

[Parasitäre Infektionen](#)

Panzytopenie und akutes Nierenversagen

Dr. med. Michael Greiner^{a*}; Gina Treichler^{b*}, dipl. Ärztin; Corinne Morel^a, dipl. Ärztin;
Dr. med. Dominik Camenzind^a; PD Dr. med. Andreas Neumayr^{c,d}; Prof. Dr. med. Johannes Blum^{c,d};
Prof. Dr. med. Jürg Hans Beer^a

^a Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden; ^b Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich;

^c Schweizerisches Tropen- und Public-Health-Institut, Basel; ^d Universität Basel, Basel

* Geteilte Erstautorschaft

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 470 in dieser Ausgabe.

Hintergrund

Leishmania spp. sind einzellige, intrazelluläre Parasiten, die über die weibliche Sandmücke übertragen werden. Beim Menschen wird zwischen einer kutanen, einer mukokutanen und einer viszeralen Form unterschieden [1].

Die viszerale Leishmaniose wird primär durch *Leishmania* (*L.*) *donovani* (Indien und Ostafrika) und *L. infantum/chagasi* (Mittelmeerregion, Südamerika) verursacht. Gelegentlich können allerdings auch Leishmanien-Spezies, die sich klassischerweise kutan manifestieren, «viszeralisieren» (beispielsweise *L. amazonensis*, *L. tropica*). Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich drei bis acht Monate, kann aber auch Jahre dauern [2, 3]. Die klinische Präsentation der Infektion kann von asymptomatischen Verläufen bis hin zum Vollbild eines Kala-Azars reichen. Letzteres ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiss), Hepatosplenomegalie, Panzytopenie und Hypergammaglobulinämie. Der Schweregrad der Symptomatik hängt nebst der auslösenden Leishmanien-Spezies hauptsächlich mit der T-Zell-Immunität zusammen. Die Mehrzahl der infizierten Individuen kann die Infektion selbstständig kontrollieren und erkrankt nie klinisch. So lassen sich beispielsweise bei vielen asymptomatischen Personen in einem entsprechenden Endemiegebiet kleine Mengen Leishmanien-DNA im Blut nachweisen [4,5].

Fallbericht

Anamnese

Ein 62-jähriger Patient stellte sich nach Zuweisung aus der Hausarztpraxis zur weiteren Abklärung einer Panzytopenie und Niereninsuffizienz auf der Notfallstation vor. Ein Gewichtsverlust von 12 kg in drei Monaten, Leistungsminderung, subfebrile Temperaturen

sowie chronischer Durchfall und seit Langem vorbekannte Rückenschmerzen hatten bereits drei Wochen zuvor zur Vorstellung in der hausärztlichen Sprechstunde geführt. Da die körperliche Untersuchung damals bis auf bilaterale Knöchelödeme ohne Auffälligkeiten geblieben war, war eine empirische Therapie mit Torasemid und Ibuprofen eingeleitet worden, was keine klinische Besserung erbracht hatte. Als Vorerkrankung war eine im Jahr 1991 diagnostizierte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bekannt, die seit Jahren mittels Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil und Efavirenz behandelt wurde. Unter dieser Therapie bestand seit über zehn Jahren eine unterdrückte Viruslast und eine stabile Cluster-of-Differentiation-(CD4-)Zellzahl um die 200–220 Zellen/ μ l. Opportunistische Infektionen waren bisher keine aufgetreten. Der Patient unternahm regelmässig Reisen im Mittelmeerraum, unter anderem Pilgerfahrten nach Spanien.

Status

Der Patient präsentierte sich mit normwertigen Vitalparametern und einer afebrilen Körpertemperatur. Bis auf einen Body Mass Index von 16,4 kg/m² (Grösse: 180 cm, Gewicht: 54 kg) und bilaterale Knöchelödeme war der klinische Status unauffällig.

