

Pneumologie 2018 · 15:322–332
<https://doi.org/10.1007/s10405-018-0197-3>
 Online publiziert: 17. Juli 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion
 J. Schreiber, Magdeburg
 C. Kroegel, Jena



A. Moeser¹ · M. W. Pletz¹ · S. Schmiedel² · J. Richter³ · B. Schleenvoigt¹

¹ Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

² Bernhard-Nocht-Klinik für Tropenmedizin, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Tropenmedizin) & Ambulanzzentrum Infektiologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg, Deutschland

³ Institut für Tropenmedizin und internationale Gesundheit, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Eosinophilie bei pulmonalen Infektionen

Hintergrund

Ursachen für eine Eosinophilie sind heterogen und können Allergien, Autoimmunerkrankungen, Vaskulitiden, Dermatosen, Malignome, Nebenwirkungen von Medikamenten und parasitäre Infektionen umfassen [1]. Auch bestimmte nichtparasitäre Erreger wie *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* und Schimmelpilze können eine Eosinophilie auslösen [2, 3]. Bei einer neu aufgetretenen Erhöhung der eosinophilen Granulozyten nach einer Tropenreise ist jedoch zuerst an eine parasitäre Ursache durch humanpathogene Helminthen zu denken. Wurminfektionen induzieren eine zelluläre Immunantwort durch T-Helferzellen vom Typ 2. Diese fördern durch verschiedene Interleukine die Bildung von Immunglobulin E (IgE; [4]). Vor dem Hintergrund von physiologischen Schwankungen der Eosinophilenzahl bei gesunden Menschen in Abhängigkeit von Tageszeit, Kortisolspiegel, Alter und Trainingszustand sowie Werten, die bei Gesunden in der Regel bei <450 Eosinophilen/μl liegen, wird als klinisch relevanter Grenzwert eine Eosinophilie von 500/μl verwendet, ab dem eine ärztliche Abklärung empfohlen wird [5, 6].

Eosinophilie in der Migranten- und Reisemedizin

In der europäischen Allgemeinbevölkerung findet sich in 0,1–1,5 % eine Eosino-

philie. Bei Migranten ist sie mit 5–31 % deutlich häufiger [7, 8]. Bei Reisenden findet sich nach Tropenaufenthalt in bis zu 5 % eine asymptomatische Eosinophilie und bis zu 48 % der Tropenrückkehrer mit Eosinophilie haben eine parasitäre Erkrankung, die eine Behandlung erfordert [6]. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass ca. ein Drittel dieser Patienten keine klinischen Beschwerden haben [9, 10]. Reiserückkehrer oder Migranten, die im Zusammenhang mit einer Eosinophilie Beschwerden entwickeln, klagten meist über gastrointestinale Symptome, Abgeschlagenheit oder Hautausschläge [9, 11].

Eine Datenanalyse afrikanischer und lateinamerikanischer Migranten hat in beiden Gruppen in 13 % eine Eosinophilie gefunden. In der afrikanischen Population lag diesem Befund in 5,8 % der Fälle eine Bilharziose als häufigste parasitäre Infektion zugrunde [12]. In einer amerikanischen Studie mit 7792 Fällen zeigte sich bei 15 % ($n = 1191$) der Migranten eine Eosinophilie [13]. Dabei wurden als häufigste parasitäre Erkrankungen, die eine Eosinophilie erklären können, in 6 % eine Bilharziose (*Schistosomiasis*) und in 5 % eine Infektion durch den Zwergfadenwurm (*Strongyloides stercoralis*) nachgewiesen. In weiteren 5 % bestand eine parasitäre Erkrankung durch einen selteneren Erreger (u. a. Filarien, Trichinen, viszerale *Larva migrans*, Spulwürmer, Zystizerkose und Echinokokkose; [14]).

Bei Reiserückkehrern ist eine Bluteosinophilie seltener als bei Migranten. In

einer 2008 veröffentlichten Arbeit lag sie bei 8,6 % ($n = 82$). In der Hälfte der Fälle wurde ursächlich eine Bilharziose gefunden [10]. Eine ältere deutsche Publikation mit sehr hoher Fallzahl ($n = 14.298$) konnte eine Eosinophilie in 4,8 % ($n = 689$) nachweisen und in 313 Fällen wurden humanpathogene Würmer gefunden [9]. Dies zeigt, dass eine Bluteosinophilie bei Reisenden und Migranten zwar häufig auftritt, jedoch nicht immer Wurmerkrankungen nachgewiesen werden können.

» Die Diagnostik von Wurminfektionen ist komplex

Der positive Vorhersagewert einer Eosinophilie für eine Infektion mit Helminthen lag in verschiedenen Studien nur zwischen 14 und 38 % [9, 15, 16]. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der Komplexität der Diagnostik von Wurminfektionen, so dass auch in Speziallabors mit falsch-negativen Ergebnissen gerechnet werden muss. Beispielfhaft konnte die Analyse von 2591 Stuhlproben von Reisenden mit Hilfe der Mikroskopie eine Infektion mit dem Zwergfadenwurm nur in 0,1 % ($n = 3$) der Studienpopulation detektieren, wohingegen die Polymerasekettenreaktion (PCR) in 0,8 % ($n = 21$) ein positives Ergebnis erbrachte [17].

Die chronische Bilharziose, zystische Echinokokkose und chronische Zystizerkose kann so jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Höhe der Eosinophilie lässt einen ungefähren Rückschluss auf

Hier steht eine Anzeige.



