

Ein ungewöhnliches Souvenir aus Peru

Bohrende Gefahr im rohen Fisch!

Nadine Hollenstein^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Mathis Trepp^a; Dr. med. Robert van der Ploeg^b;
Dr. med. Andreas Neumayr^{c,d}

^a Praxis für Allgemeinmedizin, Tropen- und Reisemedizin, Chur; ^b Praxis für Tropen- u. Reisemedizin, Wetzikon; ^c Medizinische Dienste, Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut, Basel; ^d Universität Basel, Basel

Hintergrund

Wir berichten über eine Patientin, die nach der Rückkehr aus Peru über ein Jahr an rezidivierenden Episoden einer wandernden Rötung und Schwellung im Bereich des rechten Oberschenkels litt. Es zeigte sich das Vorliegen einer seltenen Gewebsparasitose als Ursache.

Fallbeschreibung

Anamnese

Eine 43-jährige in der Schweiz lebende Peruanerin konsultierte ihren Hausarzt einen Monat nach der Rückkehr von einer Reise in Peru wegen einer handtellergrossen Rötung und Weichteilschwellung im Bereich des rechten Oberschenkels. Eine ähnliche Rötung und Schwellung war, begleitet von lokalen Schmerzen, in ähnlicher Lokalisation bereits während des Aufenthaltes in Peru aufgetreten. Die bei Erstmanifestation in Peru veranlasste Arztkonsultation hatte keine Diagnose erbracht und der Befund war symptomatisch mit Analgetika behandelt worden. Im Zuge der Konsultation zeigte sich neben der Effloreszenz am Oberschenkel auch das Vorliegen einer Angina tonsillaris und es er-



Nadine Hollenstein



Abbildung 1: Wandernde Rötung und Weichteilschwellung im Bereich des rechten Oberschenkels.

folgte die Einleitung einer Amoxicillin/Clavulansäure-Therapie (2 × 875/125 mg/Tag) über 10 Tage, unter der sowohl die Angina als auch die Effloreszenz am Oberschenkel abheilte. Einen Monat später kam es zu einem Wiederauftreten der Effloreszenz am Oberschenkel und im Zuge eines dermatologischen Konsiliums erfolgte eine Biopsieentnahme. Eine Ursache der Effloreszenz könnte aus dem histologischen Befund allerdings nicht abgeleitet werden. In der Folge zeigte die Effloreszenz ein über acht Monate monatlich wiederkehrendes selbstlimitierendes Auftreten bei lokal wandernder Lokalisation im Bereich des rechten Oberschenkels. Bei Ferienabwesenheit des Hausarztes wurde durch den Stellvertreter die Verdachtsdiagnose einer Borreliose gestellt und eine Therapie mit Doxycyclin (2 × 100 mg/Tag) über 20 Tage eingeleitet, unter der sich abermals eine vorübergehende Regredienz der Effloreszenz zeigte. Im Verlauf kam es allerdings zu weiteren monatlich wiederkehrenden Episoden des lokal wandernden Weichteilbefundes im Bereich des rechten Oberschenkels. Aufgrund des Erstauftretens der Effloreszenz im Rahmen des vorangegangenen Peru-Aufenthaltes stellte sich die Patientin schliesslich zu einer tropenmedizinischen Abklärung des Befundes vor. Anamnestisch schilderte die Patientin bis auf eine bekannte Rhinitis allergica keinerlei relevanten Vorerkrankungen und verneinte die Einnahme von Medikamenten. Eine über den Lokalbefund hinausgehende Beschwerdesymptomatik bestand im Rahmen des jeweils selbstlimitierenden Auftretens der Effloreszenz nicht.

Status

Der körperliche Untersuchungsbefund der Patientin zeigte sich im Zuge der wiederholten Konsultationen bis auf die sich lokal wandernd manifestierende, ca. handflächengrosse gerötete Weichteilschwellung im Bereich des rechten Oberschenkels jeweils unauffällig (Abb. 1).

Befunde

Unter den vorliegenden Laboranalysen imponierte eine diskrete Erhöhung des CRP (8 mg/l [Normbereich <5]), eine grenzwertige Erhöhung der Leukozyten ($10,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ [Normbereich 4–10]), eine diskrete Eosino-

Tabelle 1: Humanpathogene *Gnathostoma*-Arten (adaptiert nach [2]).

