

Seltene Ursache zweier unklarer Todesfälle: Nicht erkannte akute und chronische Amöbiasis

M. Riße, G. Adebahr und G. Weiler

Institut für Rechtsmedizin am Universitätsklinikum Essen-GHS,
Hufelandstr. 55, D-4300 Essen 1, Bundesrepublik Deutschland

Rare Cause of Death in Two Unclarified Cases: Undiagnosed Acute and Chronic Amebiasis

Summary. Two cases are reported of unexpected and unclarified death caused by an infection with *Entamoeba histolytica*. The first case concerned a German whose disease was not diagnosed during the asymptomatic phase (2 years' duration) or in the acute phase during the last 3 weeks before death. This is typical of the disease. In the final phase, he developed a hepatic abscess. Death occurred as a consequence of bilateral apoplexia in the adrenal glands. In the second case a Turk fell ill with gastralgia and diarrhea. Developing hepatic insufficiency with consumptive coagulopathy, he died after 6 days. Intoxication and/or intolerance of fructose were assumed as tentative diagnoses. These two cases show clearly that even outside an endemic area, one has to reckon with the possibility of amebiasis.

Key words: Sudden death in amebiasis – Liver cell necrosis in amebiasis – Apoplexia in adrenal glands in amebiasis

Zusammenfassung: Kasuistisch wird über zwei unerwartete und unklare Todesfälle nach Infektion mit *Entamoeba histolytica* berichtet. In ersten Fall war es bei einem Deutschen während der etwa zweijährigen symptomlosen Erkrankung zur typischen Komplikation eines Leberabszesses gekommen, der, ebenso wie die Grundkrankheit, im Laufe des zuletzt dreiwöchigen akuten Krankheitsverlaufs nicht diagnostiziert wurde. Der Tod trat plötzlich infolge massiver, bilateraler Nebennierenmarkblutung auf. Im zweiten Fall erkrankte ein Türke an Magenschmerzen und Durchfall, entwickelte ein Leberversagen mit Verbrauchskoagulopathie, und verstarb nach einem nur sechstägigen Krankheitsverlauf. Als Verdachtsdiagnosen wurden eine Intoxikation bzw. eine Fructoseintoleranz angenommen.

Schlüsselwörter: Amöbiasis und plötzlicher Tod – Lebernekrosen, Amöbiasis – Nebennierenapoplexie, Amöbiasis

Die meisten mit *Entamoeba histolytica* infizierten Menschen sind frei von Krankheitssymptomen und nur Träger sowie Ausscheider von Zysten. Die Durchseuchungsrate mit dem Erreger ist regional unterschiedlich groß, wobei in tropischen und subtropischen Gebieten naturgemäß die meisten Erkrankungsfälle zu verzeichnen sind. Dennoch handelt es sich bei der Amöbiasis nicht allein um eine Tropenkrankheit. In Gebieten mit gemäßigttem Klima ist die Häufigkeit der Amöbenruhr dann entsprechend hoch, wenn schlechte hygienische Bedingungen vorliegen (Elsdon-Dew 1964). Klinisch manifestiert sich die Erkrankung als intestinale bzw. extraintestinale Form, wobei die Leberaffektionen als häufigste Komplikation der letztgenannten Form gelten. Hierbei handelt es sich in den meisten Fällen um solitäre Abszesse, seltener um konfluierende Abszeßbildungen. Im Folgenden soll über zwei Todesfälle bei fehl-
diagnostizierter Amöbenruhr berichtet werden.