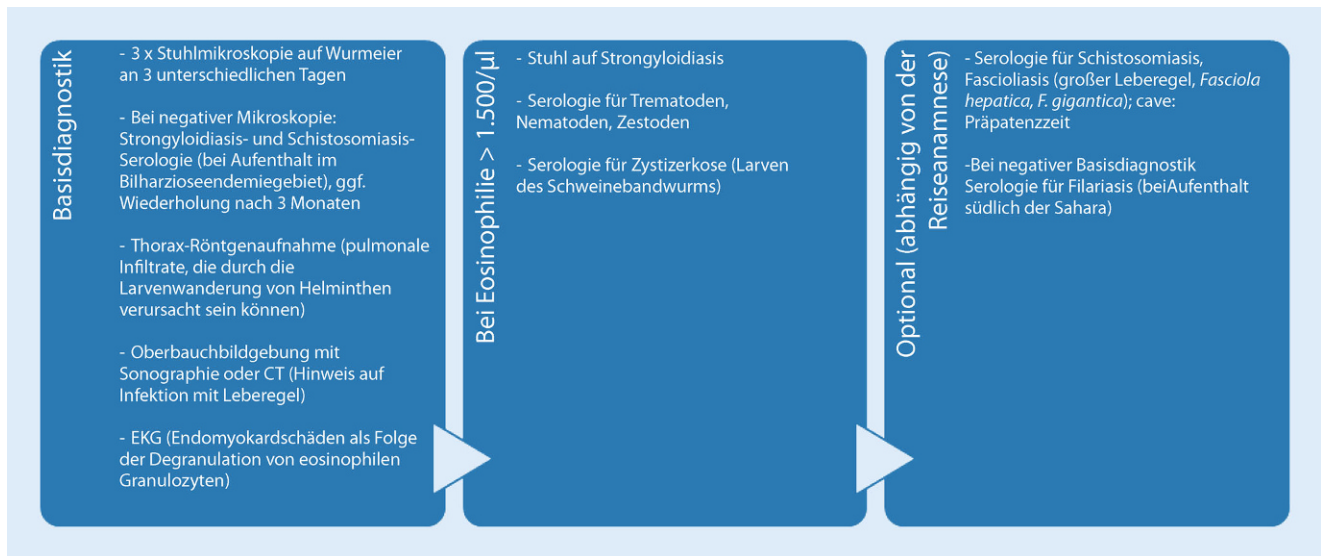


Abb. 1 ▲ Diagnostisches Vorgehen bei Eosinophilie nach Tropenaufenthalt [6]

die Ursache zu, was in der Praxis richtungsweisend eingesetzt werden kann. So konnte eine rezent publizierte Studie an einer Population von 6618 Reisenden und Migranten zeigen, dass der Grad der Bluteosinophilie bei Infektionen durch Helminthen signifikant höher ist als bei anderen Ursachen (Median 981 vs. 710 Eosinophile pro μl ; $p = 0,001$). Dagegen war das Gesamt-IgE in beiden Gruppen nur leicht erhöht und statistisch nicht richtungsweisend [18].

Außerdem kann der Grad der Eosinophilie auch Hinweise auf die Art des Helminthen geben: Infektionen durch Hakenwürmer, Filarien, Strongyloides, Ascariden und die rezent erworbene Schistosomiasis gehen durchschnittlich mit Bluteosinophilen $>1000/\mu\text{l}$ einher. Im Gegensatz dazu führen Infektionen mit Echinokokken und Madenwürmern durchschnittlich zu niedrigeren Eosinophilen ($500\text{--}1000/\mu\text{l}$). Besonders hohe Werte werden bei Hakenwurminfektionen beobachtet (durchschnittlich $3063/\mu\text{l}$; [9]). In einem aktuell publizierten Fall einer Hakenwurminfektion, die in Thailand erworben wurde, lag die beobachtete Bluteosinophilie bei $6190/\mu\text{l}$ (45 %; [19]).

Diagnostisches Vorgehen bei Eosinophilie

Für die Abklärung einer Eosinophilie nach Tropenaufenthalt gibt es weder

für Migranten noch für Reisende evidenzbasierte Empfehlungen. Ein Artikel mit Leitliniencharakter, der 2008 von Ehrhardt et al. veröffentlicht wurde [6], empfiehlt ein strukturiertes Vorgehen, welches schematisch in **Abb. 1** dargestellt ist.

Bei der Diagnostik muss bedacht werden, dass die Eosinophilie besonders in der Präpatenzzeit (Zeitraum zwischen Zeitpunkt und klinisch/paraklinischer Nachweisbarkeit der Infektion) ausgeprägt ist, in der nur Wurmlarven im Körper vorhanden sind und adulte Würmer oder Wurmeier noch fehlen [6].

Steckbrief Schistosomiasis

Die Bilharziose ist in weiten Teilen Afrikas (*Schistosoma haematobium*, *S. mansoni* und *S. intercalatum*), Südamerikas (*S. mansoni*) und Südostasiens (*S. japonicum* und *S. mekongi*) verbreitet [20, 21].

Während bei Touristen und Reisenden am häufigsten die akute Form der Bilharziose mit hohem Fieber, Hepatosplenomegalie und hoher Eosinophilie zu erwarten ist (Katayama-Fieber), sind Migranten eher von der chronischen Infektion betroffen [21, 22]. Nach circa 3 Monaten ist der Entwicklungszyklus der Pärchenegel im Menschen abgeschlossen (symptomfreie Präpatenzzeit). Besonders problematisch ist der granulomatöse Entzündungsprozess in der Umgebung von im Gewebe persistie-

renden Eiern. Dabei prädestiniert die Infektion mit *S. haematobium* eher für einen urogenitalen Befall und die anderen Schistosomenspezies für einen Befall des Darms. Gastrointestinale Symptome können rezidivierende abdominale Beschwerden, Kolonpolypen, Kolitiden und blutige Stühle sein. Typische urogenitale Symptome sind Hämaturie, Dysurie, Blutungen der Blasenwand, Hämospemie, Hydrozele, Harnleitersstenose, Zystitis, Urethritis, Salpingitis, vesikovaginale Fisteln, Infertilität, Prostatitis und Epididymitis [23–26]. Zu den Komplikationen gehören Karzinome der Blase und Infektionen der oberen Harnwege und des Reproduktionstrakts [23, 27].

» Die hepatolienale Bilharziose ist besonders gefürchtet

Bei der hepatolienalen Bilharziose, einem Subtyp der intestinalen Bilharziose, gelangt ein großer Teil der Wurmeier mit dem Blutstrom in die Leber. Die Eier verfangen sich in den präsinusoidalen Lebergefäßen und führen dort zu Entzündungsreaktionen mit anschließender Bildung von Eigranulomen. Im weiteren chronischen Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Fibrosierung (Pfeifenstielfibrose) und der Ausbildung von gastroösophagealen Varizen [27]. Da dieses Krankheitsbild schon bei Jugendli-

chen zu portaler Hypertension und akut lebensbedrohlichen Ösophagusvarizenblutungen führen kann, ist es besonders gefürchtet [28].