<i>Gnathostoma</i> spp.	Geographische Verbreitung	Natürlicher Endwirt
<i>G. spinigerum</i> *	China, Indien, Japan, Südostasien	Katzen und Hunde
<i>G. binucleatum</i> *	Mexiko, Ekuador, Peru	Katzen und Hunde
<i>G. doloresi</i>	Japan, Südostasien	Schweine
<i>G. hispidum</i>	Mexiko, China, Japan, Korea, Südostasien, Australien	Schweine
<i>G. malaysiae</i>	Japan, Südostasien	Ratten
<i>G. nipponicum</i>	Korea, Japan	Wiesel

* Die meisten Infektionen des Menschen werden durch *G. spinigerum* in Asien und *G. binucleatum* in Lateinamerika verursacht.

philie ($0,62 \times 10^3/\mu\text{l}$ [Normbereich <6%]) und eine Erhöhung des IgE-gesamt (333,0 kU/l [Normbereich <26]). Die übrigen Blutbildparameter sowie die ebenfalls bestimmten Leberfunktionswerte waren normwertig. Der histologische Befund des im Rahmen des dermatologischen Konsiliums veranlassten Hautbiopsie erbrachte histologisch eine leichtgradige epidermale Hyperplasie mit Hyperorthokeratose und superfizieller perivaskulärer und interstitieller gemischtzelliger Dermatitis mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten. Eine aufgrund der von der Patientin geschilderten Rhinitis allergica veranlasste allergologische Testung zeigte den Nachweis einer Sensibilisierung auf diverse Gräser, Bäume, Tierhaare sowie Hausstaub. Die im Hinblick auf die Differentialdiagnose einer Dermatomyositis bestimmten Autoantikörper, ANA und anti-Jo-1, waren negativ.

Im Zuge der tropenmedizinischen Abklärung erfolgte aufgrund der Klinik und der im Blut und Histologie imponierenden Eosinophilie ein serologisches Screening auf gewebsinvasive Helminthen (*Echinococcus* spp., *Fasciola*, *Filaria* spp., *Schistosoma* spp., *Strongyloides*, *Toxocara* und *Trichinella*), das sich negativ zeigte. Da die Patientin im Rahmen der erweiterten Expositionsanamnese allerdings angab, während des Aufenthalts in Peru «Ceviche», ein aus Peru stammendes und in weiten Teilen Lateinamerikas verbreitetes rohes Fischgericht, konsumiert zu haben, wurde das serologische Screening unter dem Verdacht auf das Vorliegen einer Gnathostomiasis entsprechend erweitert und das positive Resultat der *Gnathostoma*-Serologie erhärtete schliesslich die Verdachtsdiagnose.

Gnathostomiasis

Die Gnathostomiasis ist eine zoonotische Parasiteninfektion, die hauptsächlich in Asien (v.a. Südostasien und Japan) und einigen Regionen Lateinamerikas (Mexiko, Ekuador und Peru) verbreitet ist, in denen rohe Fischgerichte (z.B. Sushi, Ceviche) Teil der traditionellen Küche sind [1]. Von den 13 bekannten *Gnathostoma*-Arten, die zu den Fadenwürmern (Nematoden) gehören, sind 6 als humanpathogen bekannt (Tab. 1) [2]. Der Lebenszyklus des Parasiten ist komplex (Abb. 2): Die adulten Würmer leben in tumorartigen Höhlungen der Magenwand von Katzen, Hunden und anderen Karnivoren (Endwirte). Gelangen die mit dem Stuhl ausgeschiedenen Eier in Oberflächengewässer (z.B. Reisfelder, Bewässerungskanäle), schlüpfen die Larven, die dann vom ersten Zwischenwirt (einem Ruderfusskrebs/Wasserfloh) aufgenommen werden, in dem sich das zweite Larvenstadium entwickelt. Wird dieser erste Zwischenwirt durch einen geeigneten zweiten Zwischenwirt (z.B. Fisch, Aal, Amphib) verspeist, entwickelt sich das dritte Larvenstadium, welches ins Muskelgewebe des Zwischenwirtes migriert und sich dort als zystische, infektiöse Larve einnistet. Der Lebenszyklus des Parasiten schliesst sich, wenn der natürliche Endwirt diesen zweiten Zwischenwirt verzehrt und sich