Kasuistik

Fall 1

Ein 35 Jahre alter Mann in gutem Allgemein- und Ernährungszustand erkrankte 3 Wochen vor dem Tode plötzlich an unklarem Fieber, und er war deshalb 2 Tage bettlägerig. Einige Tage darauf wurde er, nachdem er sich zwischenzeitlich wieder erholt hatte, vom Betriebsarzt wegen des Verdachts auf Grippe zu einem Internisten überwiesen. Dieser stellte zunächst röntgenologisch pneumonische Veränderungen fest, zudem veranlaßte er laborchemische Untersuchungen. Diese ergaben erhöhte Transaminasen (SGOT 28 U/1, SGPT 42 U/1). Zehn Tage später, also 3 Tage vor dem Tode durchgeführte Kontrolluntersuchungen erbrachten folgende pathologischen Laborbefunde: SGOT 26 U/1, SGPT 59 U/1, Gamma-GT 101 U/1, BSG 140/145 mm. Zu dieser Zeit verschlechterte sich der Zustand des Patienten, der bis dahin täglich ambulant behandelt wurde, erheblich. Er bekam Durchfall und konnte keine Nahrung mehr bei sich behalten. Einen Tag vor dem Tod trat ein Ikterus auf. Nunmehr wurde der Patient ins Krankenhaus eingewiesen. Hierbei hielt der Hausarzt aber eine notfallmäßige Einweisung nicht für erforderlich, zumal da der Patient zu dieser Zeit wieder fieberfrei gewesen sein soll. Der Arzt injizierte lediglich ein Medikament gegen Übelkeit und Erbrechen. In der darauf folgenden Nacht verstarb der Patient nach heftigen Schweißausbrüchen plötzlich und unerwartet. Reanimationsmaßnahmen des Notarztes blieben ohne Erfolg. Da von den Angehörigen gegen den behandelnden Internisten Vorwürfe hinsichtlich einer ärztlichen Fehlbehandlung erhoben wurden, ordnete die Staatsanwaltschaft eine Obduktion an.

Wesentliche Obduktionsbefunde. Bei der Obduktion der Leiche des mittelkräftig gebauten Mannes fällt ein blaßgelbliches Hautkolorit auf, desweiteren zeigen sich Spuren vorangegangener Reanimationsmaßnahmen.

Die Kapsel der 2666 g schweren, prall elastischen Leber ist über dem rechten Lappen bindegewebig verdickt. An einer Stelle wölbt sich die hier gelblich gefärbte und mit Blutungen versehene Oberfläche in einem Durchmesser von 6 cm vor. Auf der Schnittfläche stellt sich im rechten Leberlappen eine im Durchmesser 12 cm große, mehrfach gekammerte, mit gelblich-grün gefärbter rahmiger Flüssigkeit gefüllte Höhle dar (Abb. 1). Diese Höhle ist mit einer Membran ausgekleidet, ihre Wandung ist unregelmäßig und fetzig. Beide Nebennieren sind vergrößert, das Mark ist in gesamtter Ausdehnung blutig erweicht (Abb. 2). Die Blutung ist jeweils 7:2.5:2.5 cm groß. Das Gewebe der 258 g schweren Milz ist noch mäßig fest.

Die übrigen Organe sind im Wesentlichen nicht krankhaft verändert. An der Schleimhaut des nur wenig gefüllten Dün- und Dickdarms zeigen sich keine Besonderheiten, vor allem sind entzündliche Veränderungen oder Blutungen auch bei genauester Inspektion nirgendwo zu erkennen. Es fällt lediglich auf, daß der Wurmfortsatz mit der hinteren Bauchwand verbacken ist.



Abb.1. Überfaustgroßer, mehrfach gekammerter Leberabszeß mit ablaufender rahmiger Flüssigkeit. Fall 1.

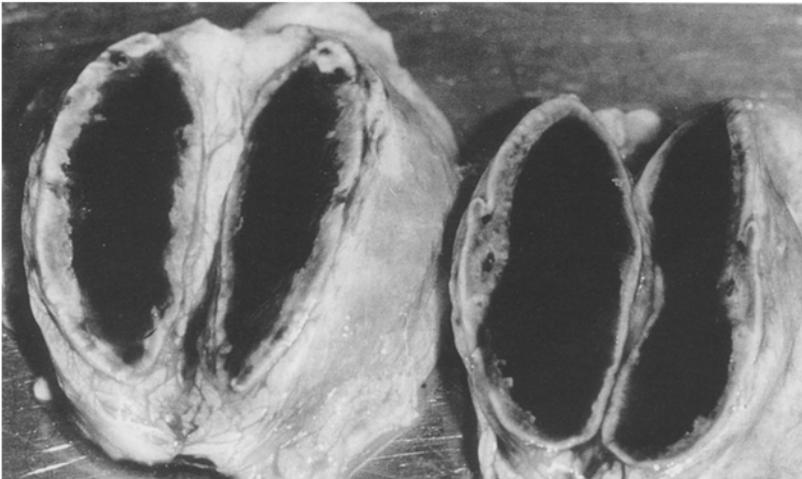


Abb. 2. Bilaterale Nebennierenmarkblutung. Fall 1.

