

Eosinophilie, Fieber, Hautausschlag und Hämolyse

Da ist der Wurm drin: Tropenkrankheit im Glarnerland?

Dr. med. Dr. sc. nat. Anna Henzi^a; Amir Hakanovic^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Margarethe Wiedenmann^{b,c};
Dr. med. univ. (A) Christian Waldthaler^a; PD. Dr. med. Thomas Brack^a

^a Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Glarus, Glarus; ^b Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Basel; ^c Universität Basel

Fallbeschreibung

Ein 42-jähriger Mann ostafrikanischer Herkunft wurde mit Oberbauchschmerzen und Anämie zur stationären Abklärung zugewiesen. Die aktuelle Medikation des Patienten umfasste aufgrund einer kürzlich vermuteten Gichtkrankung Diclofenac 150 mg sowie Allopurinol 300 mg täglich seit etwa acht Wochen. Seit zwei Wochen bestand ausserdem ein juckender Hautausschlag. Der Patient lebte seit vier Jahren in der Schweiz und reiste ein halbes Jahr vor der Spitaleinweisung zuletzt in sein Heimatland.

Bei der Erstvorstellung sahen wir einen tachykarden (111/min) und febrilen (38,9 °C) Patienten in reduziertem Allgemeinzustand mit Druckdolenz im Oberbauch und einem generalisierten papulo-pustulösen Exanthem (Abb. 1) ohne Schleimhautbefall.

Die zu Beginn der Hospitalisation erhobenen Laborparameter sind in Tabelle 1 abgebildet.

Mittels Gastroskopie konnte eine obere gastrointestinale Blutung als Anämie Ursache ausgeschlossen werden. Das Blutbild zeigte neben der Anämie eine im Verlauf zunehmende Eosinophilie mit Ausschwemmung von Erythroblasten und vereinzelt myeloiden Vorstufen. Zudem sahen wir einen Anstieg der Transaminasen. Im Urin trat neu eine Proteinurie ohne nephritisches Segment auf. Weitere Abklärungen im Verlauf beinhalteten eine Abdomensonographie mit dem Nachweis einer Splenomegalie, eine Hautbiopsie, die den unspezifischen Befund einer pruriginös überlagerten, abszedierenden Follikulitis und Perifollikulitis ergab, sowie eine Knochenmarkpunktion, in der eine

ausgeprägte Eosinophilie und Granulopoese und eine leichte Vermehrung der Megakaryozyten gesehen wurden.

Frage 1

Welche Erkrankung erscheint als Ursache der Eosinophilie bei diesem Patienten am wenigsten wahrscheinlich?

- Akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP)
- «Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms» (DRESS)
- Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)
- Systemische Mastozytose
- Infektion mit *Strongyloides stercoralis*

Der häufigste Hautbefund bei Mastozytose im Erwachsenenalter ist die Urticaria pigmentosa. Eine Eosinophilie tritt bei etwa 10% der Betroffenen mit systemischer Mastozytose auf [1]. Bei unserem Patienten sprachen jedoch die klinischen und histologischen Befunde gegen eine Mastozytose.

Die Trias aus Fieber, Exanthem und Eosinophilie weckte auch den Verdacht auf eine durch Allopurinol induzierte Hypersensitivitätsreaktion im Sinne eines «Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms» (DRESS). Der «RegiSCAR DRESS validation score» betrug 2–3 Punkte (Eosinophilie, erhöhte Leberenzyme, Ausschluss einiger anderer Ursachen mit sterilen Blutkulturen, negative Serologie für Humanes Immundefizienz-Virus [HIV], Hepatitis-C-Virus [HCV] und Hepatitis-B-Virus [HBV], Hautbiopsie), entsprechend eines «möglichen» DRESS [2], sodass wir die Gabe von Allopurinol stoppten und empirisch Prednison (40 mg/d) verabreichten. Angesichts der pustulösen Kompo-



Abbildung 1: Papulo-pustulöses Exanthem des Patienten.

nente des Exanthems kam differentialdiagnostisch eine akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP) infrage. Die atypische Morphologie, Histologie und Dauer der Hautveränderungen liessen eine AGEP jedoch unwahrscheinlich erscheinen (−1 Punkt im «EuroSCAR AGEP validation score») [3].