Befunde

In den Laboruntersuchungen wurde eine Panzytopenie mit einem Hämoglobin von 8,9 g/dl nachgewiesen. Die Anämie war hyporegenerativ, die Substrate normal und die Hämolysparameter unauffällig. Die Thrombozyten betragen 100 \times 10³/ μ l, die Leukozyten 2,82 \times 10³/ μ l (Neutrophile 1,3 \times 10³/ μ l, Lymphozyten 0,4 \times 10³/ μ l, CD4: 48 Zellen/ μ l [15%], CD8: 160 Zellen/ μ l [51%], CD4/CD8-Ratio: 0,3). In der mikroskopischen Differenzierung fanden sich keine Hinweise auf atypische Zellen oder myeloische Vorstufen. Das C-reaktive Protein (CRP) war mit 15 mg/l nur leicht erhöht. Das Kreati-

nin lag bei 712 $\mu\text{mol/l}$ und der Harnstoff bei 30,1 mmol/l. Die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) betrug 6 ml/min nach CKD-Epi («Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»). Die HIV-Ribonukleinsäure (RNA) im Serum lag unter der Nachweisgrenze.

In der Urinanalyse konnte eine Proteinurie objektiviert werden (Protein/Kreatinin-Quotient 75,8 mg/mmol, Albumin/Kreatinin-Quotient 8,93 mg/mmol), die überwiegend tubulär und unselektiv glomerulären Ursprungs war. Mikroskopisch konnten «muddy brown casts» und vereinzelte Tubulusepithelzellen identifiziert werden.

Sonographisch liessen sich normal grosse Nieren ohne fokale Läsionen darstellen, eine Nierenarterienstenose oder postrenale Abflussstörung wurden ausgeschlossen. Auffallend zeigte sich aber eine leichte Splenomegalie mit 13,8 cm Durchmesser. Hinweise auf eine bakterielle Infektion ergaben sich weder im klinischen Status noch in den Urin- und Blutkulturen. Aufgrund der HIV-Infektion wurde mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) eine Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV) oder dem Parvovirus B19 ausgeschlossen. Die Serologien für Hepatitis B/C, Lues, Toxoplasmose, *Coxiella* und *Brucella* zeigten sich negativ. Kulturen für Mykobakterien wurden abgenommen, die PCR im Blut war negativ. Das Computertomogramm (CT) von Thorax und Abdomen ergab keine Hinweise auf einen Infektfokus oder eine maligne Erkrankung.

Zur Abklärung der Panzytopenie wurde eine Knochenmarkpunktion durchgeführt. Weder die mikroskopische Differenzierung des Aspirats noch die Biopsie ergaben Hinweise auf Malignität, in der Immunphänotypisierung konnten keine klonalen Zellpopulationen nachgewiesen werden. Vielmehr zeigten sich ein reaktives Bild

und ein klarer Nachweis von gut sichtbaren einzelligen Parasiten, die sich morphologisch als Leishmanien identifizieren liessen (Abb. 1). Die PCR aus dem Aspirat bestätigte diesen Befund und erbrachte die Speziesdifferenzierung von *L. infantum*. Die Konzentration der Parasiten im Blut betrug 3200/ml.

Diagnose

Somit konnte die Diagnose einer durch *L. infantum* ausgelösten viszeralen Leishmaniose gestellt werden, die durch Knochenmarkbefall zu einer im Peripherblut nachweisbaren Panzytopenie geführt hatte.

Die vermutlich akute bis subakute Niereninsuffizienz interpretierten wir als multifaktoriell verursacht. Durch viszerale Leishmaniosen ausgelöstes Nierenversagen ist in der Literatur mehrfach dokumentiert [6]. Pathophysiologisch kann ein Organbefall durch Leishmanien vorliegen, weiter geht man von einem zusätzlichen, unbekanntem Mechanismus aus. Im vorliegenden Fall bestand aufgrund der über mehrere Wochen andauernden, ausgeprägten Diarrhoe und der im Verlauf durchgeführten diuretischen Therapie eine zusätzliche prärenale Komponente. Auch war von einer intrarenalen Komponente im Sinne einer medikamentös-toxischen Schädigung des Nierengewebes durch die Einnahme von Ibuprofen, einem nicht steroidalem Antirheumatikum (NSAR), sowie durch die langjährige Therapie mittels Tenofovirdisoproxil, das für das Auslösen einer Tubulopathie bekannt ist, auszugehen. In der durchgeführten Nierenbiopsie liessen sich keine Leishmanien nachweisen. Es zeigte sich ein Tubuluschaden mit geringer interstitieller Fibrose (10–15%). Das Auftreten der Diarrhoe war ebenfalls durch die Leishmanien-Infektion zu erklären. Bei an HIV Erkrankten sind atypische Verläufe nicht selten, bei denen es auch zu einem Befall des Darms kommen kann.