Die Todesursache ist in einem Herz-Kreislauf-Versagen bei doppelseitiger Nebennierenapoplexie im Rahmen einer offenbar infektiös-toxischen Grundkrankheit mit Abzeßbildung der Leber zu erblicken. Die Verdachtsdiagnose einer Amöbiasis wird durch die bakteriologische Untersuchung eines Abstrichs aus der Abszeßhöhle gesichert. Es werden dabei massenhaft Zysten von *Entamoeba histolytica* nachgewiesen. Die bakteriologische Untersuchung des Lebergewebes verläuft negativ.

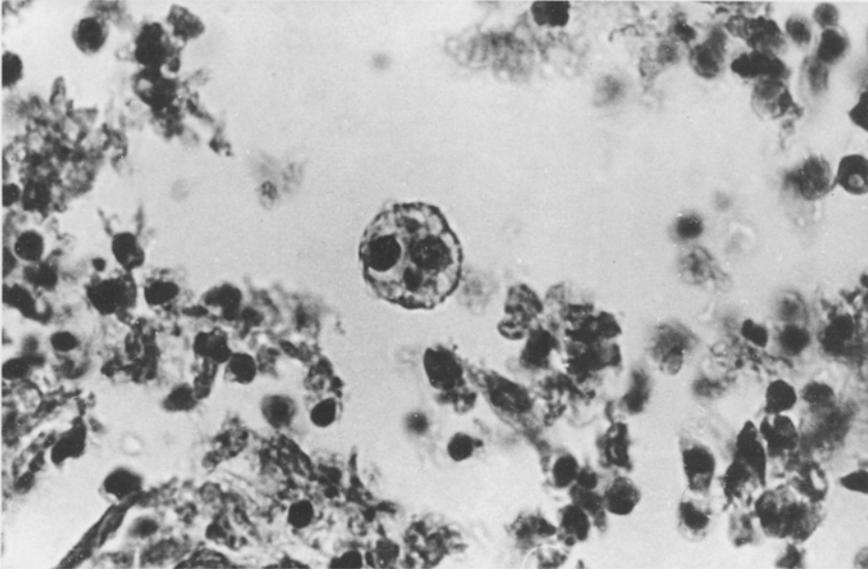


Abb. 3. Cystenform einer *Entamoeba histolytica* im Abszeßrand der Leber. Durchmesser 20 μ . HE, 800 \times . Fall 1.

Die wesentlichen histologischen Befunde betreffen Leber und Nebenniere (Färbungen: HE, EvG, Berliner Blau, Scharlachrot, PAS-Reaktion). Das Mark beider Nebennieren und das innere Drittel der Rinde sind von frischen Blutungen, die auch zahlreiche Thrombocyten-Aggregate enthalten, durchsetzt. Kein Hämosiderinpigment. Der Lipoidgehalt der Rindenzellen ist stark vermindert. Das Lebergewebe läßt vielgestaltige Veränderungen erkennen. Die Randzone der großen Abszeßhöhle zeigt Nekrosen, die von zahlreichen polymorphkernigen Leukocyten, von Plasmazellen und Lymphocyten durchsetzt sind. Hier und im Parenchym finden sich immer wieder Riesenzellen mit großen, polymorphen, dichten Kernen und weitgehend strukturlosem Zytoplasma. Außerdem fallen einzelne, 20 μ im Durchmesser große, runde Zellen auf, die scharf begrenzt sind, ein wabiges Zytoplasma besitzen und zwei Kerne aufweisen. Die Zellmembran hebt sich deutlich ab und erscheint relativ dick (Abb. 3). Es handelt sich hierbei um Amöbencysten. Die Leberzellen sind vorwiegend läppchenperipher gemischttröpfig verfettet, die Zellkerne meist pyknotisch, die Zellgrenzen unscharf. Die Zellbalken sind stark verschmälert, die Sinusoide weitgestellt und enthalten reichlich Erythrocyten und Rundzellen. Die von Kupffer'schen Sternzellen sind geschwollen. Die Glisson-Felder sind verbreitert, dabei eigenartigerweise rundlich gestaltet und dicht von Histiocyten und Lymphocyten durchsetzt. Man sieht auch Gallengangswucherungen. Von den Glisson-Feldern aus erstrecken sich feine netzige Bindegewebszüge in das Lebergewebe hinein. Stellenweise ist der Anteil des Bindegewebes größer als der des Parenchyms. Andere Glisson-Felder sind vernarbt, einzelne Pfortaderäste durch Granulationsgewebe verschlossen (Abb. 4).