Angesichts der Herkunft des Patienten sowie auch eine virale oder parasitäre Infektionskrankheit als Ursache von Eosinophilie und Hautausschlag in Betracht, sodass wir entsprechende Blut- und Stuhluntersuchungen durchführten. Eine Eosinophilie kann in fortgeschrittenen Stadien einer HIV-Infektion auf-

treten und mit einer pustulösen Follikulitis assoziiert sein [4]. Bei unserem Patienten fiel der HIV-Test negativ aus. In den am ersten Hospitalisationstag abgenommenen Serologien erfolgte nach drei Tagen der Nachweis von Antikörpern gegen *Strongyloides stercoralis*. Die native mikroskopische Stuhluntersuchung wies keine Parasiten nach, in der Anreicherung mittels Baermann-Methode wurden jedoch *Strongyloides-stercoralis*-Larven detektiert. Der direkte Nachweis dieser Larven bestätigt bei positiven Antikörpern das Vorliegen einer aktiven Infektion.

Ob das Exanthem des Patienten im Rahmen des vermuteten DRESS aufgetreten war oder einer Manifestation der Strongyloidiasis entsprach, kann letztendlich nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Frage 2

Welche Therapie ist bei einer Strongyloidiasis angezeigt?

- a) Albendazol
- b) Artemether
- c) Chloroquin
- d) Ivermectin
- e) Ivermectin plus Prednison

Artemether und Chloroquin sind Medikamente zur Behandlung der Malaria. Die Therapie der Wahl bei Strongyloidiasis ist Ivermectin in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht 1×/Tag über zwei Tage und eine Wiederholung nach 14 Tagen. Als Zweitlinientherapie kann Albendazol (400 mg 2×/Tag) für 7–14 Tage verabreicht werden [5]. Steroide können bei einer *Strongyloides-stercoralis*-Infektion ein Hyperinfektionssyndrom auslösen, sodass wir die Gabe von Prednison nach Erhalt der positiven Serologie stoppten.

Frage 3

Welche Kontrolluntersuchung ist nach abgeschlossener Therapie mit Ivermectin nicht notwendig?

- a) Blutbild mit Differenzierung
- b) Klinische Untersuchung
- c) Koloskopie
- d) Stuhluntersuchung auf *Strongyloides-stercoralis*-Larven
- e) *Strongyloides-stercoralis*-Serologie

Der Behandlungserfolg wird bei vorangegangenem Nachweis von Larven im Stuhl nach ein und zwei Monaten mittels Stuhluntersuchungen kontrolliert. Nach drei Monaten sollte die Eosinophilenzahl im Blut kontrolliert werden, serologische Verlaufskontrollen sind nach sechs bis zwölf Monaten empfohlen [5].

Nach Verabreichung der ersten zwei Dosen Ivermectin verschlechterte sich der Zu-

Tabelle 1: Laborwerte des Patienten

	Referenzbereich	Tag 1	Tag 3	Tag 7
CRP (mg/l)	0–5	84*	209*	239*
Kreatinin (µmol/l)	62–115	125*	122*	117*
LDH (U/l)	85–227		1209*	1688*
ASAT (U/l)	15–37	50*	154*	160*
ALAT (U/l)	14–59	48	108*	130*
GGT (U/l)	15–85	45	138*	391*
Alkalische Phosphatase (U/l)	46–116	62	101	204*
Bilirubin total (µmol/l)	3–17	27,6*	26,9*	26,6*
Bilirubin direkt (µmol/l)	<3,0		11,7*	16,6*
Haptoglobin (g/l)	0,3–2,0			<0,06*
Leukozyten (× 10 ³ /µl)	3,5–10,0	6,6	12,8*	26,6*
Monozyten (× 10 ³ /µl)	0,2–0,8		0,6	2,0*
Lymphozyten (× 10 ³ /µl)	1,2–3,7	3,9	5,5*	7,1*
Granulozyten (× 10 ³ /µl)				
Stabkernig	0,0		1,9*	11,3*
Segmentkernig	1,7–7,2		5,1	11,9*
Erythroblasten	/100 Lc		2,0*	73,5*
Eosinophile (× 10 ³ /µl)	0,04–0,54	0,7*	1,4*	3,6*
Erythrozyten (10 ⁶ /µl)	4,60–5,70	3,16	3,16*	2,72*
Hämoglobin (g/dl)	14,4–17,5	8,8*	8,7*	7,3*
MCV (fl)	80,0–100,0	82,5	82,1	83,8
MCH (pg)	26,0–34,0	27,8	27,3	26,8
Thrombozyten (10 ³ /µl)	150–400	176	251	324
Retikulozyten (%)	0,5–1,5		3,4*	3,0*
Transferrinsättigung (%)	15–45	9		

Werte ausserhalb des Referenzbereiches sind mit * markiert. Bei leeren Feldern wurde der Laborwert am entsprechenden Tag nicht bestimmt.

