

747 - 4

B 8122 E

Begründet 1904.
Herausgeber: V. Diehl,
P. Dieterle, H. Goebell,
D. Nolte, H. P. Schuster,
Schriftleitung: H. Schichtl.
Verlag: Urban & Vogel GmbH,
Postfach 152209, 8000 München 15,
Telefon (089) 514150,
Telefax (089) 536052

Medizinische Klinik

Listed in Index Medicus,
Current Contents -
Clinical Medicine and
ISI/Biomed. ISSN 0931-2595.
Erscheint monatlich.
Jahresbezugspreis in der Bundes-
republik Deutschland
und in der DDR 156,- DM,
im Ausland 198,- DM.

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

NUMMER 4

15. APRIL 1990

85. JAHRGANG

W. T. Ulmer

Zur 96. Tagung der Deutschen Gesellschaft
für Innere Medizin. Wiesbaden III

Originalarbeiten

H. Stiegler, V. Hufen, B. Weichenhain,
E. Standl, H. Mehnert
**Lokale Thrombolyse unter Berücksichtigung
einer diabetischen Stoffwechsellaage** 171
Local thrombolysis with regard to diabetic metabolism

J. F. Riemann, H. E. Adamek, J. Weber
**Die piezoelektrische Lithotripsie bei
symptomatischen Gallensteinpatienten** 176
Piezoelectric lithotripsy of symptomatic gall stones

M. von Planta, I. von Planta, J. Bisera, M. H. Weil
**Determinanten des Überlebens während
kardiopulmonaler Reanimation (CPR)** 181
Determinants of survival during cardiopulmonary
resuscitation (CPR)

W.-R. Martin, J. Weber, J. F. Riemann
**Koloskopische Absaugung bei der
akuten Pseudoobstruktion des Kolons** 187
Clinical experience with early colonoscopic
decompression in acute colonic pseudoobstruction

Klinisch-pathologische Konferenz

P. Glogner, R. Caesar, R. E. Schmidt
Angeborene zelluläre Immundefizienz 191
Clinicopathological conference: Congenital cellular
immunodeficiency

Praktische Medizin

U. Rabast
**Endoskopische Abtragung
von Divertikeln** 194

Übersichten

W. Braendle
**Orale Hormontherapie in der Prä- und
Postmenopause** 200
Oral hormone treatment in pre- and postmenopause

H. Löllgen
Rhythmusstörungen im Belastungs-EKG 206
Arrhythmias in exercise ECG

F. Jockenhövel, H. M. Behre, E. Nieschlag
**Therapie des Hypogonadismus und der
Infertilität des Mannes: Teil III** 212
Treatment for male hypogonadism and
infertility: Part III

Standorte

E. Westphal
**Die Zukunft der Krankenhäuser -
Krankenhäuser der Zukunft** 216
The future of hospitals - Hospitals of the future

Kasuistik

M. Reincke, B. Allolio, E. Hackenberg,
S. Cohen, W. Winkelmann, W. Kaufmann
**In Europa erworbene viszerale
Leishmaniose (Kala-Azar)** 220
Visceral leishmaniasis acquired in Europe

Zuschrift

Unterschiedliches Verhalten von Kaposi-Sarkomen 224
Neues zu TNM. Konsiliartätigkeit des DSK 225
Nachrichten 225
In memoriam Joachim Schirmeister 227
Impressum 228
**Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für
Innere Medizin** XXI

POSTFACH 34 01 50
STELLE F. PFLICHTSTÜCKE
BAYER. R. STAATSBIBLIOTHEK
FIRMA

84* 005E199 A90

Urban & Vogel München 1990
noch erschienen sind. Die Autoren sind verpflichtet zu prüfen, ob Urheberrechte Dritter berührt werden.
des Manuskripts erwirbt der Verlag das ausschließliche Verwertungsrecht. Die Zeitschrift und alle in ihr
und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt.