Fall 2

Ein 32 Jahre alter türkischer Staatsangehöriger, der seit vier Monaten in der Bundesrepublik lebte, erkrankte plötzlich an Magenschmerzen und Durchfall. Es erfolgte die Aufnahme in ein Krankenhaus, eine Gastroskopie erbrachte eine flammend rote Schleimhaut. Nach einer Fructose-Infusion kam es zu einem Blutzuckersturz, so daß differentialdiagnostisch eine hereditäre Fructose-Intoleranz in Betracht gezogen wurde, zumal Bekannte des Patienten über Obstunverträglichkeiten in der Familie berichteten. Bereits am zweiten Behandlungstag bestand eine Verbrauchskoagulopathie. Am dritten Tag erfolgte die Verlegung des nunmehr



Abb. 4. Fibrosierung des Lebergewebes mit rundzellig durchsetzten rundlichen Periportalfeldern. Vereinzelt Verlegung von Pfortaderästen durch Granulationsgewebe (*Pfeile*). HE, 27 \times . Fall 1.

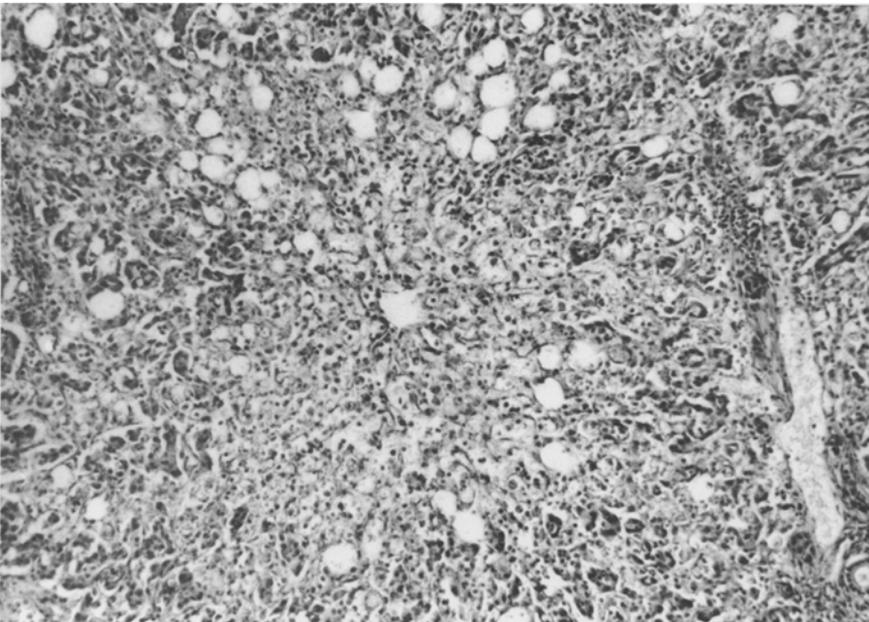


Abb. 5. Ausgedehnte, schlauchartige, zentrale Leberzellnekrosen und läppchenperiphere Zellverfettung. Nur mäßige zellige Infiltration. HE, 71 \times . Fall 2.

