Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae, Vol. 19 (1), pp. 45—50 (1978)

Amöben-Meningoencephalitis: Heilung durch Pyrimethamin

Von

J. Vönöczky

Städtisches Krankenhaus Dunaújváros, Ungarn

Eingegangen am 1. Juni 1977

Bei einem zweijährigen Mädchen, das mit Pneumonie aufgenommen wurde, entwickelte sich eine schwere Meningoencephalitis. Als Erreger wurden im Liquor freilebende Amöben gefunden. In der Therapie war Amphotericin B erfolglos, mit Pyrimethamin wurde jedoch vollkommene Heilung erzielt.

Die Pathogenität der verschiedenen freilebenden Amöben ist seit Jahrzehnten bekannt, und es wurde gezeigt, daß diese Protozoen in Tieren schwere, durch Meningoencephalitis charakterisierte Krankheitsbilder verursachen können [12]. Die ersten Berichte über ähnliche Erkrankungen bei Menschen wurden anläßlich von Sektionen festgestellt [4, 5, 6]. In den letzten zehn Jahren wurden aus den Vereinigten Staaten [5, 7, 11, 13, 14, 15, 16, 17], Australien, usw. etwa 60 Fälle von durch freilebende Amöben verursachte Meningoencephalitis beschrieben, und in Usti (Tschechoslowakei) wurde eine epidemieartige Häufung von solchen Fällen beobachtet [18]. In den Jahren 1962—63 wurden insgesamt 16 ähnliche Erkrankungen, alle mit tödlichem Ausgang, registriert. Bei allen diesen Kranken war das klinische Bild nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen durch heftige Kopfschmerzen, Fieber und Bewußtseinsverlust gekennzeichnet. Bei der Sektion wurde stets eine purulente Meningoencephalitis mit polynuklearen Infiltrationen entlang den Kapillaren, kleine Granulome bis größere Gehirnabszesse gefunden. Als Erreger konnten aus dem Gehirn ausschließlich Amöben der Limax-Gruppe isoliert werden [8, 9, 10]. Der Infektionsort war ein mit Elbe-Wasser gespeistes Hallenbad, das täglich chloriert wurde.

Falldarstellung

T. E., ein Mädchen im Alter von 2 Jahren, wurde nach 4täglichem Fiebern und Husten am 11. 4. 1974 mit Bronchopneumonie aufgenommen. Die Diagnose wurde röntgenologisch bewiesen. Aufnahmebefund: Temperatur 39,8 °C, Blutsenkungsgeschwindigkeit 38 mm/St, Urin negativ. RBK 3,800,000, Hb 10,8 g/dl, WBK 9500. Blutbild: St 8, Se 42, Ly 46, Mo 2, Eo 2. Tuberculinprobe: BCG geimpft.

Die Pneumonie reagierte schnell auf Meticillin, am fünften Tag war das Kind fieberfrei. Zwei Tage später entwickelte sich eine Hyperpyrexie von 40 °C, mit Bewußtseinsverlust, tonisch-klonischen Krämpfen an allen Extremitäten und anderen meningealen Zeichen. Die Lumbalpunktion ergab einen trüben Liquor mit gesteigertem Druck; Eiweiß 154 mg/dl, Zucker 76 mg/dl, Zellzahl 2, Züchtung negativ. In den folgenden 3 Tagen war der Liquorbefund unverändert, doch erreichte die Zellzahl 200—500, und im Sediment waren viele sich lebhaft bewegende Amöben zu beobachten (S. Abb. 1, 2, 3). In dem Nasen- und Rachensekret waren die gleichen Amöben zu finden. Ihre nähere Differenzierung war aus technischen Gründen nicht durchführbar.

Als Therapie wurde zuerst Amphotericin B verabreicht, das sich aber als völlig wirkungslos erwies: der Zustand des Patienten verschlechterte sich von Tag zu Tag. Aufgrund seines ausgezeichneten antiplasmodischen Effektes wurde hiernach Pyrimethamin in einer täglichen Dosierung von $2 \times 12{,}5$ mg versucht. Der Erfolg war dramatisch: bereits am 3. Tag der Therapie war das Kind fieberfrei, bei völligem Bewußtsein und fast symptomfrei. Da im Liquor noch einige Amöben zu finden waren, wurde die Behandlung fortgesetzt. Am 10. Tag meldeten sich jedoch eine Leukopenie von 3000 und Zeichen der Agranulocytose, sodaß die Therapie abgebrochen wurde.