Kasuistik

In Europa erworbene viszerale Leishmaniose (Kala-Azar)

Martin Reincke, Bruno Allolio, Elisabeth Hackenberg, Shlomo Cohen,
Werner Winkelmann, Werner Kaufmann*

In den vergangenen 20 Jahren ist im deutschsprachigen Raum mehrfach über Erkrankungen an Kala-Azar (viszeraler Leishmaniose) nach Aufenthalt im Mittelmeerraum berichtet worden [3–8, 10–12, 15, 16]. Trotzdem wird diese Erkrankung häufig immer noch als eine klassische Tropenkrankheit angesehen, obwohl neben umschriebenen Verbreitungsgebieten in Asien, in Süd- und Mittelamerika und in Afrika auch der gesamte Mittelmeerraum ein Endemiegebiet darstellt [2]. Die Diagnose dieser durch Sandfliegen (Phlebotomusarten) übertragenen Anthrozoose wird deshalb nicht selten bei uns trotz klassischer Symptomatik erst nach mehrmonatiger Latenz [4, 7, 12, 15, 16] oder post mortem [5] gestellt. Im Vordergrund der Klinik stehen Fieberschübe, Hepatosplenomegalie und Panzytopenie. Eine Lymphknoten- oder Leberbiopsie, am besten aber eine Knochenmarksbiopsie führen häufig zur Diagnose, wenn der Pathologe in den Kupfferschen Sternzellen der Leber oder in den Retikulumzellen von Lymphknoten oder Knochenmark auf Leishmanien stößt. Wir berichten hier im folgenden über einen Patienten mit vermutlich in Spanien erworbener Kalar-Azar, bei dem in mehreren Leberbiopsien und einer Beckenkammbiopsie keine Leishmanien gefunden werden konnten und erst die Leishmanienserologie zur richtigen Diagnose führte.

Fallbeschreibung

Bei dem 34jährigen Patienten traten im April 1987, acht Tage nach einem kurzen Urlaub am Lago Maggiore, aus voller Gesundheit tägliche Fieberschübe bis 40°C mit Schüttelfrost auf. Stationär durchgeführte Untersu-

chungen erbrachten keinen wegweisenden Befund. Die Fieberschübe sistierten nach ein paar Tagen unter oraler Verabreichung von Cotrimoxazol (Abbildung 1). Ende Juni wurde der Patient erneut in einem auswärtigen Krankenhaus aufgenommen, nachdem es wiederum zu täglichen remittierenden Fieberschüben gekommen war. Laborchemisch fielen eine Leukopenie, Thrombopenie und Anämie auf. Außerdem bestand eine Hepatosplenomegalie. In einer laparoskopisch gewonnenen Leberbiopsie fanden sich eine herdförmige Sternzellaktivierung mit Sternzellsiderose, spärliche Einzelzellnekrosen sowie ein solitäres epitheloidzelliges Granulom. Nachdem ein erneuter Therapieversuch mit Cotrimoxazol erfolglos war, wurde der Patient im Juli 1987 zur weiteren Abklärung in unsere Klinik verlegt.

Bei Übernahme war der 63 kg schwere und 1,69 m große Patient in normalem Ernährungszustand und reduziertem Allgemeinzustand. Die rektal gemessene Temperatur lag bei 36,8°C und stieg in den nächsten Stunden rasch auf 39,8°C. Der Puls war 60/Minute, der Blutdruck 110/70 mmHg. Aus der Anamnese ergaben sich keine Hinweise auf Kontakte mit Infektionskrankheiten. Die Urlaubsaufenthalte beschränkten sich auf Europa mit Ferien in Jugoslawien 1985 und in Spanien (Benidorm) im Juli 1986. Haustiere wurden nicht gehalten. Der Patient hatte in den letzten zwei Monaten 5 kg an Gewicht abgenommen. Bis auf die fast täglich auftretenden Fieberschübe war der Patient beschwerdefrei. Besonders wurden verneint: Husten, Auswurf, Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, abdominelle Schmerzen.