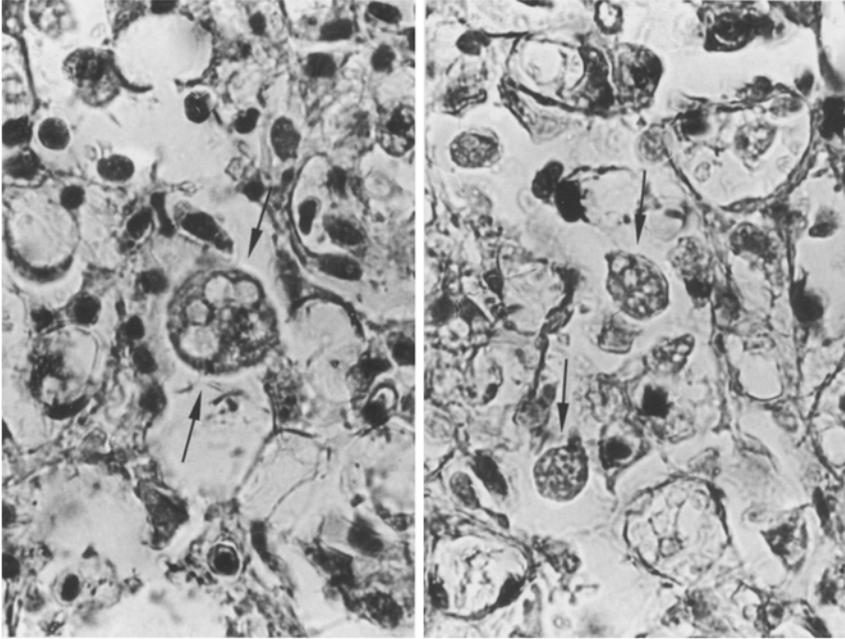


Abb. 6. Vegetative Amöbenformen in den nekrotischen Leberabschnitten. Durchmesser 10–20 μ . HE, 475 \times . Fall 2.

schwerkranken Mannes in die Universitätsklinik. Es bestanden multiple Einblutungen, und es entwickelte sich ein Leber- und Nierenversagen. Am dritten Krankheitstag wurde Blut, Mageninhalt und Urin entnommen und an unser toxikologisches Laboratorium wegen Verdacht auf eine unbekannt Vergiftung überbracht. Die toxikologischen Untersuchungen verliefen negativ. Am 4. Behandlungstag kam es, trotz intensivtherapeutischer Maßnahmen und Dialyse, zur Asystolie, die zunächst noch behoben werden konnte. Unter dem Bild eines Coma dépassé trat nach insgesamt sechs Tagen der Tod ein.

Wesentliche Obduktionsbefunde. Zustand nach mehrtägiger Intensivtherapie mit Beatmungsbefunden und av-Shunt am rechten Handgelenk. Geringer Ikterus der Haut und der Schleimhäute. Ausgeprägte Zeichen einer hämorrhagischen Diathese. Schockniere. Schweres alveoläres und vor allem interstitielles Lungenödem. Gastritis. Muskatnußzeichnung der Leber. Der makroskopische Obduktionsbefund erbrachte keinen primären Organbefund als Ursache des schweren Krankheitsbildes. Die Diagnose konnte erst durch die histologische Befundung gestellt werden. Auszugsweise werden die wesentlichen Befunde von Leber, Milz und Dickdarm dargestellt.

Die Leberläppchen zeigen nur noch in den peripheren Anteilen verschmälerte und immer wieder großtropfig verfettete Zellbalken, die mittleren und zentralen Areale sind nekrotisch und stellen sich meist als optisch leere Zellschläuche dar. Die zellige Infiltration durch Monozyten und Lymphocyten ist auffallend gering (Abb. 5).

Vorwiegend in den untergegangenen Läppchenabschnitten finden sich 10 bis 20 μ im Durchmesser große Zellen, wobei grobschollige PAS-positive Einlagerungen den Zellkern meist verdecken (Abb. 6).

Es handelt sich hierbei um vegetative Amöbenformen.