Die Diagnostik der Schistosomiasis wird in **Tab. 1** zusammengefasst.

Nach erfolgter Therapie (**Tab. 2**) sind Verlaufskontrollen nach 6, 12 und 24 Monaten empfohlen [25].

Steckbrief Strongyloidiasis

Der Zwergfadenwurm (*Strongyloides stercoralis*; **Abb. 2**) ist weltweit in den Tropen und Subtropen aber auch in gemäßigten Regionen verbreitet.

Das kutane Infektionsstadium ist gekennzeichnet durch ein juckendes Exanthem. Die Larven können täglich ca. 8 cm weit wandern (*Larva migrans*). Während der Lungenpassage können Husten, Fieber und Pneumonien (Löffler-Syndrom, **Tab. 2**) auftreten. Der Dünndarmbefall geht mit Oberbauchschmerzen und Durchfällen einher. Die Strongyloidiasis bei Immunkompetenz ist in der Regel von einem asymptomatischen bis leichten klinischen Verlauf gekennzeichnet. Bei Immunsuppression sind durch Autoinfektion Hyperinfektionen mit klinisch sehr schweren und lebensbedrohlichen Verläufen möglich, die dann zu einem schweren zöliakieähnlichen Krankheitsbild führen können.

Die Diagnostik (**Infobox 1**) sollte bei Patienten ggf. auch unabhängig von der Reiseanamnese in Erwägung gezogen werden, wenn eine immunsuppressive Erkrankung bekannt ist (z. B. humanes Immundefizienzvirus [HIV], humanes T-lymphotropes Virus [HTLV], Leukämie, Lymphom oder Transplantation) oder eine iatrogene immunsuppressive Therapie durchgeführt werden soll. Außerdem sollte bei unklarer Eosinophilie und positiver Reiseanamnese für endemische Gebiete nach Strongyloides gesucht werden. Die Therapie ist in **Tab. 3** dargestellt. Bei immunsupprimierten Patienten mit Hyperinfektionen sollte die Behandlung solange fortgeführt werden, bis die Sputum- bzw. Stuhluntersuchungen über 2 Wochen negativ bleiben [28, 31].

Pneumologie 2018 · 15:322–332 <https://doi.org/10.1007/s10405-018-0197-3>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

A. Moeser · M. W. Pletz · S. Schmiedel · J. Richter · B. Schleenvoigt

Eosinophilie bei pulmonalen Infektionen

Zusammenfassung

Neben Allergien, Autoimmunerkrankungen, Vaskulitiden, Dermatosen, Malignomen und Medikamentennebenwirkungen können sowohl parasitäre als auch nichtparasitäre Infektionen Ursachen für eine Eosinophilie sein. Bei Tropenrückkehrern stellen parasitäre Infektionen die häufigste Ursache für eine Eosinophilie dar. Dabei kann das jeweilige Ausmaß der Eosinophilie Rückschlüsse auf die Art des Erregers liefern. Zur Abklärung der Eosinophilie nach Tropenaufenthalt sollten primär dreimalige Stuhluntersuchungen auf Wurmeier und zusätzlich ggf. Serologien bezüglich Helminthen veranlasst werden. Komplettiert wird die Diagnostik durch eine Thorax-Röntgenaufnahme, eine Sonographie des Oberbauchs und ein Elektrokardiogramm (EKG). In den letzten Jahren werden in

spezialisierten Laboren molekulare Techniken (Multiplex-Polymerasekettenreaktion, PCR) für die Diagnostik von Wurmeiern und intestinalen Parasiten im Stuhl eingesetzt, die eine deutlich höhere Sensitivität als die klassischen Stuhlnachweismethoden haben. Nichtparasitäre Infektionen, die zu einer relevanten Blut- oder lediglich pulmonalen Eosinophilie (bronchoalveoläre Lavage, BAL) führen, umfassen die Kryptokokkose sowie endemische Systemmykosen (Kokzidioidomykose, sehr selten bei Histoplasmose) und Schimmelpilzinfektionen (*Aspergillus fumigatus*, *Mucor spp.*).

Schlüsselwörter

Eosinophilie · Parasitäre Infektion · Helminthose · Echinokokkose · Kryptokokkose

Eosinophilia in pulmonary infections

Abstract

Eosinophilia can be caused by a variety of diseases including allergies, autoimmune diseases, vasculitides, dermatoses, malignancies and drug-induced side effects as well as parasitic and non-parasitic infections. In patients returning from the tropics parasitic infections are the most frequent cause of eosinophilia. The extent of eosinophilia can provide information about the type of pathogen. The diagnostic approach to eosinophilia in travelers returning from the tropics primarily includes three stool examinations for worm eggs and, if necessary, serological tests for helminths. Additionally, a chest x-ray, an ultrasound of the abdomen and an electrocardiogram (ECG) provide

information about organ involvement. Recently, specialized laboratories use molecular techniques (multiplex PCR) to detect worm eggs and intestinal parasites in the stool, which provide a significantly higher sensitivity than traditional stool examination techniques. Cryptococcosis, endemic systemic mycoses (coccidioidomycosis, very rarely histoplasmosis) and invasive mould infections (*Aspergillus fumigatus*, *Mucor spp.*) are non-parasitic causes of eosinophilia in blood and bronchoalveolar lavage (BAL).