Therapie und Verlauf

Zur Behandlung der viszeralen Leishmaniose wurde eine intravenöse Therapie mit liposomalem Amphotericin B begonnen. Die initiale Dosis betrug 4 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 bis 5, anschliessend wurde diese Dosis in wöchentlichen Abständen über insgesamt fünf Wochen fortgeführt (insgesamt 40 mg/kg Körpergewicht). Mit Einleitung der Therapie normalisierten sich die Leukozyten- und Thrombozytenwerte. Das Hämoglobin stagnierte um 11 g/l, bei zusätzlich vermuteter renaler Anämie wurde Erythropoetin eingesetzt. Das CRP normalisierte sich und die initial stark positive Leishmanien-PCR im Blut war im Verlauf negativ. Die Milzgrösse war von 13,8 auf 12,8 cm regredient. Hinsichtlich der Niereninsuffizienz zeigte sich nach intravenöser Rehydratation eine Verbesse-

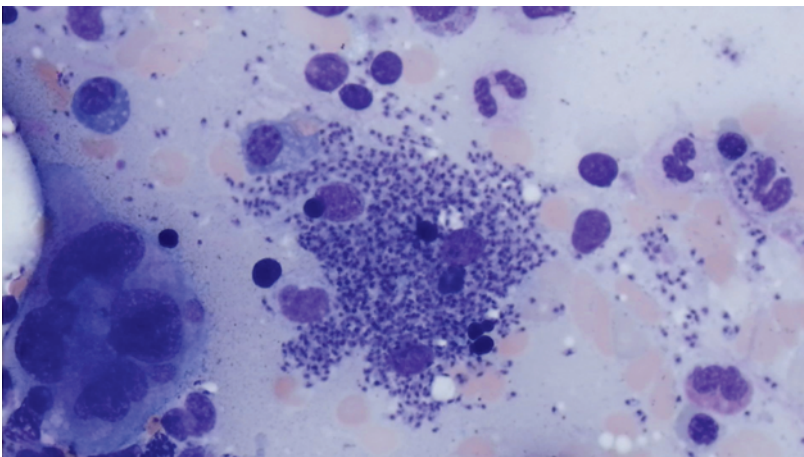


Abbildung 1: Mikroskopie des Knochenmarks (Originalbild), Färbung nach Papanheim, Vergrösserung 500x: Insbesondere mittig finden sich multiple Leishmanien zwischen den Zellen der Hämatopoese. Die Parasiten stellen sich als kleine, ovale Elemente (1–5 μm Länge, 1–2 μm Breite) mit basophilem Nucleus dar.

zung mit im Verlauf stabiler, aber deutlich eingeschränkter Nierenfunktion und einer GFR zwischen 25 und 30 ml/min nach CKD-Epi. Ein Nierenersatzverfahren war nicht nötig. Bei anhaltender Niereninsuffizienz wurde die angestammte HIV-Therapie gestoppt und neu mit Dolutegravir, Lamivudin und mittels Ritonavir geboostertem Darunavir begonnen. Im Gegensatz zu Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil sind diese Medikamente nicht nephrotoxisch und Darunavir scheint eine Wirkung gegen *Leishmania* spp. zu haben [7]. Die chronische Diarrhoe zeigte sich selbstlimitierend. Unter den eingeleiteten Massnahmen hatte sich der Zustand des Patienten nach einer Woche soweit verbessert, dass er aus dem Spital entlassen werden konnte. Die weitere Behandlung wurde ambulant über die Tagesklinik organisiert und liposomales Amphotericin B vierwöchentlich als Sekundärprophylaxe weitergeführt.

Diskussion

Die viszerale Leishmaniose ist eine in der Schweiz sehr seltene Erkrankung. In Europa ist primär das Mittelmeergebiet betroffen (Abb. 2). Die jährliche Inzidenz in Europa wird auf 1100 bis 1900 Fälle geschätzt. Man geht von einer hohen Dunkelziffer aus. In der Schweiz tritt die Sandmücke, die den Vektor darstellt, bereits auf. Soweit bekannt, sind die hier vorkommenden Mücken jedoch nicht mit Leishmanien infiziert. Man geht da-

von aus, dass die kalten Temperaturen in den Wintermonaten die Replikation des Parasiten verhindern. Mit einer zunehmenden Klimaerwärmung ist es aber durchaus vorstellbar, dass die Sandmücke sich weiter in Richtung Norden verbreitet und es zu Ansteckungen in der Schweiz kommen kann [6].