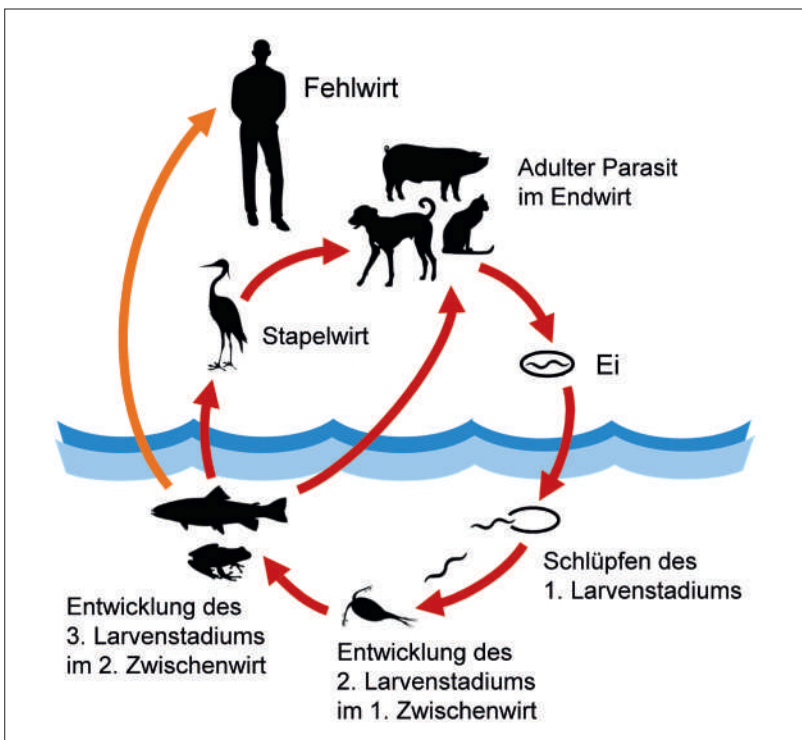


Abbildung 2: Lebenszyklus von *Gnathostoma* spp.

die aus den Muskelzysten freigesetzte Larve in dessen Gastrointestinaltrakt zum adulten Wurm entwickelt. Der Mensch wird als «Fehlwirt» durch den Verzehr von rohem oder ungenügend gekochtem Fisch infiziert, in dessen Körper aber ist eine Weiterentwicklung der Larven zum adulten Wurm nicht möglich. In den allermeisten Fällen sind menschliche Infektionen durch einzelne Larven verursacht. Die häufigste klinische Manifestation ist ein «kutanes Larva-migrans-Syndrom», das durch das intermittierend-rezidivierende Auftreten von wandernden kutanen und subkutanen Rötungen und Schwellungen sowie, bei sehr oberflächlicher Larvenwanderung, durch erythematös-serpigigiös gewundene Gänge imponiert. Begleitend können Juckreiz und lokale Schmerzen bestehen. Die Larven können mit einer Geschwindigkeit von bis zu einem Zentimeter pro Stunde und, wenn keine medikamentöse Therapie erfolgt, über mehrere Jahren durch den Körper wandern, bis sie schliesslich absterben. Bei tiefer Gewebswanderung durch Muskulatur und innere Organe kann auch ein «viszerales Larva-migrans-Syndrom» auftreten. In sehr seltenen (und bislang ausschliesslich in Südostasien beobachteten) Fällen kann die Einwanderung

von Larven ins Gehirn und Rückenmark schwere neurologische Schäden verursachen und gegebenenfalls sogar tödlich sein.

