

Toxoplasmose und Toxocara Infektionen bei Kindern

Th. Neß

1. Toxoplasmose

Eine Infektion mit *Toxoplasma gondii* ist der häufigste Grund für eine Retinochorioiditis beim Menschen. *Toxoplasma gondii* ist ein obligat intrazelluläres, weltweit verbreitetes Protozoon. Der Name leitet sich von der gebogenen Form der Trophozoiten ab (Toxon = Bogen). Es wurde erstmalig 1908 von Nicolle und Manceaux bei einem nordafrikanischen Nager (*Ctenodactylus gundi*) nachgewiesen. Der Lebenszyklus besteht aus einer geschlechtlichen Vermehrung im Endwirt der Katze und einer ungeschlechtlichen Vermehrung im Zwischenwirt (alle Säuger, Vögel, Reptilien) (1,2).

Es existiert in verschiedenen Formen:

Oozysten: Sie sind das Produkt der sexuellen Vermehrung im Dünndarmepithel der Katze und werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Nach einer Sporulation sind sie für bis zu einem Jahr infektiös und zwar sowohl für den Endwirt als auch für die Zwischenwirte.

Tachyzoiten (Trophozoiten): Sie stellen die intrazelluläre Lebensform der Toxoplasmen dar. Sie können alle Zellen des Wirtes befallen und sind plazentagängig.

Gewebssysteme: Gewebssysteme bilden sich nach 6 bis 8 Tagen im befallenen Gewebe aus. Dies sind vor allem Herz- und Skelettmuskel und das Zentralnervensystem, zu dem auch das Auge gehört. Die Gewebssysteme enthalten **Bradyzoiten**, die durch eine sehr langsame Vermehrung gekennzeichnet sind. Diese Gewebssysteme können lebenslang im Gewebe verbleiben.

Diese Lebensformen und die Übertragungswege sind im folgenden Schema zu sehen:

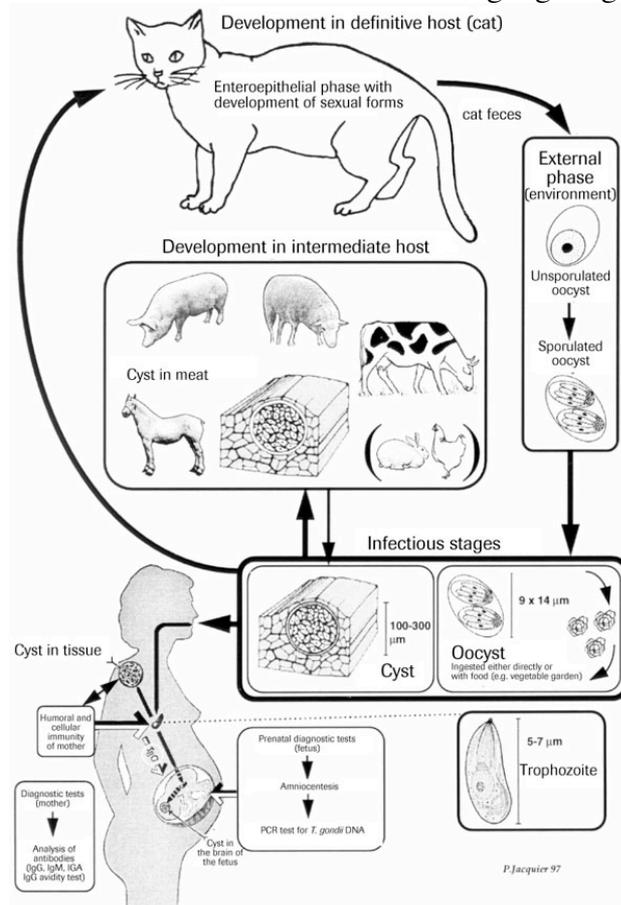


Bild: Dr. Patrick Jacquier, Labor ParaDiag, Bern

Infektionsmodus:

Die **Übertragung** auf den Menschen erfolgt typischerweise durch unzureichend gekochtes und ungekochtes Fleisch. Dabei reicht ungenügende Hygiene bei der Zubereitung aus. Die Oozysten finden sich auch auf ungewaschenem Obst oder Gemüse. Publiziert ist die Übertragung durch Inhalation, Milch (v.a. Ziegenmilch) und durch Transfusion oder Transplantation.