Bei der körperlichen Untersuchung fielen nur eine Lebervergrößerung (20 cm in der Medioklavikularlinie) und

eine Milzvergrößerung (4 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar) auf. Bei den Laborwerten ergab sich eine BSG-Beschleunigung auf 27/80 mm n.W. Das Hämoglobin lag bei 10,4 g/dl, die Leukozyten bei 2300/µl mit 47% segmentkernigen Granulozyten und 53% Lymphozyten. Die Thrombozyten lagen bei 71000/µl. In der Serumelektrophorese Erhöhung der γ -Globuline auf 26,6%. LDH 1329 U/l, SGOT 63 U/l, SGPT 65 U/l, γ -GT 79 U/l, IgG 2180 mg/dl (Normalbereich 800 bis 1800 mg/dl).

Die gesamte virologische und bakteriologische Diagnostik aus Urin, Blut, Liquor, Sputum und Stuhl erbrachte keinen pathologischen Befund. Die Leber maß sonographisch 19 cm in der Medioklavikularlinie, die Milz 15 × 8 × 7 cm. In der Beckenkammbiopsie fand sich eine gesteigerte Proliferation aller drei Zelllinien mit Reifungshemmung und eine geringgradige Infiltration von Plasmazellen und Lymphozyten. Der Gesamtbefund entsprach einem immunnoreaktiven Geschehen.

Unter der Vorstellung einer bakteriellen Infektion mit okkultem Erreger wurde die antibiotische Therapie auf Ciprofloxacin intravenös umgestellt. Hierunter kam es im Verlauf von sechs Tagen zur Entfieberung, und der Patient konnte bei rückläufiger BSG und LDH sowie ansteigender Thrombozyten-, Leukozyten- und Erythrozytenzahl entlassen werden (Abbildung 1).

Im September 1987 mußte der Patient wegen erneuter Fieberschübe bis 41°C aufgenommen werden. Wiederum fand sich im Blutbild eine Verminderung aller drei Zellreihen. Die γ -Globuline waren auf 33,4%, das IgG auf 3940 mg/dl angestiegen (Tabelle 1). Die Immunelektrophorese ergab eine Dysproteinämie mit polyklonaler IgG-Vermehrung. Die Milzgröße hatte sonographisch auf 16 × 9

* Medizinische Universitätsklinik II Köln-Merheim (Direktor: Prof. Dr. W. Kaufmann).