Die klinische Präsentation der Leishmaniose ist initial häufig unspezifisch und kann aufgrund von teilweise stark ausgeprägter B-Symptomatik einem malignen Leiden ähneln. Bei unklarer Panzytopenie sollte an eine Leishmaniose gedacht werden, insbesondere wenn eine HIV-Infektion vorliegt und Reisen in ein Endemiegebiet erfolgt sind. Die Leishmaniose ist keine AIDS-definierende Erkrankung, stellt aber aufgrund der eindeutigen klinischen Assoziation eine sogenannte Indikatorerkrankung dar. HIV-positive Personen haben sowohl ein höheres Risiko, an einer klinisch manifesten viszeralen Leishmaniose zu erkranken als auch für die Entwicklung eines atypischen Krankungsverlaufs.

Eine renale Beteiligung der viszeralen Leishmaniose ist vermutlich häufig, wobei sowohl glomeruläre als auch tubuläre Schädigungsmuster beschrieben werden [12].

Diagnostisch steht die Knochenmarkpunktion mit dem direktmikroskopischen Nachweis des Parasiten sowie der erregerspezifischen PCR aus dem Knochenmarkspirat im Vordergrund. Letztere ermöglicht auch die Differenzierung der Spezies. Eine andere Me-

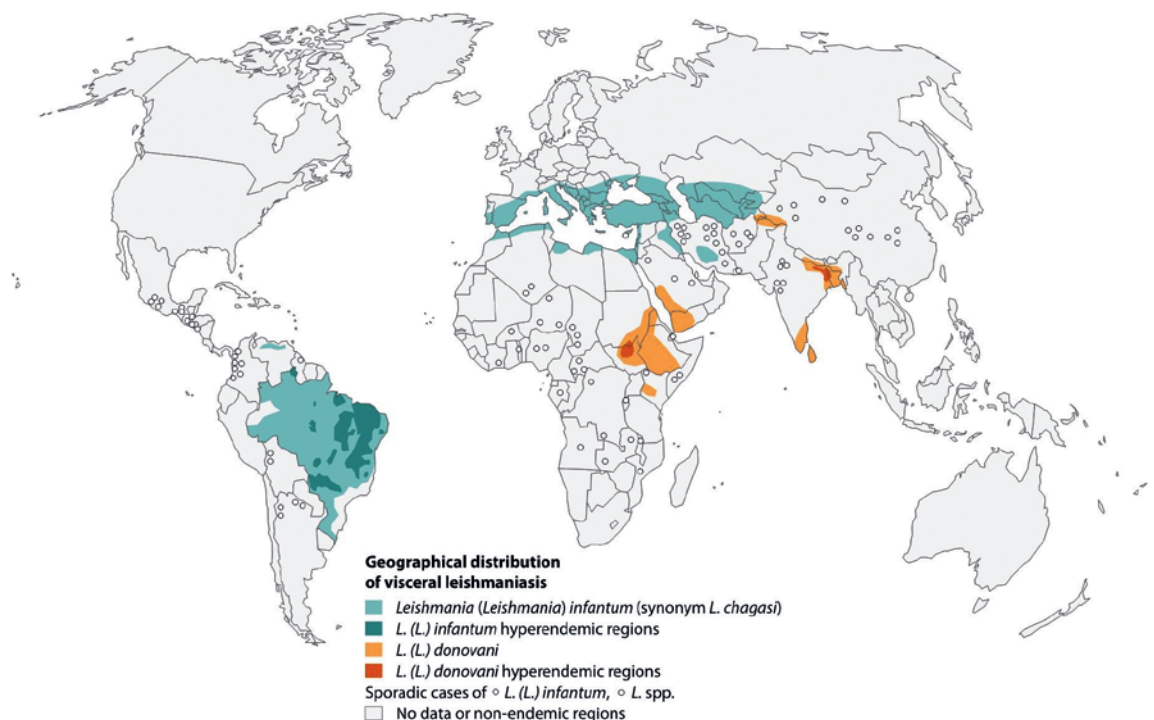


Abbildung 2: Geographische Verteilung der viszeralen Leishmaniose (Karte von Rosalie Zimmermann, Tropeninstitut Basel, adaptiert nach [8–11]).

Tabelle 1: Alternative Therapieregime für die viszerale Leishmaniose (adaptiert nach [17]).

