leishmaniose ist jedoch plausibler, da der Patient zwei Wochen nach Ausbruch der Symptome bereits sehr hohe VCA-IgG-Titer aufwies.

Leishmanien sind obligat intrazelluläre Parasiten, welche sich in Makrophagen vermehren und so der angeborenen und zellulären Immunantwort entgehen. Die Infektion



Abbildung 1
Computertomographie des Abdomens mit Hepatosplenomegalie.

störung mit erhöhter INR, erniedrigtem Albumin- und Faktor-V-Spiegel sowie neu deutlich erhöhte Entzündungsparameter. Das Ferritin war auf 16 000 μ g/l (im Verlauf max. 16 000 μ g/l) angestiegen. Serologisch (positive L1- [IFAT] und L2-[ELISA]-Antikörper) und mittels positiver DNA (PCR *Leishmania* sp.) im Serum konnte eine Leishmanien-Infektion diagnostiziert werden.

Aufgrund des subakuten Lebersversagens mit beginnender Enzephalopathie wurde der Patient in ein Transplantationszentrum verlegt.

Zusätzlich gelang der Nachweis von Leishmanien mittels Kultur und DNA-Nachweis (*L. infantum*) aus einer Leberbiopsie. Die virologische Untersuchung war bis auf eine akute EBV-Infektion mit 8222 Genkopien/ml unauffällig.

Histologisch war im Knochenmark eine Hämophagozytose (Abb. 2 und 3 ) ersichtlich. Hinweise für ein Lymphom lagen nicht vor. Ebenso wurden keine Leishmanien nachgewiesen.

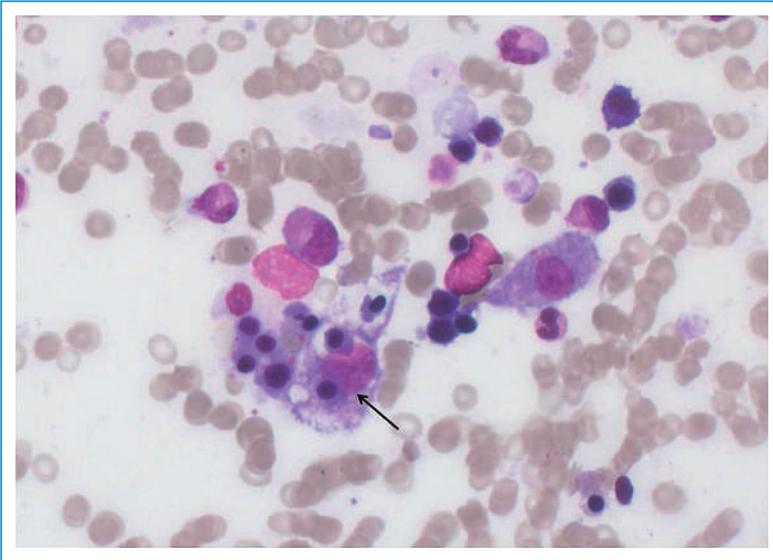


Abbildung 2
KM-Ausstrich, Giemsa: Histiozyt (Pfeil) mit verschiedenen phagozytierten Blutzellen (Erythrozyten, Granulozyten, Normoblasten).