In der Milz lassen sich derartige vegetative Amöbenformen zahlreich darstellen, wobei sie sich durch die PAS-Reaktion deutlich abheben. Sie liegen unregelmäßig verteilt in der roten

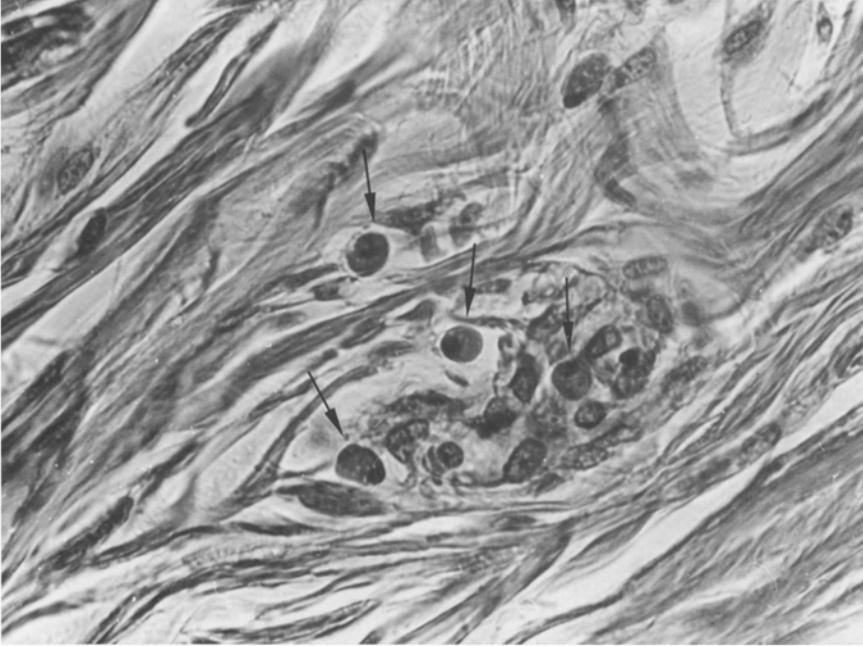


Abb. 7. Zahlreiche vegetative Amöbenformen perivascular in der muskulären Schicht des Dickdarms. PAS, 475 \times . Fall 2.

Pulpa, vereinzelt auch in Follikeln. Ein ausgedehnter Amöbenbefall ist im Dickdarm nachweisbar, wobei alle Wandschichten, insbesondere der Peritonealüberzug, betroffen sind (Abb. 7).

Diskussion

Spätestens seit der Entwicklung des Fern- und Massentourismus gilt die Amöbiasis auch in unseren Breiten nicht mehr als eine seltene Tropenkrankheit. *Entamoeba histolytica*, die Ruhramöbe, findet heute weltweite Verbreitung und kommt bei allen Völkern vor (Elsdon-Dew 1964). Der Erreger ist ein einzelliges Lebewesen mit einem komplizierten Lebenszyklus, der mehrere Stadien umfaßt. Die Entwicklung vollzieht sich im Darm von Mensch und Säugetier, wobei es zur Ausbildung sogenannter Zysten, den Dauerformen, kommt. Diese haben die Fähigkeit, auch unter ungünstigen Milieubedingungen, nach Ausscheidung mit dem Stuhl, eine längere Zeit weiterexistieren zu können. Die Verbreitung der Erkrankung erfolgt ausschließlich auf oralem Wege. Hierbei werden die reifen Zysten, die insbesondere von symptomlosen Zystenträgern ausgeschieden werden, entweder direkt durch infizierte Lebensmittel und Trinkwasser oder indirekt, beispielsweise durch Übertragung von Insekten als Zwischenträger, aufgenommen. Die Inkubationszeit beträgt bis zu 4 Wochen. Im Gegensatz zur Bakterienruhr, die durch einen akuten Krankheitsbeginn ge-