CRP: C-reaktives Protein; LDH: Laktatdehydrogenase; ASAT: Aspartat-Aminotransferase; ALAT: Alanin-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; MCV: mittleres Erythrozyteneinzelvolumen; MCH: mittleres korpuskuläres Hämoglobin.

Was ist Ihre Diagnose?

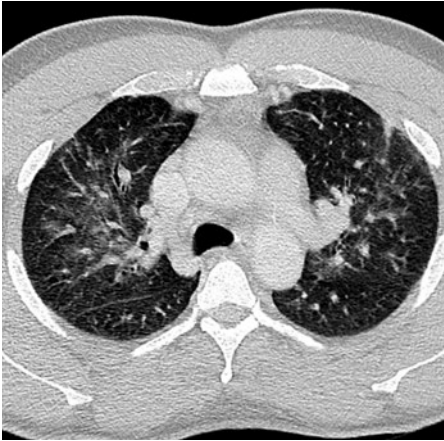


Abbildung 2: Das hochauflösende Computertomogramm der Lunge (Axialschnitt) zeigt bilaterale Ground-Glass-Trübungen und noduläre Infiltrate.

stand des Patienten akut mit Ruhedyspnoe und einem Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung auf 83% unter Raumluft, Fieber bis 40,6 °C sowie einem Anstieg der laborchemischen Entzündungszeichen (Tag 7 der Hospitalisation). Ein Computertomogramm (CT) des Thorax zeigte multiple kleine Noduli und bilaterale Transparenzminderungen der Lunge (Ground-Glass-Muster) (Abb. 2).

Dieser Befund war unspezifisch und mit einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) vereinbar. In der laborchemischen Untersuchung (Tab. 1) fielen ein deutlicher Abfall des Hämoglobins (Nadir: 6,4 mg/l an Tag 9), ein Anstieg der Retikulozyten und eine Erhöhung des indirekten Bilirubins auf. Das Haptoglobin war vermindert, der direkte und der indirekte Coombs-Test waren negativ. Zusammenfassend bestand eine akute hämolytische Anämie unklarer Ursache.

Frage 4

Welche Erkrankung ist bei dieser Befundkonstellation als Ursache der Hämolyse am unwahrscheinlichsten?

- Autoimmunhämolytische Anämie
- Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-(G6PDH-)Mangel
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Malaria
- Sichelzellanämie

Die laborchemischen Befunde deuteten auf eine Antikörper-negative intravasale Hämolyse hin, womit eine autoimmunhämolytische Anämie ausgeschlossen war. Angesichts der normwertigen Thrombozyten erschien ein hämolytisch-urämisches Syndrom oder eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura unwahrscheinlich. Ein Screening auf Malaria mittels «Dickem Tropfen» fiel negativ aus, und die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase

(G6PDH) zeigte eine regelrechte Enzymaktivität. Im nächsten Schritt erwogen wir eine angeborene Hämoglobinopathie als Ursache für die Hämolyse.

Frage 5

Mit welchen Methoden kann die endgültige Diagnose einer heterozygoten Sichelzellerkrankung gestellt werden?

- Hämatogramm inklusive Retikulozytenzahl
- Blutausstrich
- Hämoglobin-Elektrophorese
- Sichelzelltest
- Molekulargenetik

Die Morphologie der Erythrozyten im Blutausstrich war unauffällig. Unter hypoxischen Bedingungen (Sichelzelltest) wurden jedoch Drepanozyten nachgewiesen. Der Sichelzelltest kann nicht zwischen der heterozygoten und der homozygoten Form der Sichelzellerkrankung unterscheiden, sodass wir eine Hämoglobin-Elektrophorese durchführten. Bei unserem Patienten ergab diese einen Hämoglobin-S-Anteil von 39,9% ohne Nachweis von Hämoglobin F, entsprechend einer heterozygoten Sichelzellerkrankung. Ein molekulargenetischer Nachweis der ursächlichen Mutation ist im klinischen Alltag nicht notwendig.