Keywords

Eosinophilia · Parasitic infection · Helminthiasis · Echinococcosis · Cryptococcosis

Steckbrief Hakenwürmer

Hakenwurminfektionen durch *Necator americanus* und *Ancylostoma duodenale* sind in den Tropen und Subtropen sehr häufig. Zur Infektion kommt es über die Haut durch infektiöse Larven, was klinisch mit einer passageren lokalen Hautreaktion einhergehen kann. Anschließend findet eine Lungenwanderung statt (Löffler-Syndrom; **Tab. 3**), die radiologisch durch passagere Infiltrate und klinisch durch trockenen

Husten gekennzeichnet sein kann. Über die Bronchien, die Trachea und den Ösophagus erreichen die Wurmlarven den Darm, wo sie zu Adulten von ca. 10 mm Länge heranreifen. Diese setzen sich an der Darmmukosa fest und saugen Blut. Etwa 6 Wochen nach der Infektion beginnen die adulten Weibchen mit der Eiausscheidung (ca. 10.000/Tag). Die intestinale Phase ist gekennzeichnet von entzündlich erosiven Veränderungen der Darmschleimhaut mit klinischen Beschwerden im Sinne von Bauch-

Tab. 1 Diagnostik der Schistosomiasis [25, 27, 29, 30]

| Akute Schistosomiasis (erste 3 Monate) | Aktive, nicht mehr ganz akute Schistosomiasis |
|--|--|
| PCR (Vollblut) | Einachweis aus Stuhl oder Urin (Mittagsurin nach Mikrofiltration oder 24-h-Sammelurin nach Filtration) |
| | Serologie: keine Unterscheidung zwischen zurückliegender und aktiver Erkrankung, falsch-negative Befunde möglich |
| | PCR (Vollblut) |
| | Antigentest aus dem Urin |

PCR Polymerasekettenreaktion

Tab. 2 Medikamentöse Therapie parasitärer Infektionen [25, 28, 31–34]

| Infektion | Therapie |
|--|--|
| Schistosomiasis <i>S. haematobium</i> , <i>S. mansoni</i> und Doppelinfektion <i>S. intercalatum</i> , <i>S. mekongi</i> , <i>S. japonicum</i> | Praziquantel 40 mg/kg Körpergewicht 1x pro Tag p. o. über 3 Tage 60 mg/kg Körpergewicht 1x pro Tag p. o. über 3 Tage (Tagesdosis in 2 Dosen im Abstand von 4–6 h) |
| Strongyloidiasis | Ivermectin 200 µg/kg Körpergewicht 1 x pro Tag p. o. 1–2 Tage Alternativ Albendazol 400 mg 2x pro Tag p. o. 7 Tage |
| Hakenwurminfektionen | Mebendazol 100 mg 2x pro Tag p. o. über 3 Tage Albendazol 400 mg 1x p. o. |
| Sparganose | Praziquantel 120 mg/kg Körpergewicht aufgeteilt auf 3 Dosen pro Tag über 2 Tage p. o. |

Tab. 3 Steckbrief Löffler-Syndrom (akutes Wurmlarvenmigrationssyndrom)

| | |
|-------------|---|
| Symptomatik | Husten, Inappetenz, Rhinitis, ggf. leichtes Fieber |
| Diagnostik | Thorax-Röntgenaufnahme: Flüchtige wandernde Lungeninfiltrate (Löffler-Infiltrate) Labor: Ausgeprägte Bluteosinophilie, Nematoden- und Trematoden-Serologie und -PCR (Wurmeier oder -larven sind im Stuhl selten nachweisbar, da Präpatenzzeit noch nicht abgeschlossen; in respiratorischem Material oder Magenaspirat können Larven unter Umständen nachgewiesen werden) |
| Auslöser | Nematoden (Spulwurm, Hakenwurm, Zwergfadenwurm, Filarien) Trematoden (Lungenegel, <i>Fasciola hepatica</i>), Schistosomen (akute Bilharziose) |

schmerzen und Durchfällen. Chronische Infektionen können zu Eiweißverlust und schweren Anämien führen [32, 33].

Steckbrief pulmonale Sparganose

Die pulmonale Sparganose wird durch Zestoden der Art *Spirometra* und *Sparganum mansoni* verursacht und kommt vorwiegend in Südostasien vor, wobei die Sparganose bei Tieren (Hunde und Katzen) weltweit verbreitet ist. Die Infektion tritt typischerweise nach dem Genuss von rohem oder unzureichend gekochtem Fleisch von Fröschen oder Schlangen (Zwischenwirt) oder dem Genuss ruderfußkrebshaltigen Süßwassers auf und

äußert sich meist durch eine subkutane Infektion. Bei der sehr seltenen pulmonalen Manifestation kommt es zu Husten, Fieber und Thoraxschmerzen. Bei dem Großteil der betroffenen Patienten lässt sich eine periphere Eosinophilie nachweisen, radiologisch können sich verschiedene pulmonale Befunde erheben lassen, die z. T. differenzialdiagnostisch mit der Tuberkulose verwechselt werden können (multiple oder singuläre noduläre Veränderungen, flüchtige Infiltrate, Pleuraergüsse). Die Diagnose kann durch eine Antikörpertestung oder den direkten Wurmnachweis gesichert werden. Die Therapie erfolgt primär chirurgisch oder, wenn dies nicht möglich

ist (viszerale Sparganose, Perikardbeteiligung), medikamentös (■ Tab. 3; [34, 35]).

Steckbrief Echinokokkose

Die Echinokokkose ist eine Zoonose, die durch die Larven (Metazestoden) von *Echinococcus granulosus* (Hundebandwurm) bzw. *Echinococcus multilocularis* (Fuchsbandwurm) hervorgerufen wird. Nicht oder falsch therapiert, verläuft die alveoläre Echinokokkose in >90 % innerhalb von 10–15 Jahren tödlich. Die zystische Echinokokkose ist mit einer deutlich niedrigeren Mortalität (2–4 %) assoziiert.

Die zystische Echinokokkose führt zum Auftreten oft singulärer Zysten, die meist in der Leber (ca. 80 %), seltener in der Lunge auftreten (■ Abb. 3a, b). Klinische Symptome ergeben sich meist durch die raumfordernde Wirkung der Zysten oder durch eine Ruptur in benachbarte Strukturen. Die alveoläre Echinokokkose entwickelt sich fast ausschließlich im rechten Leberlappen und führt nicht zu Zysten. Die Larven breiten sich durch Infiltration oder Metastasierung in andere Organe aus, wobei die Läsion eine zentrale Nekrose aufweisen und partiell multivesikulär erscheinen kann [36].

Eine Eosinophilie tritt intermittierend vor allem bei der zystischen Echinokokkose auf und wird wahrscheinlich durch spontane Leckage der Zysten oder eine okkulte intrabiliäre Ruptur hervorgerufen. Unmittelbar nach einer signifikanten Zystenruptur wird die Eosinophilie vorübergehend supprimiert (<500 Eosinophile/µl) und es kommt zu einer Neutrophilie [37].