Miltefosin	Bevorzugte alternative Therapie aufgrund geringer Toxizität und Darreichung in Tablettenform Teuer Zunehmende Resistenzen, deswegen normalerweise in Kombination
Pentavalentes Antimon	Toxisch Hohe Therapieversagerquote Nicht für HIV-Positive oder Personen vom indischen Subkontinent geeignet
Nicht liposomales Amphotericin B	Falls liposomales Amphotericin B nicht verfügbar; in der Schweiz nicht primär angewendet, da deutlich toxischer Günstig
Pentamidin	Sehr selten angewendet In der Schweiz vor allem als Sekundärprophylaxe bei Immunsupprimierten und nicht als primäre Therapie
Paromomycin	Toxisch Vor allem in Indien und Ostafrika eingesetzt Normalerweise in Kombination

HIV: Humanes Immundefizienzvirus.

thode ist die Durchführung der PCR im Peripherblut. In Endemiegebieten kommt es häufig zu asymptomatischen Infektionen. In diesen Fällen können die Serologie und PCR positiv sein, ohne dass eine Behandlung indiziert ist. Die PCR im Blut hat eine ähnlich hohe Sensitivität (90–95%) wie die Knochenmarkpunktion und kann als Erstuntersuchung eingesetzt werden [13, 14]. Sie hilft auch zur Verlaufskontrolle unter Thera-

Korrespondenz:
Dr. med. Michael Greiner
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Baden
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
Mgreiner[at]imm.uzh.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Die klinische Präsentation der viszeralen Leishmaniose kann sehr variabel ausfallen und ähnelt nicht selten der bei malignen Erkrankungen. Insbesondere bei an HIV Erkrankten kann es zu atypischen Verläufen kommen.
- Bei unklarer Hepatosplenomegalie und/oder Panzytopenie stellt die viszerale Leishmaniose eine mögliche Differentialdiagnose dar.
- Ohne laborchemische und/oder klinische Korrelation soll keine PCR zur Suche von *Leishmania* spp. im Blut vorgenommen werden.
- Die viszerale Leishmaniose ist bei Immunkompetenten gut behandelbar, bei Immunsupprimierten ist die Therapie fast immer schwierig.

pie. Der frühere diagnostische Goldstandard der Milzbiopsie mit anschliessender Direktmikroskopie und Kultur in Spezialmedien wird einerseits aufgrund der höheren Komplikationsrate, andererseits aufgrund der sehr hohen Sensitivität der heute etablierten PCR, nicht mehr angewendet. Die Serologie hat zwar eine hohe Sensitivität, lässt aber keinen Schluss über die Infektaktivität zu und kann bei Immunsuppression falsch negative Ergebnisse liefern. In Endemiegebieten finden sich häufig (1–10%) gesunde, asymptomatische Träger der Erkrankung, bei denen sowohl die PCR als auch die Serologie positiv sind [15, 16]. Ein Screening wird bei asymptomatischen Individuen nicht empfohlen. Eine Testung soll nur bei klinischem Verdacht erfolgen.

Die Therapie der Wahl ist die intravenöse Behandlung mit liposomalem Amphotericin B. Sie ist bei immunkompetenten Infizierten sehr erfolgversprechend. Bei immunsupprimierten Personen wie HIV-Infizierten ist sie aufgrund der häufig auftretenden Rückfälle deutlich umständlicher. Eine dauerhafte Kontrolle der Infektion ist teilweise schwer zu erreichen und bedingt oft eine jahrelange Weiterführung der antiparasitären Therapie bzw. eine medikamentöse sekundäre Prophylaxe.

Als alternative Therapien werden Miltefosin, pentavalentes Antimon und Pentamidin eingesetzt (Tab. 1). Die Behandlung richtet sich nach dem Ort der Akquisition des Erregers, Komorbiditäten und den früher eingesetzten Medikamenten. Häufig werden Kombinationen eingesetzt. Da sich die Resistenzlage laufend ändert, ist ein Spezialist hinzuzuziehen [18–20].

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Prof. Beer gibt an, Zuschüsse vom Schweizerischen Nationalfonds, von der Schweizerischen Herzstiftung und der Stiftung Kardio erhalten zu haben, ausserdem deklariert er Zuschüsse, Referenten- und Beratungshonorare an die Institution von Bayer, Sanofi und Daichii Sankyo. Die anderen Autoren haben keine potentiellen Interessenskonflikte deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2022.08916>.