Zu einer **kongenitalen Infektion** kommt es bei erworbener mütterlicher Infektion während oder bis zu 8 Wochen vor der Schwangerschaft sowie bei chronisch-infizierten Schwangeren mit Immunsuppression. Das Risiko der Übertragung ohne Therapie nimmt mit Dauer der Schwangerschaft zu, die Schwere der Erkrankung beim Kind aber ab. Im 1. Trimenon beträgt das Übertragungsrisiko 10 – 15%, im 2. Trimenon 30 % und im 3. Trimenon 60%. Unter antiparasitärer Therapie sinkt das Risiko signifikant. Eine mütterliche Immunität schützt vor der Übertragung. Es besteht daher bei Infektion vor der Schwangerschaft, wenn z.B. bereits ein Kind eine kongenitale Toxoplasmose hat oder bei Reaktivierung einer Retinochorioiditis kein oder nur ein minimales Risiko für das ungeborene Kind. Es gibt aber in jüngster Zeit Berichte aus Brasilien über Einzelfälle der Übertragung trotz lange zurückliegender Toxoplasmoseinfektion (3).

Klinik:

Die **erworbene Infektion beim Immunkompetenten** ist meistens asymptomatisch oder zeigt lediglich eine Schwellung der Halslymphknoten. Selten sind Halsentzündungen, Fieber, Nachtschweiß, Myalgien, ein Hautausschlag oder eine Leberbeteiligung (Hepatomegalie). Die Erkrankung ist selbstlimitierend und heilt nach einigen Wochen ohne Therapie ab.

Bei der **kongenitalen Toxoplasmose** ist das Spektrum der möglichen Folgen sehr viel größer. 85% der Kinder sind bei Geburt normal, aber davon entwickeln über 90% im Laufe des Lebens eine Retinochorioiditis, die häufigste Manifestation der kongenitalen Toxoplasmoseinfektion. Daneben gibt es klinisch unauffällige Kinder mit intrakraniellen Verkalkungen und/oder retinochorioidalen Narben als Zeichen einer abgeheilten Infektion. Die schweren Formen zeigen Hautausschläge, eine Gelbsucht (Ikterus), Blutungen bei Thrombozytopenie, Fieber, Anämie, Erbrechen, Durchfälle, verschiedene Formen von Entzündungen, Ausfällen und Fehlbildungen des Zentralnervensystems, Leber- und Milzschwellung und Lungenentzündungen.

Die **Toxoplasmoseinfektion beim immunsupprimierten Patienten** ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die vor allem bei AIDS-Patienten, aber auch nach Organtransplantation oder bei Hodgkin- und anderen Lymphomen vorkommt. Neben der schweren Augenentzündung leiden bis zu 50 % dieser Patienten unter einer umschriebenen oder diffusen Hirnentzündung (Encephalitis), Rückenmarkentzündung (Myelopathie) und/oder Lungenentzündung.

Das typische Erscheinungsbild der Toxoplasmose am Auge ist die **Retinochorioiditis**. Kennzeichen ist ein intensiv weisser, umschriebener Herd in der Netzhaut mit darüberliegender Glaskörperinfiltration. In der englischen Literatur spricht man vom „Headlight in the fog“. Diese Entzündungen entstehen oft am Rande alter Narben. Gefäßeinscheidungen und eine Iridozyklitis sind sekundär möglich. Die Herde können überall am Fundus vorkommen. **Nach Abheilung** der aktiven Retinochorioiditis entstehen Narben in der Netzhaut mit charakteristischem, pigmentiertem Rand und einem atrophischen, manchmal etwas glasig erscheinenden Zentrum, durch das man auf die grossen Aderhautgefässe und auf die blanke Sklera schauen kann. Ein klassisches Krankheitsbild ist die Sonderform der **juxtapapillären Retinitis JEN-SEN** mit einem papillennahen Toxoplasmoseherd, der unter Zurücklassen eines keilförmigen, posthornförmigen Gesichtsfeldausfalles abheilt. **Disseminierte Herde** finden sich bei Störung des Immunsystems insbesondere der zellulären Immunantwort. Eine beidseitige Makulaläsion kennzeichnet eine kongenitale Infektion. An **Sonderformen** gibt es die **Panuveitis** und das

Bild einer **akuten Retinaneurose**. Diese beiden Formen kommen bei immunsupprimierten und auch bei älteren Patienten gehäuft vor.

Die **systemische erworbene Toxoplasmose** macht im Stadium der generalisierten Infektion keine fokale Entzündung, sondern eine transiente, **retinale Vaskulitis**. Erst nach Monaten bis Jahren kann eine charakteristische fokale Retinochorioiditis folgen.