Die Diagnostik umfasst bildgebende Befunde (Ultraschall, Computertomographie [CT], evtl. Magnetresonanztomographie [MRT]), Serologie (wobei die Sensitivität der *E. granulosus*-Serologie bei Lungenzysten lediglich 50–60 % beträgt und bei einem Leberbefall deutlich höher ist) und ggf. Histopathologie, Mikroskopie und PCR [36].

Die zystische Echinokokkose wird stadienspezifisch therapiert. Dabei kommt sowohl eine perkutane Zystenpunktion bei Leberzysten, ggf. auch die endobronchial ultraschallgestützte Punktion pulmonaler Zysten, als auch die chirurgische

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 2 ◀ *Strongyloides stercoralis* (Mit freundl. Genehmigung © Dr. Michael Baier/Jena, alle Rechte vorbehalten)

Entfernung und eine alleinige medikamentöse Therapie (bei inoperablen Patienten, multiplen oder peritonealen Zysten, sehr kleinen Zysten in Leber oder Lunge) mit Albendazol oder Mebendazol in Frage [38].

» Bei der alveolären Echinokokkose ist nur die frühe Diagnosestellung erfolgsversprechend

Aufgrund des invasiven Wachstums der alveolären Echinokokkose ist lediglich eine frühe Diagnosestellung und eine Kombination aus radikaler operativer Entfernung der tumorartigen Läsionen in Verbindung mit einer antiinfektiven Therapie mit Albendazol oder Mebendazol über mindestens 2 Jahre postoperativ erfolgsversprechend. Allerdings werden die meisten Patienten erst in einem späteren Stadium diagnostiziert [36].

Der eosinophile Granulozyt bei nichtparasitären pulmonalen Infektionen

Neben den parasitären Lungenerkrankungen können auch pulmonale Infektionen mit Pilzen selten mit einer unterschiedlich ausgeprägten pulmonalen oder systemischen Eosinophilie assoziiert sein.

Kryptokokkose

Cryptococcus neoformans und *C. gattii* sind bekapselte Hefepilze, die ubiquitär insbesondere in Tauben- und anderem Vogelkot, in der Erde und auf Bäumen vorkommen. Infektionen treten durch die Inhalation des trockenen Pilzstaubes in die Lunge auf, wo es zur Proliferation und anschließend zur hämatogenen Streuung (Gehirn, Lymphknoten, Leber, Milz, Nieren, Haut) mit potenziell lebensbedrohlichen Verläufen kommt. Typischerweise erkranken Patienten mit zellulärer Immundefizienz, vor allem HIV-Infizierte (AIDS-definierende Erkrankung), aber auch Patienten unter systemischer Kortikosteroidtherapie, nach Organtransplantation, mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, Diabetes oder Sarkoidose. Allerdings sind auch gelegentlich immunkompetente Patienten betroffen, vorrangig bei ausschließlich pulmonalen Infektionen sowie Infektionen mit *C. gattii* [39–42].

» Die Symptomatik der Kryptokokkose ist abhängig von den betroffenen Organsystemen

Die Symptomatik der Kryptokokkose ist unspezifisch und abhängig von den betroffenen Organsystemen. Sie kann mild, aber auch sehr schwer ausgeprägt sein und mit Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Fieber, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Husten und verschiedenen Hautmanifestationen einhergehen [42].

Infobox 1 Diagnostik der Strongyloidiasis [28, 31]

- Larvennachweis aus ...
 - Duodenalsaft
 - wiederholten Stuhluntersuchungen (nach Anreicherung oder Filtermethoden; z. B. nach Baermann oder Horadi-Mori)
 - Sputum
 - bronchoalveolärer Lavage (BAL)
- PCR (Speziallaboratorien)
- Serologie (Sensitivität 90%)

Die Prädominanz eines bestimmten Lymphozytentyps entscheidet darüber, ob die Immunantwort auf den Pilz neutrophil (IL-17A-produzierende T-Zellen) oder eosinophil (IL-5-produzierende T-Zellen) geführt wird, mit möglichen Auswirkungen auf den Erkrankungsverlauf [43]. Die Rolle der Eosinophilen bei der Kryptokokkose ist nicht vollständig geklärt und wahrscheinlich abhängig vom spezifischen Wirtsmilieu [44]. In einer Studie mit 52 gesunden, an disseminierter Kryptokokkose erkrankten Kindern in China fiel bei 42% eine Eosinophilie (8,1–57%) und bei 52% ein erhöhtes Gesamt-IgE auf [40]. In Fallberichten von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Kryptokokkose und Eosinophilie waren sowohl disseminierte Infektionen als auch lokalisierte Infektionen der Lunge berichtet worden. Die Patienten hatten teilweise prädisponierende Erkrankungen (Sarkoidose, Malignität); eine Patientin erkrankte 5 Monate postpartal [41].

Die Diagnose kann durch eine positive Kultur oder den Nachweis des Kryptokokkenantigens im Liquor, Serum oder in der bronchoalveolären Lavage (BAL) gesichert werden. Die Therapie erfolgt mit liposomalem Amphotericin B in Kombination mit Flucytosin in der Induktionstherapie und Fluconazol als Erhaltungstherapie. Die Therapiedauer ist abhängig von der Grunderkrankung [42].

Kokzidioidomykose

Kokzidioidomykose („valley fever“) ist eine endemische Infektion durch einen dimorphen Pilz im Südwesten der USA, Mexiko und Südamerika. *Coccidioides*