Zwei Tage nach der Einstellung der obigen Medikation kehrten die

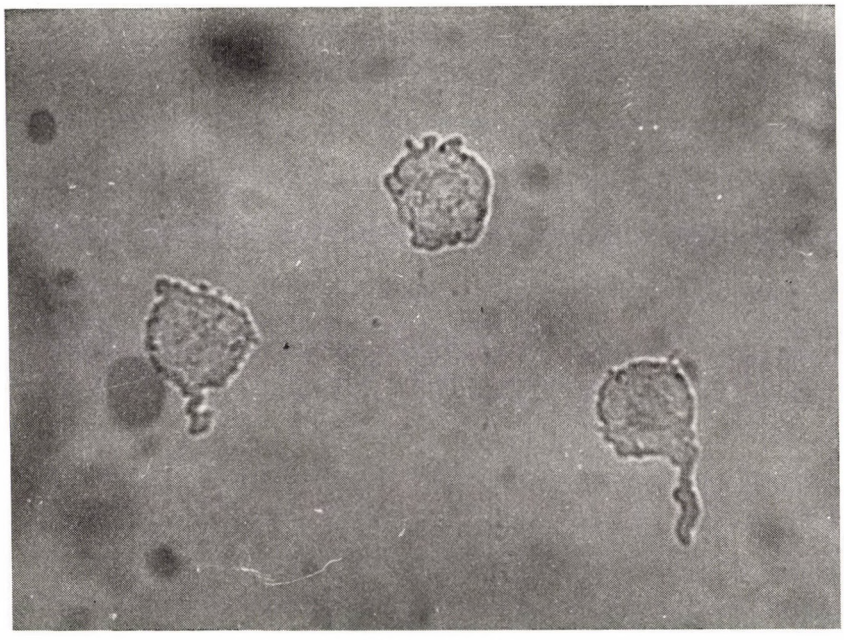
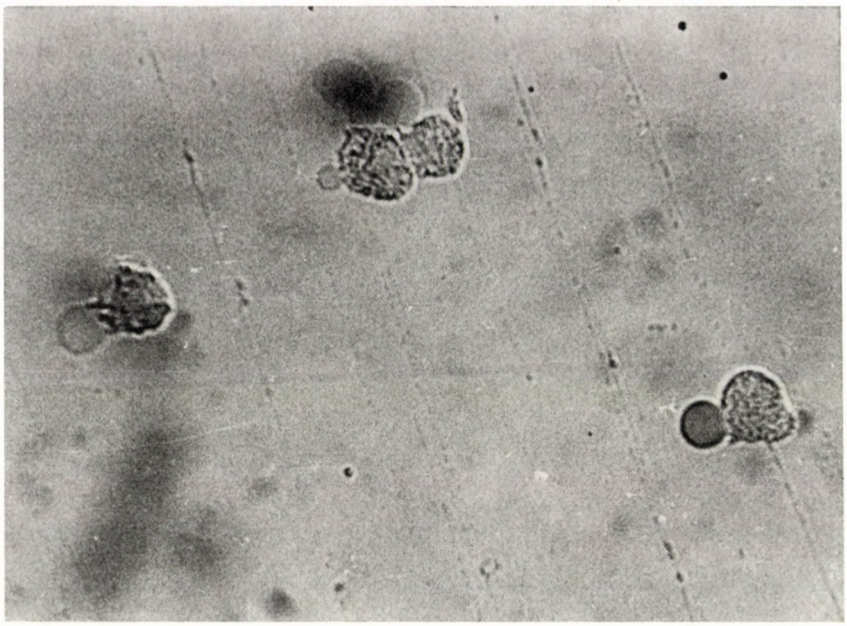