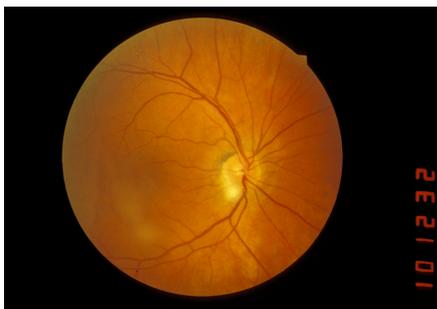
Einige Beispiele:



Aktiver Herd neben einer Narbe



Makulaherd



Juxtapapilläre Retinitis JENSEN



disseminierte Herde bei Haarzelleukämie



Makulanarbe



Retinochorioiditis + Arterienastverschluss

Folgen der Entzündung können Gesichtsfeldausfälle, Sehnervenatrophie, Makulaödem, Gefäßverschlüsse oder eine retinale Neovaskularisation mit Glaskörperblutung sein. Nicht selten kommt es noch nach Jahren am Rande einer Makulanarbe zu einer subretinalen Neovaskularisation.

Die Retinochorioiditis beim immunkompetenten Patienten verläuft **selbstlimitierend über 1 bis 2 Monate**. Die Ränder des Herdes pigmentieren und das Zentrum wird aufgrund der Nekrose der Netzhaut atrophisch. Bei immunsupprimierten Patienten ist der Verlauf deutlich schwerer. Es sind oft multiple Herde, die nicht spontan vernarben und ohne Therapie voranschreiten. Bei diesen Patienten besteht bei bis zu 50 % eine Beteiligung des Zentralnervensystems.

Dies erklärt sich aus den unterschiedlichen Funktionen unserer Immunabwehr bei der Auseinandersetzung mit Toxoplasma. Die zelluläre Antwort (T-Zellen) bewirken das Abheilen der Retinochorioiditis und lösen die Gewebszystenbildung aus. Die auf eine Infektion mit Toxoplasmen gebildeten Antikörper neutralisieren nur freie, nicht aber intrazelluläre Toxoplasmen. Sie liefern also nur einen Schutz gegen die erneute Ausbreitung der Infektion im Körper, z.B. bei Reaktivierung einer Retinochorioiditis.

Der **Beweis einer Infektion** ist nur durch direkten Erregernachweis durch Isolierung, Histologie oder PCR aus Blut, Gewebe oder Flüssigkeiten (z.B: Vorderkammer oder Glaskörper) möglich. IgG und auch IgM Antikörper können in hohen Konzentrationen über einen langen Zeitraum bis lebenslänglich persistieren und lassen daher nicht zwischen einer Neuinfektion oder länger zurückliegenden Infektion unterscheiden.

Alle serologischen Befunde leisten nur den Nachweis einer zurückliegenden Infektion. Eine **aktive lokale Infektion** läßt sich durch die Bestimmung des Goldmann-Witmer Quotienten, der auf eine lokale Antikörperproduktion im Auge hinweist, oder durch die PCR aus der Vorderkammer, nachweisen. Bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere AIDS-Patienten sollte zum Ausschuss einer Encephalitis ein CT oder MRT erfolgen. Im Röntgen Schädel lassen sich bei kongenitaler Toxoplasmose Verkalkungen nachweisen.

Zur **Therapie** stehen eine Reihe von antiparasitären Substanzen, die üblicherweise kombiniert mit Steroiden gegeben werden, zur Verfügung Tab1.

Tabelle 1

Therapie	Dosierung
Pyrimethamin	2 x 100 mg am 1. Tag, dann 25-50mg/Tag
Sulfadiazin	2-4g/Tag
Folinsäure	10mg/Tag
Clindamycin	1500-1800mg/Tag
Atovaquone	2 x 750mg/Tag
Spiramycin	2 x 1 g oder 4 x 500mg/Tag
Steroide	40-60 mg Prednison

Standardkombination ist die Gabe von Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure. Spiramycin ist die einzige Substanz, die aufgrund der geringen Teratogenität in der Frühschwangerschaft empfohlen wird. Obwohl einige Substanzen (Clindamycin; Atovaquone) im Labor auch gegen Gewebszysten wirksam sind, scheint dies, bewertet man das Auftreten von Rezidiven, beim Menschen nicht der Fall zu sein.

Wann wird eine Therapie empfohlen? Nicht sinnvoll erscheint eine Therapie bei alten Narben, unkomplizierter frischer generalisierter Toxoplasmose und bei peripheren retinalen Herden. Therapieren würden wir eine akute Retinochorioiditis, die papillen- oder makulanah liegt oder die eine sehr starke Glaskörperreaktion hervorruft (4). Eine Retinochorioiditis beim Immunsupprimierten ist immer eine Therapieindikation und dies in aller Regel als Dauertherapie. Bei aktiver kongenitaler Toxoplasmose sollte der Kinderarzt über die Therapie entscheiden, die dann über das gesamte erste Lebensjahr erfolgt. **Kontraindiziert** ist eine alleinige Steroidgabe ohne antiparasitäre Medikation. Hier liegen zahlreiche Berichte über dramatische Verschlechterungen vor (5).