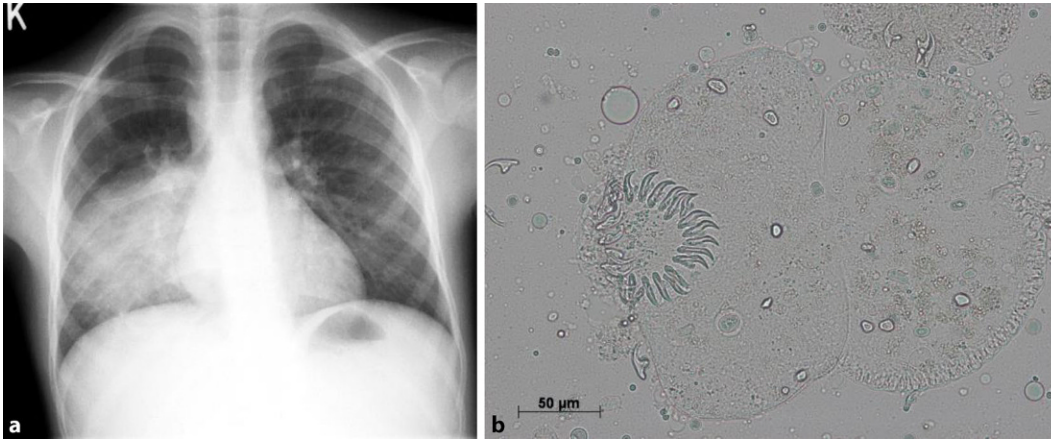


Abb. 3 ▲ **a** Hämoptysen bei zystischer Echinokokkose der Lunge und Leber bei einem 8-jährigen türkischen Mädchen. Die Verdachtsdiagnose bestätigte sich serologisch und parasitologisch durch Nachweis im Sputum (charakteristische Häkchen). (Mit freundl. Genehmigung © Prof. Dott. Univ. Pisa Joachim Richter/Berlin, alle Rechte vorbehalten). **b** Skolex mit Häkchen (Leberpunktat). (Mit freundl. Genehmigung © Dr. Martha Charlotte Holtfreter/Düsseldorf, alle Rechte vorbehalten)

spp. werden als Arthrokonidien in Sandstaub inhaled und führen bei den meisten immunkompetenten Patienten zu einer geringen bis fehlenden Symptomatik. Die Patienten, die an einer Kokzidioidomykose erkranken, leiden meist an einer selbstlimitierenden Bronchitis oder Pneumonie, typischerweise mit Fatigue, Exanthem und subakutem Erkrankungsbeginn. Die klassische klinische Triade des „Wüstenrheumatismus“ („desert rheumatism“) beinhaltet Fieber, Arthralgie und Erythema nodosum. Bei sehr wenigen, meist immunsupprimierten Patienten kann ein fulminanter Verlauf, eine disseminierte Erkrankung (Haut, Weichgewebe, Knochen, Meningen) oder ein chronisch progressiver Verlauf vorkommen. Zudem sind Reaktivierungen nach Beginn einer Immunsuppression mit schweren pulmonalen („acute respiratory distress syndrome“, ARDS) oder disseminierten Verläufen möglich. In unseren Breiten sollte die Anamnese immunsupprimierter erkrankter Patienten daher auch eine (das gesamte bisherige Leben) entsprechende Reiseanamnese umfassen, da Reaktivierungen der Erkrankung nach Intervallen von mehr als 20 Jahren beschrieben wurden [45].

Radiologisch kommen fokale oder diffuse Infiltrate, Kavernen, Pleuraergüsse, Lymphadenopathie, mikronoduläre oder miliare Infiltrate im akuten Stadium und Knoten oder dünnwandige Kavernen als Spätkomplikationen vor. Die Diagnose

kann mit Hilfe einer Serologie, ggf. serieller Serologie gestellt werden [2]. Bei 30–50% der Patienten mit auf die Lunge begrenzter Infektion lässt sich eine milde periphere Eosinophilie – oft auch eine BAL-Eosinophilie – darstellen, bei disseminierten Verläufen ist häufiger eine deutliche periphere Eosinophilie vorhanden [2, 37].

Die Therapie erfolgt bei Immunsupprimierten antimykotisch mit Fluconazol, liposomalem Amphotericin B, Voriconazol oder Itraconazol über 3–6 Monate. Bei ARDS insbesondere mit sekundärer eosinophiler Pneumonie ist ggf. eine zusätzliche Steroidtherapie zu diskutieren [2].

Histoplasmose

Sehr selten wurde eine periphere Eosinophilie in Assoziation mit der einer disseminierten Histoplasmose beschrieben [46, 47]. Die Erkrankung wird durch den dimorphen Pilz *Histoplasma capsulatum* hervorgerufen und tritt endemisch in den Mississippi- und Ohio-Flusstälern der USA auf. Der Pilz findet sich im Gastrointestinaltrakt von Fledermäusen und auf dem Federkleid von Vögeln. Die Primärinfektion verläuft oft oligo- oder asymptomatisch. Abhängig von der Erregermenge manifestiert sich die akute Histoplasmose typischerweise als eine granulomatöse Erkrankung der Lunge mit Fieber, Kopfschmerzen, unproduktivem Husten und Thoraxschmerzen. Die

chronische pulmonale Histoplasmose kann sich mit Kavernen aber auch als nichtkavernöse Verlaufsform darstellen. Eine extrapulmonale disseminierte Verlaufsform tritt insbesondere bei immunsupprimierten Patienten und Patienten mit Hyper-IgM-Syndrom auf und äußert sich durch Fieber, Gewichtsverlust, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie und Blutbildveränderungen. Die Diagnosestellung umfasst neben radiologischen Befunden die Serologie und den Antigentest im Urin. Die Therapie ist bei einer Erkrankungsdauer von mehr als 4 Wochen indiziert und erfolgt antimykotisch mit Itraconazol, ggf. nach einer Induktionstherapie mit liposomalem Amphotericin B bei progressiver disseminierter Histoplasmose [46, 48].

Schimmelpilzinfektionen

Typischerweise tritt eine pulmonale (und periphere) Eosinophilie im Rahmen von Erkrankungen durch Schimmelpilze im Sinne von allergischen (allergische bronchopulmonale Aspergillose, ABPA) bzw. Hypersensitivitätsreaktionen (Hypersensitivitätspneumonitis) auf. Allerdings existieren Fallberichte über einen Übergang von Überempfindlichkeitsreaktion zu invasiver Infektion bei immunkompetenten Patienten. Hier ist entsprechende Aufmerksamkeit geboten. In einem Fallbericht bei einem Patienten mit Asthma-COPD-Overlap-Syndrom und ausgeprägter peripherer ($1 \times 10^9/l$)

und pulmonaler Eosinophilie (BAL 82% Eosinophile) sowie Fadenpilzen in der BAL wurde bei erfüllten ABPA-Kriterien eine Therapie mit Kortikosteroiden und Voriconazol eingeleitet. In der endgültigen Pilzkultur ließen sich dann jedoch intrinsisch Voriconazol-resistente Mukormyzetten der Spezies *Cunninghamella bertholletiae* nachweisen. Der Patient verstarb trotz Umstellung auf liposomales Amphotericin B an einer in der Obduktion gesicherten disseminierten Mukormykose [49]. Meeker et al. beschreiben zwei immunkompetente Brüder, die zeitlich einer massiven Exposition durch verschimmeltes Heu ausgesetzt waren. Während einer der Brüder eine klassische Hypersensitivitätspneumonitis entwickelte, fand sich bei dem anderen eine invasive Aspergillose [50].