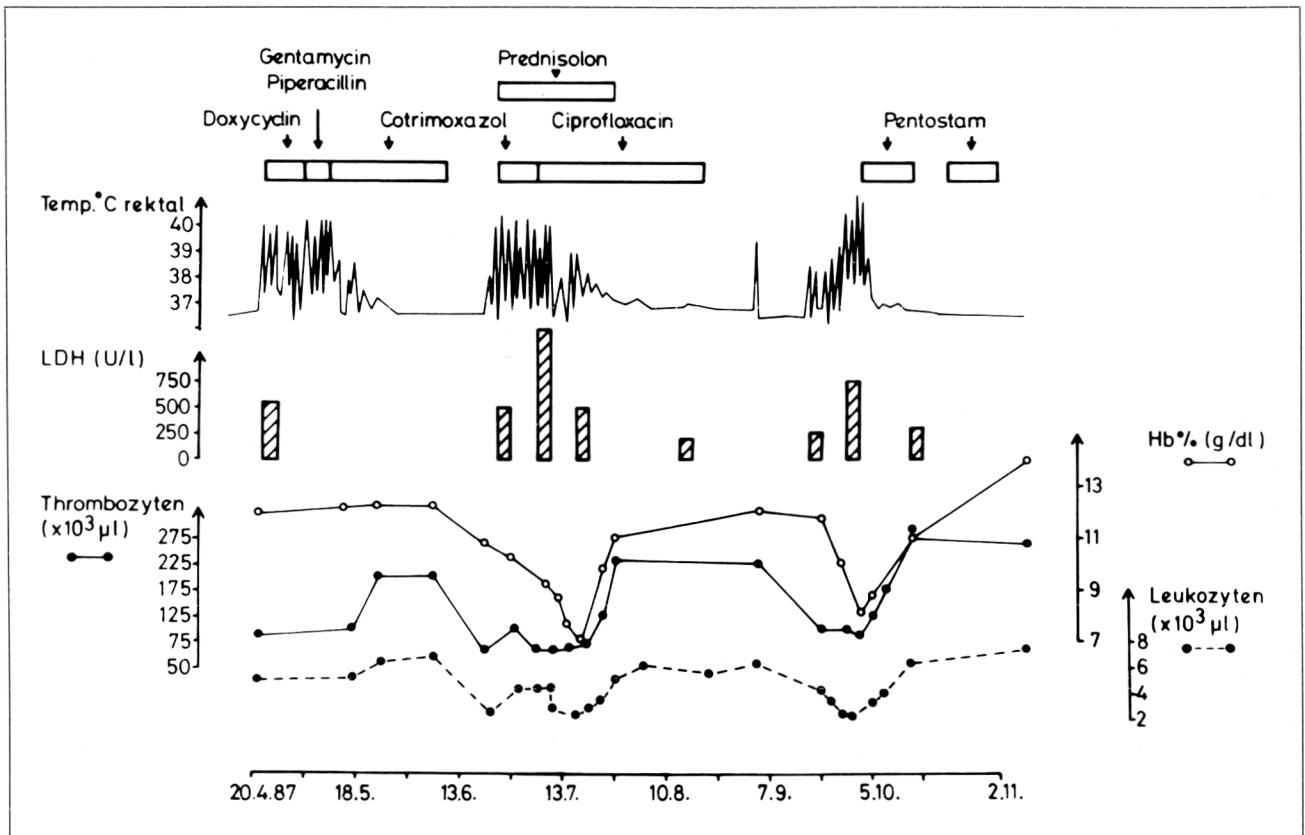


Abbildung 1. Krankheitsverlauf von Patient P.F. mit viszeraler Leishmaniose.

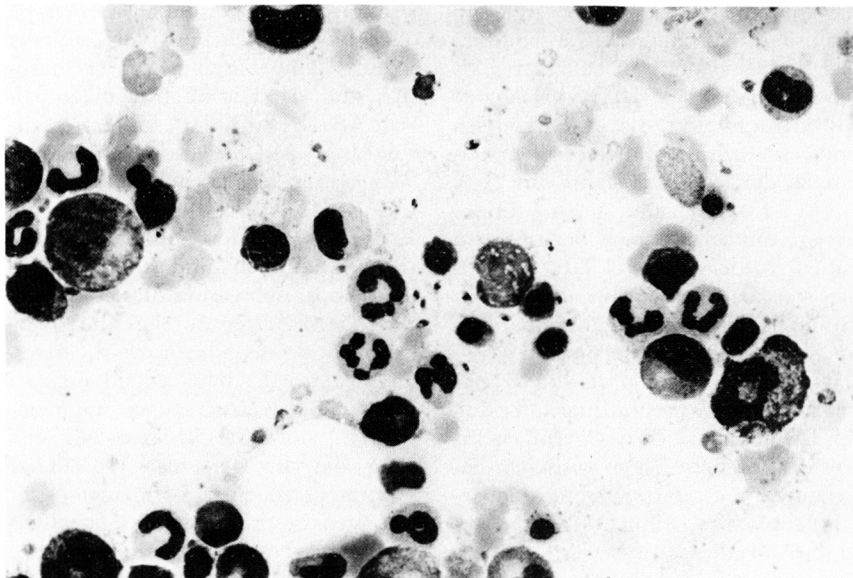


Abbildung 2. Knochenmark, *Leishmania donovani* in amastigoter Form (Größe 2 bis 3 µm) mit Darstellung von Kern- und Kinetoplast, die wichtige Kriterien für die Diagnose darstellen. Die extrazelluläre Lage der Parasiten ist sekundär und Folge der Aufbereitung des Untersuchungsmaterials.

× 8 cm zugenommen. Eine erneute Leberbiopsie erbrachte den Befund einer chronisch reaktiven Hepatitis. Granulome wurden nicht gesehen.

Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich zusehends. Täglich wurden Fieberschübe bis 41°C beobachtet. Wegen einer fieberbe-

dingten Exsikkose mit hypotonen Blutdruckwerten mußte der Patient auf die Intensivstation verlegt werden. Trotz negativer Beckenstanze und negativer Histologie wurde unter dem Verdacht einer Kala-Azar die Leishmanienserologie mittels indirekter Immunfluoreszenz durchgeführt. Sie erbrachte mit einem Titer von 1:4000 einen stark erhöhten Wert (normal: negativ). Die daraufhin durchgeführte Sternalpunktion bestätigte die Verdachtsdiagnose. Es fanden sich vereinzelt Leishmanien (*Leishmania donovani*) in typischer amastigoter Form in den zum retikuloendothelialen System des Knochenmarks gehörenden Makrophagen, daneben zahlreiche sekundär extrazellulär liegende Parasiten.

Daraufhin wurde eine Behandlung mit Stibogluconat-Natrium (Pentostam®) begonnen, wobei über zehn Tage täglich 6 ml des Medikaments, entsprechend 600 mg, intravenös verabreicht wurden. Schon nach zwei Tagen lagen wieder normale Körpertemperaturen vor, der Patient war nach zehn Tagen beschwerdefrei. Ein zweiter Pentostam®-Zyklus wurde

Datum	γ -Globuline (rel. %)	IgG (mg/dl)	Leishmanienimmun- fluoreszenztest (Antikörpertiter)
6. 7. 1987	26,6	2180	
24. 9. 1987	33,4	3940	1:4000
<i>Nach zwei Pentostam®-Zyklen:</i>			
21. 12. 1987	23,9	1990	
21. 5. 1988	17,1	1510	1:2000
Normbereich	14–20	800–1800	Negativ

Tabelle 1. γ -Globuline, IgG-Konzentration und Leishmanienantikörpertiter (Immunfluoreszenztest) im Verlauf der Erkrankung.

nach einem Intervall von 14 Tagen durchgeführt. Der Patient blieb bis zum heutigen Tag fieberfrei. Die Milzvergrößerung bildete sich im Verlauf der folgenden Woche zurück, während die Laboratoriumsparameter sich zum Teil erst über Monate normalisierten.

Diskussion

Die viszerale Leishmaniose wird hervorgerufen durch das Protozoon *Leishmania donovani* und ist klar abzugrenzen gegen die kutane (Orientbeule) und die mukokutane Leishmaniose. Der Erreger wird durch Sandfliegen der Gattung *Phlebotomus* übertragen, wobei neben dem Menschen selbst auch infizierte Tiere (zum Beispiel Hunde) das Erregerreservoir bilden [14].

Die Leishmanien befallen vorzugsweise das retikuloendotheliale System, zum Beispiel in Leber, Milz und Knochenmark [1]. Pathogenetisch kommt es zu einer Suppression der zellulären Immunabwehr, wodurch die Vermehrung und Ausbreitung der Parasiten begünstigt wird. Ausdruck dieser gestörten zellulären Immunität ist die Proliferation des retikuloendothelialen Systems und damit die eindrucksvolle Hyperplasie der befallenen Organe. Hierdurch erklärt sich die Vielfalt der klinischen Symptomatik mit Fieberschüben, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie und Hepatosplenomegalie. Unbehandelt verläuft diese Erkrankung in den meisten Fällen tödlich [9]. Die Inkubationszeit liegt zwischen drei Wochen und zwei Jahren mit einem Mittel von drei bis sechs Monaten [13]. Ein Impfstoff gegen die viszerale Leishmaniose steht im

Augenblick nicht zur Verfügung. Die einzige Möglichkeit der Prophylaxe besteht in allgemeinen Maßnahmen (zum Beispiel lange Hosen und langärmelige Hemden) zur Vermeidung der Sandfliegenstiche.