Wir interpretierten die Symptomatik daher als ARDS bei disseminierter *Strongyloides-stercoralis*-Infektion, differentialdiagnostisch bestand bei Fieber, respiratorischer Partialinsuffizienz und pulmonalen Infiltraten auch die Möglichkeit eines «acute chest syndrome» bei Sichelzellerkrankung [6]. Eine Komplikation der *Strongyloides-stercoralis*-Infektion ist die Durchwanderung der Darmwand und konsekutive Sepsis durch gramnegative Bakterien, sodass bei Verdacht auf ein Hyperinfektionssyndrom neben der antiparasitären Therapie eine antibiotische Therapie erforderlich ist. Das «acute chest syndrome» kann nicht sicher von einer Pneumonie unterschieden werden und erfordert darum ebenfalls eine empirische antibiotische Behandlung. Wir verabreichten unserem Patienten Ceftriaxon und bedarfsangepasst Sauerstoff.

Im Verlauf besserte sich der Zustand des Patienten mit einem Rückgang des Exanthems und Besserung der Anämie. In den Kontrolluntersuchungen war die Eosinophilie regredient, die *Strongyloides*-Serologie normalisierte sich (*Strongyloides*-Serologie-Ratio «post-treatment to pre-treatment» von 0,52) und es konnten keine *Strongyloides-stercoralis*-Larven mittels Baermann-Methode mehr nachgewiesen werden.

Diskussion

Bei Herkunft aus tropischen Ländern oder nach Reisen in Endemiegebiete sollen auch

nach langer Latenzzeit in der Differentialdiagnose Krankheiten wie parasitäre Infektionen sowie eine angeborene Sichelzellerkrankung bedacht werden. Der vorliegende Fall zeigt eine eindruckliche Manifestation von zwei chronischen und bis anhin oligo- bis asymptomatischen, nicht diagnostizierten Krankheiten. Ein durch Allopurinol ausgelöstes DRESS wurde mit Prednison behandelt, was zur Reaktivierung einer Infektion mit *Strongyloides stercoralis* führte. Aufgrund des länger zurückliegenden letzten Aufenthaltes in Afrika gingen wir nicht von einer akuten, sondern einer subklinisch verlaufenden chronischen *Strongyloides-stercoralis*-Infektion aus. Gleichzeitig kam es zur Erstmanifestation einer heterozygoten Sichelzellerkrankung mit hämolytischer Anämie, am ehesten ausgelöst durch die *Strongyloides-stercoralis*-Infektion. Durch Absetzen der auslösenden Medikamente und Behandlung der Infektion gelang eine rasche Genesung. Ob die Eosinophilie und der Hautausschlag tatsächlich durch ein DRESS oder auf dem Boden der chronischen parasitären Infektion entstanden sind, lässt sich nicht abschliessend beurteilen. Der akute Verlauf mit rasch zunehmender Eosinophilie sowie der Symptombeginn nach mehreren Wochen Therapie mit Allopurinol deuteten bei unserem Patienten auf ein DRESS hin. Zudem bestanden bei Eintritt keine Risikofaktoren für die Reaktivierung der chronischen *Strongyloides*-Infektion wie Alkoholismus, Diabetes mellitus, Immunsuppression oder eine virale Infektion.

Strongyloides stercoralis kommt endemisch in tropischen und subtropischen Regionen vor. In Europa und anderen gemässigten Klimaregionen kann eine Infektion mit *Strongyloides stercoralis* sporadisch auftreten. Die im Erdreich zu findenden infektiösen fadenförmigen Larven können durch ungeschützte Haut penetrieren und gelangen über Blut- und Lymphgefässe in die Lunge, wo sie in die Alveolen übertreten, entlang der Atemwege aufsteigen und schliesslich verschluckt werden. Im Dünndarm (vor allem Duodenum und Jejunum) reifen die Larven zu adulten Würmern heran. Die Weibchen legen täglich bis zu 2000 Eier, woraus rhabditiforme Larven entstehen. Diese werden grösstenteils mit dem Stuhl ausgeschieden und entwickeln sich im Erdreich zu fadenförmigen Larven. Ein Teil der rhabditiformen Larven kann bereits im Darm zu fadenförmigen Larven heranreifen und entweder durch die Darmschleimhaut oder die perianale Haut erneut in den Blutkreislauf des Wirtes penetrieren. So kann *Strongyloides stercoralis* seinen gesamten Lebenszyklus im menschlichen Wirt durchlaufen. Es entsteht eine Autoinfektion, die über Jahre andauern kann [7]. Die klinische Präsentation ist variabel und kann entsprechend des