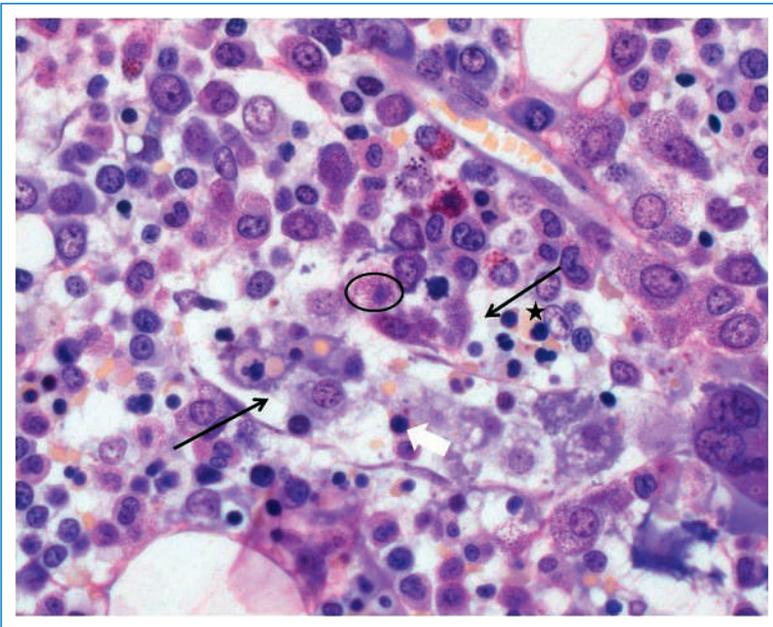


Abbildung 3
KM-Biosat, Giemsa: Histiozyt (Pfeil) mit verschiedenen phagozytierten Blutzellen (Erythrozyten (Stern), Granulozyten (Ellipse), Normoblasten (weisser Pfeil)).

erfolgt über die Sandmücken der Gattungen *Phlebotomus* oder *Lutzomyia*, die mit Leishmanien infiziert sind. Je nach Spezies und Klinik unterscheidet man verschiedene Krankheitsbilder: eine kutane, mukokutane und viszerale Leishmaniose. Wichtigste Manifestation der Leishmaniose ist die in Südasien vorkommende Kala-Azar (Hindi für «schwarze Krankheit»), was sich auf die Dunkelfärbung der Haut bezieht. Die Inkubationszeit ist mit einer Woche und mehreren Monaten bis hin zu einigen Jahren sehr variabel.

Der erste Patient muss sich in der Toskana mit der Krankheit infiziert haben, während es unklar bleibt, wo der zweite Patient die Leishmanien-Infektion akquiriert

hat. Es kommen sowohl Indien wie auch Sardinien in Frage. Eine Leishmaniose kann nicht nur weltweit in allen tropischen und subtropischen Klimazonen, sondern auch in Mittelmeerländern wie Italien, Spanien, Portugal, Frankreich, Ex-Jugoslawien und der Türkei erworben werden. Es wird vermutet, dass sogar Infektionen in Süddeutschland aufgetreten sind [4].

In Indien kommt die Krankheit am häufigsten vor, sie gilt laut WHO als «global burden disease» [5]. Die viszerale Leishmaniose befällt typischerweise das retikulo-endotheliale System der Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark und äussert sich als systemische, chronisch progrediente Erkrankung mit intermittierenden Fieberepisoden und zunehmender Schwäche und Symptomen der Panzytopenie und Hepatosplenomegalie.

Bei nicht ausreichender zellulärer Immunantwort hängt es von der übertragenen Leishmanien-Spezies ab, ob die Infektion lokal begrenzt bleibt (kutane Form) oder eine Disseminierung in die Organe folgt (viszerale Form).

In keinem der von uns beschriebenen Fälle gelang der Leishmanien-Nachweis in der Leber- und in der Knochenmarksbiospie, weder licht- noch elektronenmikroskopisch [6]. Die Diagnose konnte erst serologisch bzw. mittels PCR und Kultur der Leberbiopsie gestellt werden. Bei Immunsupprimierten bleibt ein Antikörperrnachweis in etwa 40% der Fälle negativ, so dass ein Fehlen von AK eine Infektion nicht ausschliesst. Es sind auch Kreuzreaktionen mit Trypanosomen und Mykobakterien möglich [7].

Zur Verfügung stehen zwei serologische Tests: DAT-FD (Direkt-Agglutinationstest unter Verwendung von gefriergetrockneten Antigenen) und Anti-K39-Test (Schnelltest auf immunchromatographischer Basis, ICT), wobei die Spezifität regional unterschiedlich ist [7, 8].