Abb. 1. Amöben im Liquor



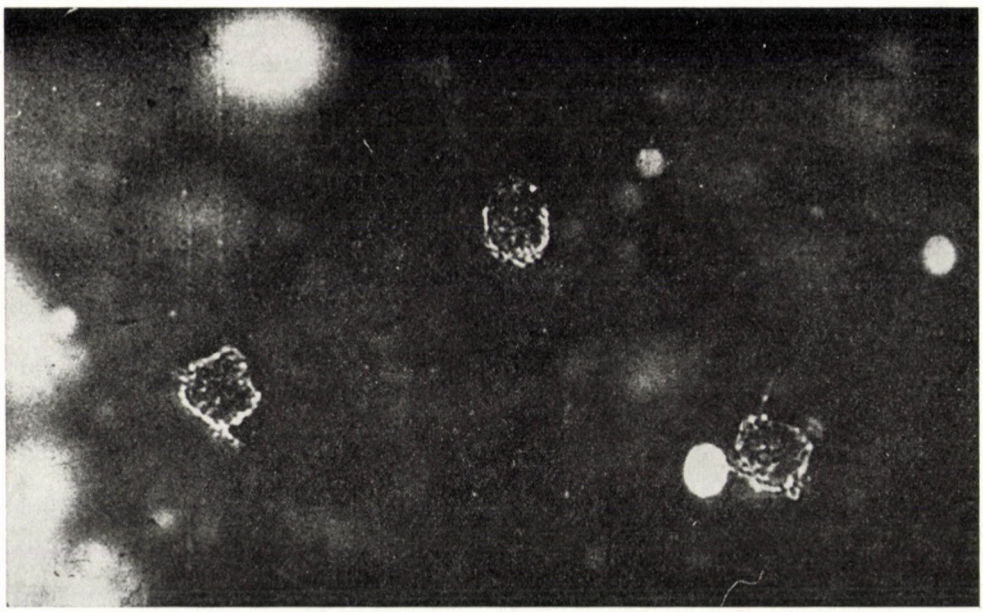


Abb. 2—3. Rote Blutkörperchen einverleibende Amöben im Rachensekret

Hyperpyrexie und Bewußtseinsstörung und am 3. Tag der ganze schwere Zustand zurück. Im Liquor wurden wieder massenhaft Amöben beobachtet, doch das Nasen- und Rachensekret blieb negativ. Nach weitere 2 Tagen wurde die Pyrimethaminbehandlung wieder eingeleitet, diesmal jedoch zusammen mit Bluttransfusionen, Prednisolon, Folsäure und Vitaminen. Der Erfolg war wiederum ausgezeichnet: in einigen Tagen verschwanden das Fieber und alle Symptome. Die Behandlung wurde noch 6 Wochen lang fortgesetzt. 2 Monate nach der Aufnahme konnte das Kind mit etwas schütteren Haaren und leichter Muskelschwäche, doch beschwerdefrei, mit normalen statischen und geistigen Funktionen und normalem Blutbild entlassen werden. Ein Monat später zeigten die physikalische und neurologische Nachuntersuchung und die Laborergebnisse völlig normale Verhältnisse.

Wiederholte Untersuchungen auf Amöben (Rachen- und Nasensekret) in der Familie und Umgebung des Kranken (Haustiere, Wasserbehälter, Laken) fielen alle negativ aus.

Besprechung

In die Gruppe der sog. freilebenden Amöben (free-living amoeba) gehören eine Reihe von Spezies: Hartmannella, Acanthamoeba, mehrere Arten der Limax- und Naegleria-Gruppe. Nach unseren heutigen Kenntnissen verursachen alle eine durch Meningoencephalitis charakterisierte Krankheit, die oft von Rhinitis und Epistaxis begleitet ist. Es wird allgemein angenommen, daß die Infektion durch Wasser vermittelt wird. In den meisten beschriebenen Fällen wird in der Ätiologie der Krankheit Baden im Freien oder Trinken von unbehandeltem Fluß- oder Seewasser erwähnt [16]. Aus solchen Gewässern konnten diese Protozoen mehrmals isoliert werden, besonders wenn die Temperatur des Wassers dauernd lauwarm war, da viele von diesen Amöben (in erster Reihe Naegleria) thermophil sind [3, 13]. Nur ein einziger Fall ist bekannt, wo freilebende Amöben aus dem Leitungswasser gezüchtet werden konnten [1, 2].

Die Pforte der Infektion ist die Schleimhaut der Nase. Diese in der Literatur mehrmals betonte Anschauung wurde auch durch Sektionsbefunde bekräftigt: die schwersten Infiltrationen mit Lymphocyten, Plasmocyten und manchmal Neutrophilen befinden sich selektiv um die Olfactoriuskerne und in den Stirnlappen. Die Anwesenheit von freilebenden Amöben im Rachen- und Nasensekret wurde wiederholt bestätigt. Im Rachensekret von 2289 Personen konnten mit Hilfe von Gewebekulturen in 33 Fällen (1,4%), meistens bei Kindern unter 5 Jahren, Hartmannellen isoliert werden [19]. In einer anderen Studie von 1000 Soldaten im Alter von 20—21 Jahren wurden Amöben der Limax-Gruppe in 5% isoliert [18].

Auch die Infektion des Liquors wurde eingehend untersucht, mit be-

sonderer Rücksicht auf die Pathogenität der dort eventuell anwesenden Amöben. Die Frage wurde eindeutig entschieden, als von 390 Proben nur 2 positiv ausfielen, beide bei an Meningoencephalitis leidenden Kranken [7].