Diagnostik

Wegweisend für die Diagnose ist meist die Trias aus Anamnese (Verzehr von rohem Fisch in bekannten Endemiegebieten), der Klinik und dem Vorliegen einer Eosinophilie. Insbesondere das Bestehen einer Eosinophilie ist im Hinblick auf eine zugrundeliegende Gewebeparasitose differentialdiagnostisch hilfreich, allerdings ist diese nicht in allen Fällen vorhanden. Da die Diagnosebestätigung durch den Parasitennachweis mittels Biopsie nur in Ausnahmefällen möglich ist (bei sehr oberflächlicher Parasitenwanderung), ist der serologische Nachweis von *Gnathostoma*-spezifischen Antikörpern im Westernblot das Diagnostikverfahren der Wahl. Bedingt durch das Fehlen kommerzieller Test-Assays ist die serologische Diagnostik derzeit auf wenige Referenzzentren (namentlich das «Hospital for Tropical Diseases» der Mahidol-Universität in Bangkok und das Schweizerische Tropen- und Public-Health-Institut in Basel) beschränkt [1].

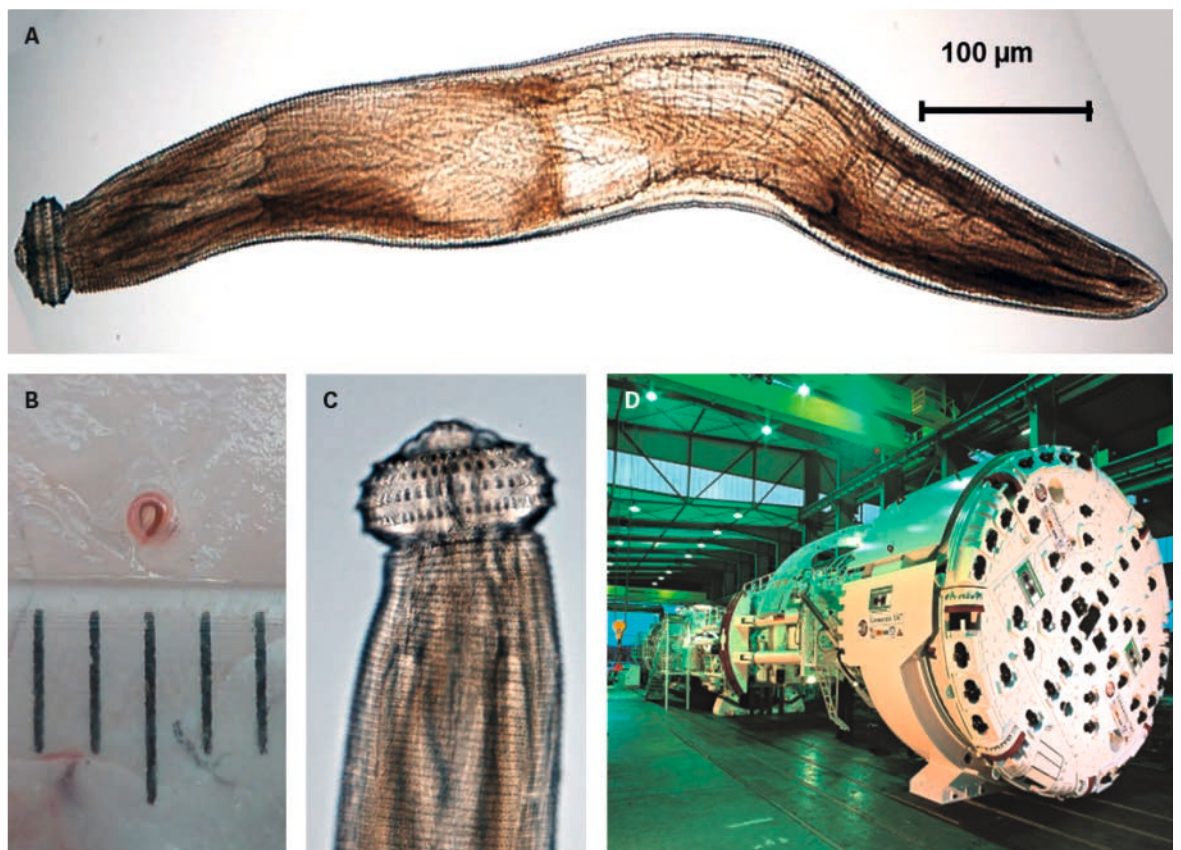


Abbildung 3: Infektiöse *Gnathostoma-binucleatum*-Larve (A); enzystierte Larve im Muskelfleisch eines Süßwasserfisches (B); charakteristische Kopfreion der gewebsinvasiven Larve (C); «design by nature» – Gotthard-Basistunnel-Bohrmaschine* (D).
* Bildquelle: © www.herrenknecht.com