Eine viszerale Leishmaniose tritt häufiger auf bei Individuen mit Abwehrschwäche, bei Kindern sowie älteren Personen mit Komorbiditäten [5, 8]. Ein akuter Verlauf wird gehäuft bei immunsupprimierten, insbesondere HIV-Patienten, gesehen [9]. Jedoch werden immer häufiger auch Infektionen bei immunkompetenten Patienten in Europa beschrieben [10].

Die Differentialdiagnose der Leishmaniose ist breit und von der geographischen Lage beeinflusst (Typhus, akute Chagas-Infektion, Malaria, Tuberkulose, Histoplasmose, Brucellose, Amöbenabszess in der Leber, Lymphome) [11].

Unsere zwei Fälle zeigen, dass bei einem febrilen Zustand mit einer Panzytopenie, Hepatosplenomegalie und einer Hyperferritinämie eine viszerale Leishmaniose serologisch und mittels PCR im Serum, Knochenmark oder Leber gesucht werden muss, auch wenn man wie in unserem zweiten Fall serologisch Hinweise für eine EBV-Infektion hat. Andererseits muss bei der Diagnose einer viszeralen Leishmaniose auch an die Komplikation einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose gedacht werden.

Eine viszerale Leishmaniose als Ätiologie eines Leberversagens wird in der Literatur nicht erwähnt, was dringend nachgeholt werden sollte, da die Leishmaniose zumindest in Süd- und Mitteleuropa im Vormarsch ist und die Therapie mit liposomalem Amphotericin B relativ untoxisch und wirkungsvoll ist [9].

Konklusion

Bei der Trias Panzytopenie, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie mit intermittierendem Fieber muss differentialdiagnostisch an eine viszerale Leishmaniose gedacht werden. Bei schweren Fällen muss zusätzlich eine hämophagozytische Lymphohistiozytose gesucht und eventuell spezifisch therapiert werden. Auch bei fehlendem Erregernachweis in Leber, Lymphknoten und Knochenmark muss die Leishmaniose serologisch gesucht werden.

Danksagung

Wir danken Prof. med. Thomas Stallmach, Pathologisches Institut Kantonsspital Chur, für die histologische Abbildung mit Befundung.

Korrespondenz:

Dr. med. Raphael Jeker
Leitender Arzt
Kantonsspital Graubünden
Loëstrasse 170
CH-7000 Chur
[raphael.jeker\[at\]ksgr.ch](mailto:raphael.jeker[at]ksgr.ch)

Literatur

- 1 Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol.* 1991 Feb;18(1): 29–33.
- 2 Tavil B, Sipahi T, Kara A. Visceral leishmaniasis accompanied by subacute Epstein-Barr virus infection in a Turkish adolescent girl. *Ann Trop Paediatr.* 2004 Jun;24 (2):191–2.
- 3 Steven M. Opal, Janice C. Wherry, Paul Grint. Interleukin-10: Potential benefits and possible risks in clinical infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases* 1998;27:1497–507.
- 4 Bogdan C, et al. Visceral Leishmaniasis in a german child. *Clin Infect Dis.* 2001;32:302–306.
- 5 Harms-Zwingenberger G, Bienzle U. Leishmaniasis in Germany. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(45):A3108–13.
- 6 Marom D, Offer I, Tamary H et al. Hemophagocytic Lymphohistocytosis associated with visceral leishmaniasis. *Pediatric Hematol Oncol.* 2001;18(1):65–70.
- 7 Löscher T, Burchard G-D. *Tropenmedizin in Klinik und Praxis, mit Reise- und Migrationsmedizin.* 4 Aufl. 2010. S. 600–15.
- 8 Chappuis F, Sundar S, Hailu A, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature reviews.* 2007; 5:873–82.
- 9 Roberts L, Handmann E, Foote SJ. Leishmaniasis, Science, Medicine, and the Future. *BMJ* 2000;321:801–4.
- 10 Burbach G, May J, Harms G, et al. Leishmaniosen, Grundlagen, Klinik, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wschr.* 1999;124:88–93.
- 11 Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis. In: Guerrant, RL, Walker, DH, Weller, PF (eds.). *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice.* Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone Elsevier, 2006. p.1095–113.