In der Therapie wurde eine ganze Reihe von Mitteln angewandt, die meisten ohne jeglichen Erfolg. In vitro und im Mausexperiment erwiesen sich nur Quinuron, Acriflavin, Diminazen sowie das Antibiotikum Paramomycin als wirksam, doch in der Humantherapie konnten auch diese den tödlichen Ausgang nur ganz ausnahmsweise aufhalten. In einem australischen Fall [2] wird die Heilung der intensiven Behandlung mit Amphotericin B zugeschrieben, doch in anderen Fällen — wie auch in unserem — wird dieses Mittel ohne Erfolg angewandt. Aufgrund von Tierexperimenten wurde neuestens das Antimycoticum Clotrimazol empfohlen; unseres Wissens wurde es bisher bei Kranken mit Amöben-Meningoencephalitis nicht erprobt. Das Pyrimethamin, das sich in unseren Fall so gut bewährt hat, wurde im Schrifttum im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild nicht erwähnt.

*

Auch an dieser Stelle sei Frl. Dr. I. Litter und Herrn Dr. J. Berky (Staatliches Hygieneinstitut, Székesfehérvár) für ihre Hilfe bei der Labordiagnose bestens gedankt.

Literatur

1. Anderson, K., Jamieson, A.: Primary amoebic meningoencephalitis. Lancet **1,** 902 (1972).
2. Anderson, K., Jamieson, A.: Primary amoebic meningoencephalitis. Lancet **2,** 379 (1972).
3. Anderson, K., Jamieson, A.: Primary amoebic meningoencephalitis. Lancet **1,** 672 (1973).
4. Apley, J., Clarke, S. K. R., Roome, A. P. Ch.: Primary amoebic meningoencephalitis in Britain. Brit. med. J. **1,** 596 (1970).
5. Butt, C. G.: Primary amebic meningoencephalitis. New Engl. J. Med. **274,** 1473 (1966).
6. Butt, C. G., Baro, C., Knorr, R. W.: Pathologic progress in amebic encephalitis. Amer. J. clin. Path. **48,** 568 (1968).
7. Callicott, J. H., Nelson, E. C., Jones, M. M., Santos, J. G., Utz, J. P., Duma, R. J., Morrison, J. V.: Meningoencephalitis due to pathogenic free-living amoebae. Report of two cases. J. Amer. med. Ass. **217,** 206 (1968).
8. Cerva, L., Ferdinandova, M., Novák, K., Ptáckova, V., Schrottenbaum, M., Zimák, V.: Meningoenzephalitis durch Amoebida Naegleriidae. Ein weiterer Fall in der Tschechoslowakei. Isolierung des Erregers. Münch. med. Wschr. **111,** 2090 (1969).
9. Cerva, L., Novák, K.: Amoebic meningoencephalitis. Science **160,** 92 (1968).
10. Cerva, L., Novák, K., Culbertson, C. G.: An outbreak of acute fatal amebic meningoencephalitis. Amer. J. Epidem. **88,** 436 (1968).
11. Culbertson, C. G., Ensminger, P. W., Overton, W. M.: Pathogenic Naegleria sp. Study of a strain isolated from human cerebrospinal fluid. J. Protozool. **15,** 353 (1968).
12. Culbertson, C. G., Smith, J. W., Cohen, H. K., Minder, J. R.: Experimental infection of mice and monkeys by Acanthamoeba. Amer. J. Path. **35,** 185 (1959).
13. Driessche, E. van den, Vandepitte, J., Dijck, P. J. van, Jonckheere, J. de, Voorde, H. van de: Primary amoebic meningoencephalitis after swimming in stream water. Lancet **2,** 971 (1973).

14. Duma, R. J., Ferell, H. W., Nelson, E. C.: Primary amoebic meningoencephalitis. New Engl. J. Med. **281**, 1315 (1969).
15. Fowler, M., Carter, R. F.: Acute pyogenic meningitis probably due to Acanthamoeba. A preliminary report. Brit. med. J. **2**, 740 (1965).
16. Huth, E. J.: The old Swimmin'-Holle. Ann. intern. Med. **74**, 522 (1971).
17. Jamieson, A., Anderson, K.: Primary amoebic meningoencephalitis. Lancet **1**, 261 (1974).
18. Jirovec, O.: Amöben der Limaxgruppe als Erreger der tödlichen Meningoencephalitis des Menschen. 6. Tagung der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR, Rostock 1970.
19. Wang, S. S., Feldman, H. A.: Isolation of Hartmannella species from human throats. New Engl. J. Med. **277**, 1177 (1967).

Dr. J. Vönöczky
Kórház
H-2401 Dunaújváros, Ungarn