Im gesamten Mittelmeergebiet tritt die viszerale Leishmaniose endemisch auf und stellt heutzutage eine zwar seltene, differentialdiagnostisch aber wichtige Erkrankung dar [2, 14]. Wie in unserer vom Massentourismus geprägten Zeit nicht anders zu erwarten, ist mit dem „Import“ dieser Krankheit nach Deutschland in zunehmendem Maß zu rechnen, zumal die Endemiegebiete (unter anderem spanische Mittelmeerküste, Süditalien, Griechenland) zu beliebten Reisezielen gehören. Der vorliegende Fall demonstriert dies exemplarisch und reiht sich in ähnliche Falldarstellungen der letzten 20 Jahre ein [3–8, 10–12, 15, 16]. Der genaue Infektionszeitpunkt ließ sich bei unserem Patienten nicht sicher klären. Wegen der variabel langen Inkubationszeit kommen die Urlaubsaufenthalte in Spanien (neun Monate) und in Jugoslawien (anderthalb Jahre vor Krankheitsbeginn) in Frage. Eine Infektion im Tessin ist wegen des geringen Intervalls von acht Tagen zwischen Ferienaufenthalt und erstem Fieberschub unwahrscheinlich.

Unsere Erfahrungen bestätigen noch einmal die Notwendigkeit, bei unklaren Fieberschüben, verbunden mit Hepatosplenomegalie, Leukopenie und Thrombopenie, auch nach einer viszeralen Leishmaniose gezielt zu suchen. Grundsätzlich kann nicht darauf vertraut werden, daß die Diagnose, wie in einigen der mitgeteilten Falldarstellungen, durch den eher zufälligen Parasitennachweis im Biop-

siematerial gestellt wird [6, 7, 12], denn es liegen auch Fallbeschreibungen vor, bei denen die Parasiten bei der routinemäßigen histologischen Begutachtung übersehen wurden [4]. In solchen Fällen wurde auch schon über tödlich verlaufende Infektionen berichtet [4, 14], wobei die Patienten meist an sekundären bakteriellen Infektionen verstarben. Jedoch sind auch bei Kala-Azar-Verdacht und gezielter Suche nach den Parasiten im Frühstadium der Erkrankung falsch-negative Ergebnisse möglich, wenn, wie in unserem Fall, nur kleine Biopsiepräparate ohne typische histologische Veränderungen vorliegen. Auch die erneute gründliche Durchsicht der Beckenkamm- und Leberbiopsien unseres Patienten durch die beteiligten Pathologen führte nicht zu einem Leishmaniennachweis. Dies bedeutet, daß bei hinreichendem klinischen Verdacht neben der Biopsie des Knochenmarks (Parasitennachweis in 54 bis 86% der Fälle) oder eines vergrößerten Lymphknotens (Parasitennachweis in 64% der Fälle) die Durchführung der Leishmanienserologie unerlässlich ist. Sie ist als eine ergänzende diagnostische Maßnahme, nicht aber als Alternative zur histologischen Sicherung anzusehen, da auch unspezifisch positive Resultate, jedoch keine falsch-negativen möglich sind [1]. Die höchste diagnostische Wertigkeit hat, der Literatur zufolge, die Milzpunktion, mit der in 98% der Fälle ein Parasitennachweis gelingt [13]. Sie ist aber in unseren Breiten wegen der Gefahr der Milzruptur unüblich und sollte, wenn überhaupt, nur von in dieser Technik erfahrenen Ärzten durchgeführt werden. Eine weitere diagnostische Möglichkeit, bei der man jedoch auf entsprechende Kulturmedien angewiesen ist, stellt die In-vitro-Kultivierung des Erregers dar [13]. Hier kommt es zu einer Vermehrung der Parasiten in promastigoter begeißelter Form. Dieses Verfahren ist eine Nachweismöglichkeit für gering infizierte, also meist frühe Infektionsfälle. Eine Anzüchtung im vorliegenden Fall konnte leider nicht erfolgen, da uns entsprechende Kulturmedien vor Therapiebeginn nicht zur Verfügung standen.

Die Therapie der Wahl besteht in der Verabreichung von fünfwertigen Antimonpräparaten, wobei zur Zeit Sti-

bogluconat-Natrium (Pentostam®) das Mittel der Wahl ist [1]. Da auch unter Antibiotikatherapie – wie in unserem Fall – eine vorübergehende Entfieberung beobachtet werden kann, entsteht der Eindruck, daß auch solche Medikamente eine therapeutische Wirkung besitzen. Es handelt sich hierbei jedoch um einen unspezifischen Effekt, da die Antibiotikatherapie nur zu einer Unterdrückung bakterieller Begleitinfektionen führt, die aufgrund der oben beschriebenen Immunsuppression bei der viszeralen Leishmaniose auftreten können.