Am Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Pilze mit hoher Chitinexpression (Zellwandbestandteil von Fadenpilzen) zu einer erhöhten Atemwegeeosinophilie und zur verstärkten Transkription von Th2-assoziierten Chemokinen führen können und eine Th2-Antwort gegenüber einer Th1-Antwort deutlich weniger protektiv ist und den Übergang in eine invasive Infektion ermöglichen kann [51].

Fazit für die Praxis

- Ergibt die Reiseanamnese einen Aufenthalt in den Tropen, sollten bei pulmonaler oder Bluteosinophilie parasitäre Infektionen in Betracht gezogen werden.
- Die Höhe der Eosinophilie kann Hinweise auf den auslösenden Erreger liefern.
- Das Löffler-Syndrom und die pulmonale Echinokokkose sind die vorrangigen pulmonalen Beteiligungen im Rahmen von parasitären Erkrankungen. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten und (vorwiegend pulmonaler) Eosinophilie kommen auch Pilzinfektionen (Kryptokokkose, Kokzidioidomykose, Histoplasmose, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*) ätiologisch in Frage.
- Die Diagnostik umfasst neben der spezifischen parasitologischen Diag-

nostik aus Stuhl, Urin, Sputum oder BAL serologische Methoden, die PCR-Diagnostik sowie eine Bildgebung.

- Therapeutisch kommen meist medikamentöse Optionen, z. T. auch chirurgische Methoden zur Anwendung.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Moeser

Institut für Infektionsmedizin und
Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum
Jena

Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland
anne.moeser@med.uni-jena.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Moeser, M.W. Pletz, S. Schmiedel, J. Richter und B. Schleenvoigt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Rothenberg ME (1998) Eosinophilia. *N Engl J Med* 338:1592–1600
2. Malo J, Luraschi-Monjagatta C, Wolk DM et al (2014) Update on the diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. *Ann Am Thorac Soc* 11:243–253
3. Fayer R, Esposito DH, Dubey JP (2015) Human infections with sarcocystis species. *Clin Microbiol Rev* 28:295–311
4. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF Jr. et al (2007) Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol* 7:975–987
5. Nutman TB (2007) Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am* 27:529–549
6. Ehrhardt S, Burchard GD (2008) Eosinophilia in returning travelers and migrants. *Dtsch Arztebl Int* 105:801–807
7. Sims H, Erber WN (2011) Investigation of an incidental finding of eosinophilia. *BMJ* 342:d2670
8. Brigden M, Graydon C (1997) Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med* 121:963–967
9. Schulte C, Krebs B, Jelinek T et al (2002) Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis* 34:407–411
10. Meltzer E, Percik R, Shatzkes J et al (2008) Eosinophilia among returning travelers: a practical approach. *Am J Trop Med Hyg* 78:702–709
11. Pardo J, Carranza C, Muro A et al (2006) Helminth-related eosinophilia in African immigrants, Gran Canaria. *Emerging Infect Dis* 12:1587–1589
12. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R, Norman FF et al (2015) Screening of imported infectious diseases among asymptomatic sub-Saharan African and

Latin American immigrants: a public health challenge. *Am J Trop Med Hyg* 92:848–856

13. Barnett ED, Weld LH, McCarthy AE et al (2013) Spectrum of illness in international migrants seen at GeoSentinel clinics in 1997–2009, part 1: US-bound migrants evaluated by comprehensive protocol-based health assessment. *Clin Infect Dis* 56:913–924
14. McCarthy AE, Weld LH, Barnett et al (2013) Spectrum of illness in international migrants seen at GeoSentinel clinics in 1997–2009, part 2: migrants resettled internationally and evaluated for specific health concerns. *Clin Infect Dis* 56:925–933
15. Libman MD, MacLean JD, Gyorkos TW (1993) Screening for schistosomiasis, filariasis, and strongyloidiasis among expatriates returning from the tropics. *Clin Infect Dis* 17:353–359
16. Harries AD, Myers B, Bhattacharya D (1986) Eosinophilia in Caucasians returning from the tropics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 80:327–328
17. ten Hove RJ, vans Esbroeck M, Verwoort T et al (2009) Molecular diagnostics of intestinal parasites in returning travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:1045–1053
18. Salzer HJF, Rolling T, Vinnemeier CD et al (2017) Helminthic infections in returning travelers and migrants with eosinophilia: diagnostic value of medical history, eosinophil count and IgE. *Travel Med Infect Dis* 20:49–55
19. Schleenvoigt BT, Richter J, Burchard GD, Baier M4 (2018) 56-Year-Old Patient with Unclear Diarrhea after Thailand Trip. *Dtsch Med Wochenschr.* 143:861–862. <https://doi.org/10.1055/a-0579-5908>
20. WHO (2018) Schistosomiasis, fact sheet no115. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Zugegriffen: 26.03.2018
21. Meltzer E, Artom G, Marva E et al (2006) Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. *Emerging Infect Dis* 12:1696–1700
22. Savioli L, Gabrielli A, Neve H (1990) Vulvar schistosoma haematobium lesion treated with praziquantel. *Trop Doct* 20:45–46
23. Bustinduy AL, King CH (2014) Schistosomiasis. In: Zumla AI, Cook GC (Hrsg) *Mansons's tropical diseases*. Elsevier, Edinburgh, S698–725
24. Figueiredo J, Richter J, Belo S et al (2013) Urogenital schistosomiasis presenting genital and urinary tract lesions and abdominal discomfort in a sterile Angolan woman. *J Genit Syst Disord* 2:31–34
25. AWMF (2017) Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Schistosomiasis (Bilharziose). AWMF 042/005 S1
26. Richter J, Hatz C, Haussinger D (2003) Ultrasound in tropical and parasitic diseases. *Lancet* 362:900–902
27. Richter J, Ruppel A (2010) Schistosomiasis oder Bilharziose. In: Löscher T, Burchard GD (Hrsg) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York, S676–703
28. WHO (2018) Strongyloidiasis. http://www.who.int/intestinal_worms/epidemiology/strongyloidiasis/en/. Zugegriffen: 26.03.2018
29. Wichmann Det al (2009) Diagnosing schistosomiasis by detection of cell-free parasite DNA in human plasma. *PLoS Negl Trop Dis* 3:e422
30. Wichmann D, Poppert S, Von Thien H et al (2013) Prospective European-wide multicenter study on a blood based real-time PCR for the diagnosis of acute schistosomiasis. *BMC Infect Dis* 13:55. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-55>

Hier steht eine Anzeige.