Nach neueren Arbeiten aus den Jahren 2002 in Ophthalmology und 2003 in einem Cochrane Review konnte der Nachweis einer sicheren Wirkung unserer bisherigen Behandlungsschemata nicht erbracht werden (6,7,8). Diese Arbeiten kommen zu dem Schluss, daß für alle antiparasitären Medikamente beim Immunkompetenten kein Nachweis vorliegt, dass der Endvi-

sus, die Rezidivrate oder –frequenz beeinflusst werden. Es gibt nur den leichten Hinweis, daß durch eine Langzeittherapie, die Rezidivrate sinkt und zwar für die Dauer der Therapie. Pyrimethamin scheint das höchste Nebenwirkungsrisiko zu haben. Wir empfehlen daher, wenn therapiert wird, die Gabe von Clindamycin beim Immunkompetenten.

2. Toxocara canis (catis)

Toxocara canis (selten auch catis) ist ein ubiquitär vorkommender Hundeparasit. Er gehört zur Gruppe der Nematoden, also der Würmer. Der erwachsene Wurm wird bis zu 10 cm lang und legt bis zu 200.000 Eier pro Tag, die nach 2-3 Wochen infektiös werden. In älteren Untersuchungen wird eine Kontamination in öffentlichen Parks in den USA und West-Europa von 10-30% angegeben. Zur Zeit gibt es in Europa eindeutige Endemiegebiete in Polen und Rumänien.

Die Larven des Toxocara canis entwickeln sich nur bei jungen Hunden und bei trächtigen oder säugenden Hündinnen zu erwachsenen Würmern, die Eier ausscheiden. Bei anderen Hunden und auch beim Menschen entwickeln sich aus den oral aufgenommenen Eiern Larven, die sich in verschiedenen Geweben ablagern.

Beim Menschen trifft die Erkrankung typischerweise Kinder.

Bei Kindern im Alter von 15-30 Monaten führt sie zu dem Krankheitsbild der **Larva migrans visceralis (VLM)**, das meistens asymptomatisch verläuft. Die Symptome reichen von Fieber, Husten, Gewichtsabnahme und juckenden Knoten und Erosionen an der Haut bis zu transienten Lungeninfiltraten. Im Labor findet sich eine deutliche Eosinophilie.

Bei älteren Kindern, im Mittel 7 bis 8 Jahre, kommt es zur **okulären Toxocariasis**. Am häufigsten ist eine unilaterale Ausbildung eines peripheren Netzhautgranuloms mit einer charakteristischen Glaskörper-Netzhautmembran. Seltener sind Granulome am hinteren Pol oder eine Endophthalmitis. Eine Rarität ist der Nachweis von Larven in der klaren Hornhaut.



peripheres Granulom

Im **Labor** besteht auch bei der okulären Toxocariasis, wenn sie noch aktiv ist, eine deutliche Eosinophilie, Im ELISA finden sich bei VLM Titer über 1:32, bei der okulären Toxocariasis Titer über 1:8.

Therapieren sollte man nur bei noch aktiver Infektion mit systemischen oder parabolbären Steroiden und mit Antihelmetika (Albenazol 2 x 400mg). Bei einer Netzhautablösung ist selten eine Vitrektomie erforderlich.

Wichtig ist die **Prävention**. An erster Stelle steht eine gute tiermedizinische Versorgung mit Entwurmung. Daneben sollte der Kontakt zu Welpen (4. Woche bis 4. Monat) sowie zu Hündinnen, die trächtig sind oder säugen, vermieden werden.

Literatur

1. Pavesio C, Lightman S (1996) *Toxoplasma gondii* and ocular toxoplasmosis: pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 80; 1099-1107
2. Holland G, o'Connor G, Belfort R. *Toxoplasmosis* In: Pepose J, Holland G, Wilhelmus K, editor: *Ocular infection and immunity*, 1183-1224, 1996
3. Silveira C, Ferreira R, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort R (2003). *Toxoplasmosis transmitted to a newborn from the mother infected 20 years earlier*. *Am J Ophthalmol* 136(2); 370-371
4. Engstrom R, Holland G, Nussenblatt R, Jabs D (1991). *Current practices in the management of ocular toxoplasmosis*. *Am J Ophthalmol* 111; 601-610
5. Bosch-Driessen E, Rothova A. (1998). *Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis*. *Br j Ophthalmol* 82; 858-860
6. Standford M, See S, Jones L, Gilbert R (2003). *Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review*. *Ophthalmology* 110; 926-931
7. Gilbert R, See S, Jones L, Standford M (2002). *Antibiotics versus control for toxoplasma retinochoroiditis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (1):DC002218,2002
8. Bosch-Driessen L, Berendschot T, Ongkosuwito J, Rothova A (2002). *Ocular Toxoplasmosis. Clinical features and prognosis of 154 patients*. *Ophthalmology*: 109; 869-878