Obwohl Spontanremissionen bei viszeraler Leishmaniose beschrieben wurden, entsprachen die fieberfreien Phasen bei unserem Patienten keiner Heilung. So nahmen in den fieberfreien Intervallen die Splenomegalie und Hypergammaglobulinämie weiter zu. Erst die Gabe des Antimonpräparats

führte auch zum Rückgang dieser Erscheinungen. Bis heute konnte der Wirkungsmechanismus dieses Medikamentes, der wahrscheinlich auf einer Stimulierung der körpereigenen Immunabwehr beruht, nicht sicher geklärt werden.

Wir danken Frau Dr. G. Elias und Herrn Prof. Dr. H. M. Seitz, Institut für Medizinische Parasitologie, Universität Bonn, für die parasitologische Diagnostik sowie für die hilfreiche Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

1. Chance, M. L.: The 6 diseases of WHO: Leishmaniasis. *Brit. med. J.* 283 (1981), 1245–1247.
2. Fain, A. C.: Les maladies parasitaires en Europe. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 60 (1980), 3–27.
3. Filsler, Th., M. Heim, W. Kollmeier, D. L. Heene: Ein Fall von Kala-Azar. *Med. Welt (Stuttg.)* 33 (1982), 1163–1167.
4. Gottstein, U., K. Steiner, H. Hauk, G. Klimaschewski, I. Sedlmayer: Kala-Azar (viszerale Leishmaniose). Eine wichtige Krankheit nicht nur der Tropen. *Dtsch. med. Wschr.* 100 (1975), 2023–2027.
5. Heilmann, K., G. Döhnert, H. Wohlenberg: Tödlich verlaufende Leishmaniasis viscerale (Kala-Azar) bei Mittelmeer-Urlaubern. *Dtsch. med. Wschr.* 96 (1971), 37–38.
6. Hennemann, H. H., P. Pfister: Kala-Azar aus Ischia. *Dtsch. med. Wschr.* 112 (1987), 1539–1542.
7. Hörder, M., E. Vanek, B. Heymer: In Europa erworbene Kala-Azar. *Med. Welt (Stuttg.)* 30 (1979), 280–284.
8. Löhr, H., H. Wolf: Viszerale Kala-Azar-Erkrankung beim Kind. *Dtsch. med. Wschr.* 103 (1978), 424–427.
9. Napier, L. E.: The principles and practice of tropical medicine. MacMillan, New York, 1946, p. 135–177.
10. Pittermann, E., H. Kollaritsch, R. Waldner: Seltene Ursache für septisches Zustandsbild. *Wien. klin. Wschr.* 97 (1985), 107–111.
11. Pugin, P., P. A. Miescher: Le kala-azar. *Schweiz. med. Wschr.* 109 (1979), 265–269.
12. Rast, H. P., H. R. Marti: Kala-Azar aus Jugoslawien. *Schweiz. med. Wschr.* 116 (1986), 252–254.
13. Report of a WHO-Expert Committee: The Leishmaniasis. *Technic. Report Series 701 WHO, Geneva 1984.*
14. Russo, A., G. R. Mancuso, C. M. Battaglini, G. Schirli: Leishmaniasis, a worldwide disease. *Lancet* 1 (1986), 451–452.
15. Treske, U., M. Stanisic: Kala-Azar bei Mittelmeerurlaubern. *Dtsch. med. Wschr.* 93 (1968), 1320–1323.
16. Wittermann, C., U. Bienzle, K. Betke: Viszerale Leishmaniose (Kala-Azar) bei einem dreijährigen deutschen Kind. *Klin. Pädiat.* 191 (1979), 311–317.

Für die Verfasser: Dr. M. Reincke,
II. Medizinische Universitätsklinik,
Krankenhaus Merheim, Ostmerheimer
Straße 200, D-5000 Köln 91.