31. CDC (2016) Parasites – strongyloides. <https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/>. Zugegriffen: 26.03.2018
32. CDC (2013) Parasites – hookworm. <https://www.cdc.gov/parasites/hookworm/>. Zugegriffen: 26.03.2018
33. Burchard GD, Löscher T (2010) Intestinale Nematodeninfektionen. *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York, S770–789
34. Anantaphruti MT, Nawa Y, Vanvanitchai Y (2010) Human sparganosis in Thailand: an overview. *Acta Trop* 118:171–176
35. Li N, Xiang Y, Feng Y et al (2015) Clinical features of pulmonary sparganosis. *Am J Med Sci* 350(6):436–441. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000578>
36. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the Who-IWGE (2009) Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic an alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 114:1–16
37. O’Connell EM, Nutman TB (2015) Eosinophilia in infectious diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 35:493–522. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.05.003>
38. Avsar K, Behr J, Lindner M et al (2016) Punktion einer Lungenzyste und eosinophile Pneumonie. Fallbericht einer pulmonalen Echinokokkose bei einem Flüchtling. *Pneumologie* 70:505–509
39. Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL et al (2014) Cryptococcus neoformans and cryptococcus gattii, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4:a19760. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019760>
40. Gao LW, Jiao AX, Wu XR et al (2017) Clinical characteristics of disseminated cryptococcosis in previously healthy children in China. *BMC Infect Dis* 17:359. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2450-5>
41. Yokoyama T, Kadowaki M, Yoshida M et al (2018) Disseminated cryptococcosis with marked eosinophilia in a postpartum woman. *Intern Med* 7:135–139
42. Schmiedel Y, Zimmerli S (2016) Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and pneumocystis pneumonia. *Swiss Med Wkly* 146:w14281. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14281>
43. Wiesner DL, Smith KD, Kashem SW et al (2017) Different lymphocyte populations direct dichotomous eosinophil or neutrophil responses to pulmonary cryptococcosis. *J Immunol* 198:1627–1637
44. Heung LJ (2017) Innate immune responses to cryptococcus. *J Fungi (Basel)* 3:35. <https://doi.org/10.3390/jof3030035>
45. Seltzer J, Broadus VC, Jacobs R et al (1986) Reactivation of coccidioides infection. *West J Med* 145:96–98
46. Kumar R, Sharma P, Dey P et al (2017) An unusual cause of fever, generalized lymphadenopathy and eosinophilia in a HCV-positive 6-year-old boy. *Indian J Hematol Blood Transfus* 33:130–132
47. Bullock WE, Artz RP, Bhatena D et al (1979) Histoplasmosis. Association with circulating immune complexes, eosinophilia, and mesangiopathic glomerulonephritis. *Arch Intern Med* 139:700–702
48. Akram SM, Koirala J (2018) Histoplasmosis. *StatPearls, Treasure Island*
49. Hirano T, Yamada M, Sato K et al (2017) Invasive pulmonary mucormycosis: rare presentation with pulmonary eosinophilia. *BMC Pulm Med* 17:76. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0419-1>
50. Meeke DP, Gephardt GN, Cordasco EM Jr et al (1991) Hypersensitivity pneumonitis versus invasive pulmonary aspergillosis: two cases with unusual pathologic findings and review of literature. *Am Rev Respir Dis* 143:431–436
51. O’Dea EM, Amarsaikhan N, Li H et al (2014) Eosinophils are recruited in response to chitin exposure and enhance Th2-mediated immune pathology in *Aspergillus fumigatus* infection. *Infect Immun* 82:3199–3205. <https://doi.org/10.1128/IAI.01990-14>

Auch Online-Zugang zu allen Beiträgen Ihres Zeitschriftenabonnements

Wussten Sie, dass Sie als Abonnent dieser Zeitschrift automatisch Online-Zugriffsrechte auf das gesamte Beitragsarchiv und die CME-Kurse haben?

Der Zugang zu Ihrer Online-Bibliothek und den CME-Kursen ist im Abonnement Ihrer Zeitschrift inbegriffen. Für den Zugang müssen Sie sich lediglich einmal über www.springermedizin.de/register registrieren.



Über diesen QR-Code schnell und einfach registrieren

Bitte nutzen Sie für die Registrierung **Vor- und Nachname** und **Lieferadresse** wie beim Abonnement der Zeitschrift (s. Adressaufkleber auf Ihrem Heft). So kann im System die Zugehörigkeit zu Ihrer Zeitschrift sichergestellt werden.

Aufgrund des Heilmittelwerbegesetzes dürfen die Inhalte der Website nur medizinischen Fachkreisen zur Verfügung gestellt werden. Bei der Anmeldung bitten wir Sie deshalb, einen **Berufsnachweis** vorzulegen.

Bei Medizinern mit Mitgliedschaft in der deutschen Ärztekammer reicht die **einheitliche Fortbildungsnummer** (EFN). Alternativ schicken Sie eine Bestätigung des Arbeitgebers, Studiennachweis oder andere Zeugnisse ganz unkompliziert an kundenservice@springermedizin.de.

Mit Benutzernamen und Passwort haben Sie außerdem Zugang zu den freien Inhalten auf den Seiten von:

www.springermedizin.de
www.aerztezeitung.de

Sollten Fragen oder Probleme auftauchen, wenden Sie sich einfach an Ihren Kundenservice:
kundenservice@springermedizin.de