Therapie und Verlauf

Nach der Diagnosestellung erhielt die Patientin während zwei Tagen eine perorale Ivermectin-Therapie (Stromectol®) mit 0,2 mg / kg Körpergewicht / Tag. In den folgenden vier Monaten zeigte sich allerdings ein dreimaliges Wiederauftreten der Hauteffloreszenz, sodass ein zweiter Therapieversuch mit Albendazol (Zentel®, 2 × 400 mg/Tag p.o. für 21 Tage) unternommen wurde. Nach dreimonatigem beschwerdefreiem Intervall zeigte sich abermals das Auftreten der Effloreszenz und es wurde ein dritter Therapieversuch mit Verabreichung einer Ivermectin-Albendazol-Kombinationstherapie (in jeweils identischer Dosierung) unternommen, nach dem kein weiteres Wiederauftreten der Läsion beobachtet wurde. Tabelle 2 gibt die Chronologie des Diagnostik- und Therapieverlaufs zusammenfassend wieder.

Diskussion

Obwohl das klinische Bild des hier beschriebenen Falls relativ typisch ist, verzögerte sich die Diagnosestellung über ein Jahr, da tropische Gewebsparasitosen aufgrund ihrer Seltenheit im hausärztlichen Bereich verständlicherweise eine exotische Differentialdiagnose darstellen. Ferner war die nur leichtgradig ausgeprägte Eosinophilie und IgE-Erhöhung in dem vorliegenden Fall vor dem Hintergrund der bekannter Rhinitis allergica, mit Polysensibilisierung auf verschiedene Allergene, auch wenig richtungsweisend für eine Gewebsparasitose und das Histologieergebnis war folglich als allergisch bedingte Urtikaria interpretiert worden. Wegweisend war letztendlich das tropenmedizinische Konsilium mit gezielter Evaluation der Expositions- bzw. Nahrungsmittelanamnese. Hierbei ist anzumerken, dass die Gnathostomiasis in Südamerika, und ins-

besondere in Peru, im Gegensatz zu Asien, relativ selten ist. Bislang wurden in Peru nur eine Serie von 20 lokal diagnostizierte Fälle publiziert [3] und es existiert nur ein einzelner publizierter Fallbericht einer in Peru erworbenen Gnathostomiasis bei einem Reisenden [4]. Die Sensitivität und Spezifität des etablierten *G. spinigerum*-Antigen-basierten Westernblot wird mit 99% angegeben. Zur Serologie ist allerdings anzumerken, dass der derzeit etablierte Westernblot für die Diagnostik der in Südostasien erworbenen *G. spinigerum*-Infektion entwickelt und validiert wurde, die zahlenmässig den Grossteil aller humanen Infektionen darstellt. Seren von in Lateinamerika mit *G. binucleatum* infizierten Patienten werden in diesem *G. spinigerum*-Antigen-basierten Westernblot allerdings regelmässig falsch negative getestet [5]. In den letzten Jahren wurde daher am nationalen Referenzzentrum für importierte Parasitosen am Schweizerischen Tropen- und Public-Health-Institut parallel zum etablierten *G. spinigerum*-Antigen-basierenden Westernblot ein *G. binucleatum*-Antigen-basierender Westernblot entwickelt. Hierbei zeigte sich, dass Seren von mit *G. spinigerum*- und mit *G. binucleatum*-infizierten Patienten in den beiden speziesspezifischen Westernblots eine inkomplette Kreuzreaktivität aufweisen. Aus diesem Grund sollte bei der Anforderung der Serologie dem Labor auch immer der geographische Hintergrund der Infektion mitgeteilt werden.

Die etablierten medikamentösen Therapieoptionen der Gnathostomiasis sind Albendazol (Zentel®), 400 mg 2 × täglich über 21 Tage, und Ivermectin (Stromectol®), 0,2 mg / kg Körpergewicht / Tag als Einzeldosis über 2 Tage. Letzteres wird in der Schweiz für humane Therapien nicht vertrieben, kann aber über das Schweizerische Tropen- und Public-Health-Institut in Basel bezogen werden. Wie auch in dem hier beschriebenen Fall sind Rückfälle (beschrieben in bis zu 62% der Fälle)

Tabelle 2: Chronologie des klinischen Verlaufs sowie der Diagnostik und Therapie.