Lebenszyklus des Parasiten gastrointestinale, respiratorische und dermatologische Symptome umfassen. Oligo- bis asymptomatische chronische Infektionen sind häufig. Eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation der Strongyloidiasis ist das Hyperinfektionssyndrom mit hoher parasitärer Last und ausgedehntem Befall von Organen ausserhalb des üblichen Lebenszyklus. Gefährdet sind vor allem Menschen mit einer chronischen Infektion sowie Immunsupprimierte, wobei bereits geringe Steroiddosen über eine kurze Anwendungsdauer ein Hyperinfektionssyndrom auslösen können (Dosis: ≥ 20 mg/Tag, Therapie-dauer: ≥ 6 Tage) [5].

Das serologische Screening auf *Strongyloides stercoralis*-Antikörper besticht durch seine hohe Sensitivität (95%), die Spezifität ist niedriger (84%). Eine positive Serologie kann nicht zwischen einer aktiven und einer vergangenen Infektion unterscheiden, sodass zur weiteren Differenzierung der Nachweis von *Strongyloides stercoralis* im Stuhl notwendig ist. Aufgrund der intermittierenden Ausscheidung der *Strongyloides*-Larven im Stuhl hat die native Stuhl-mikroskopie eine niedrige Sensitivität ($< 50\%$) und ist nur eingeschränkt zur Diagnostik geeignet. Es empfiehlt sich, zum Ausschluss einer Strongyloidiasis auf die Baermann-Methode (Auswanderungsverfahren) und/oder die Koga-Agar-Platten-Technik zurückzugreifen. Auch hier kann der Erregernachweis durch die intermittierende Ausscheidung erschwert sein, sodass bei persistierender Symptomatik und negativem Testergebnis eine Wiederholung indiziert ist.

Antworten

Frage 1: d. Frage 2: d. Frage 3: c. Frage 4: a. Frage 5: c.

Korrespondenz

Dr. med. Dr. sc. nat. Anna Henzi
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Glarus
Burgstrasse 99
CH-8750 Glarus
anna.henzi[at]ksgl.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Verdankung

Die Autoren danken Dr. med. Bert Rost, Radiologie, Kantonsspital Glarus, für die Bereitstellung des Computertomographie-Bildes und Dr. med. Esther Künzli, Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Basel, für das Gegenlesen des Artikels.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Illerhaus A, van Anrooij B, Hartmann K, Span LFR, et al. Prognostic impact of eosinophils in mastocytosis: analysis of 2350 patients collected in the ECNM Registry. *Leukemia*. 2020;34(4):1090–101.
- 2 Pannu AK, Saroch A. Diagnostic criteria for drug rash and eosinophilia with systemic symptoms. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(3):693–4.
- 3 Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):113–9.
- 4 Rosenthal D, LeBoit PE, Klumpp L, Berger TG. Human immunodeficiency virus-associated eosinophilic folliculitis. A unique dermatosis associated with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*. 1991;127(2):206–9.
- 5 Neumayr A. Antiparasitic Treatment Recommendations – A practical guide to clinical parasitology. 2. Aufl. Hamburg: Tredition; 2018.
- 6 Ballas SK, Loeff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85(1):6–13.
- 7 Page W, Judd J, Bradbury RS. The unique life cycle of *Strongyloides stercoralis* and implications for public health action. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3(2):53.

In eigener Sache

Bei der gedruckten deutschsprachigen Ausgabe 2023;104(8) / 2023;23(8) der Schweizerischen Ärztezeitung & Swiss Medical Forum ist es zu einer Vertauschung gekommen: Der Übersichtsartikel «Traumatische versus degenerative Rotatorenmanschettenruptur» wurde nach der dritten Artikelseite durch die beiden nachfolgenden Artikel («Minimalinvasiv und effizient: Endoskopie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie», «Ein langwirksames Reserveantibiotikum») unterbrochen. Die letzte Seite des Übersichtsartikels stand am Ende des Swiss Medical Forum. Wir bedauern diesen Fehler und bitten, ihn zu entschuldigen.

EMH Media



Dr. med. Dr. sc. nat. Anna Henzi
Klinik für Innere Medizin,
Kantonsspital Glarus, Glarus