Januar 2014	Erstmaliges Auftreten der Effloreszenz während des Aufenthaltes in Peru, symptomatische analgetische Therapie
Februar 2014	Wiederauftreten der Effloreszenz → DD Erysipel: Amoxicillin-Therapie
März 2014	Nach Wiederauftreten der Effloreszenz dermatologisches Konsilium; Hautbiopsie: histopathologisch unklare Ätiologie
April – Nov. 2014	Rezidivierendes Auftreten der Effloreszenz in ca. monatlichem Abstand
Dezember 2014	DD Erythema migrans: Doxycyclin-Therapie
Januar 2015	Weiterführende Abklärung bei Wiederauftreten der Effloreszenz → DD allergische Genese: Allergie-Screening (Nachweis einer Sensibilisierung auf verschiedene Gräser und Bäume sowie Tierhaare und Hausstaub); → DD Dermatomyositis, Autoantikörper-Screening (ANA und anti-Jo-1 negativ)
Februar 2015	Tropenmedizinische Abklärung bei Wiederauftreten der Effloreszenz → DD Gewebsparasitose, <i>Gnathostoma</i> -Serologie positiv: Ivermectin-Therapie
März – Juni 2015	Nach dreimaligem Wiederauftreten der Effloreszenz: Albendazol-Therapie
September 2015	Nach Wiederauftreten der Effloreszenz: Ivermectin-Albendazol-Kombinationstherapie
Seit Sept. 2015	Kein weiteres Wiederauftreten der Effloreszenz

Korrespondenz:

Dr. med. Andreas Neumayr
Schweizerisches Tropen-
und Public Health Institut
Socinstrasse 57
CH-4051 Basel
andreas.neumayr[at]
unibas.ch

nicht selten und gelegentlich wird auch von Patienten berichtet, bei denen selbst durch wiederholte Therapiezyklen keine Abtötung des Parasiten erreicht wird. Aufgrund der guten Verträglichkeit der beiden zur Verfügung stehenden Medikamente und der hohen Rate an Therapieversagern nach einer Monotherapie, wird daher von einigen Experten eine kombinierte oder sequentielle Therapie mit beiden Medikamenten emp-

fohlen. Dieser Ansatz zeigte sich auch in dem hier beschriebenen Fall schliesslich erfolgreich.

Informed consent

Die Publikation erfolgt im Einverständnis der Patientin.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Herman JS, Chiodini PL. Gnathostomiasis, another emerging imported disease. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(3):484–92.
- 2 Diaz JH. Gnathostomiasis: an emerging infection of raw fish consumers in gnathostoma nematode-endemic and nonendemic countries. *J Travel Med.* 2015;22(5):318–24.
- 3 Alvarez P, Morales A, Bravo F. Gnathostomiasis, experiencia en una practica privada en Lima-Peru. *Folia dermatol Peru.* 2011;22(2):67–74.
- 4 Chappuis F, Farinelli T, Loutan L. Ivermectin treatment of a traveler who returned from Peru with cutaneous gnathostomiasis. *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):17–9.
- 5 Neumayr A, Ollague J, Bravo F, Gotuzzo E, Jimenez P, Norton S, et al. Cross-reactivity pattern of Asian and American human gnathostomiasis in western blot assays using crude antigens prepared from *Gnathostoma spinigerum* and *G. binucleatum* third-stage larvae. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(2):413–6.

Das Wichtigste für die Praxis

Da die Differentialdiagnose und Abklärungsstrategie einer sich durch wandernde Haut- und Weichteilbefunde manifestierenden Gewebsparasitose je nach Geographie und Expositionsanamnese durchaus breit sein können (z.B. *Ancylostoma* spp., Loiasis, Strongyloidiasis, Sparganosis, Paragonimiasis, Fascioliasis usw.), ist das Hinzuziehen eines Tropen- und Reisemediziners zur differentialdiagnostischen Evaluation sowie zu Diagnostik- und Therapieüberlegungen empfehlenswert.