kennzeichnet ist, beginnt die Amöbenruhr häufig symptomarm und weniger dramatisch. Die Erkrankung, die als intestinale Form durch ulceröse Dickdarmveränderungen gekennzeichnet ist, kann in seltenen Fällen akut, insbesondere aber in mäßig warmen Ländern auch chronisch-rezidivierend über Jahre und Jahrzehnte verlaufen. Neben malignen Verlaufsformen sind auch milde Formen bekannt. Letztgenannte bieten mitunter erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Extraintestinale Komplikationen sind dann nicht selten die ersten ernsthaften Krankheitszeichen, die vornehmlich durch Abszeßbildungen in der Leber bedingt sind (Althoff 1964). Pleuropulmonale Komplikationen, über die Ochsner und De Bakey (1936) ausführlich berichten, und Absiedlung von Amöben in andere Organe sind seltenere Folgen. Lebergewebsnekrosen konnten experimentell beim Goldhamster schon am 7. Tag post inoculationem erzeugt werden (Tsutsumi et al. 1984). In der Mehrzahl der klinischen Fälle machen sich Leberaffektionen in Form von Abszeßbildung jedoch erst als Spätkomplikation nach Jahren bemerkbar. Der rechte Leberlappen ist am häufigsten betroffen, multiple kleinere, nicht konfluierende Abszesse sind seltener (Ochsner und De Bakey 1936; Faust et al. 1970). Bemerkenswert ist, daß im vorliegenden Fall 1 im Abszeßabstrich nur Zysten, keine vegetativen Formen der *Entamoeba histolytica* gefunden wurden.

Die Veränderungen an der Leber bei Amöbenruhr sind im eigentlichen Sinne keine Abszeßbildung, vielmehr eine durch Konfluenz zahlreicher Einzelherde entstandene ausgedehnte vollständige Nekrosen, die in den zentralen Anteilen zerfallen (Fall 2). Diese Nekrosen sind verursacht durch Toxinwirkung und Zirkulationsstörungen, da die Amöben sich in den Sinusoiden vermehren und Thrombosen in den Ästen der Pfortader auslösen. Diese können, wie in unserem Fall 1, organisiert werden. Bei großen, durch Infektion mit *Entamoeba histolytica* bedingten Nekrosen in der Leber ist auch ohne bakterielle Sekundärinfektion als Reaktion auf den Gewebeerfall stets eine mehr oder weniger große Zahl von polymorphkernigen Leukocyten, meist neutrophilen, und auch von Lymphocyten und Plasmazellen im verflüssigten Inhalt und am Rand des Herdes zu finden. Eine Sekundärinfektion wurde im 1. Fall bakteriologisch nicht nachgewiesen. Wahrscheinlich ist es aber über die Infektion mit *Entamoeba histolytica* und über einen umfangreichen Zerfall von Lebergewebe zu einer „Toxikose“ gekommen. Diese hat offenbar zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung geführt. Eine dadurch bedingte Blutungsneigung und maximale Stimulierung der Nebennieren dürften zur Blutung in beiden Nebennieren geführt haben. Im 2. Fall der Kasuistik ist es zu einer regelrechten akuten Überschwemmung des Körpers mit vegetativen Amöbenformen gekommen. Die ausgedehnten Leberzellnekrosen bedingten ein Leberversagen, in dessen Gefolge ebenfalls eine hämorrhagische Diathese auftrat.

Die Prognose der Amöbenruhr und ihrer Komplikationen hängt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab, die aufgrund des uncharakteristischen Symptombildes und mitunter langsam progredienten Verlaufs, oft erst spät erfolgt. So war es auch in dem ersten von uns beobachteten Fall. Trotz der vom Patienten geschilderten Symptome mit intermittierendem Fieber und Durchfall wurde die Möglichkeit einer Amöbenruhr nicht in Erwägung gezogen. Auch körperliche, röntgenologische und laborchemische Untersuchungen, die einen Hin-

weis auf bereits bestehende Komplikationen im Rahmen der Grunderkrankung hätten geben können, führten nicht zur Diagnosestellung. Eine sonographische oder eine serologische Untersuchung, die nach Powell (1965) in über 95% aller Leberamöbiasis-Fälle positiv ist, wurde nicht durchgeführt. Einen besonderen rechtsmedizinischen Aspekt erhielt der 2. Fall der Kasuistik durch die klinische Verdachtsdiagnose einer Intoxikation oder einer seltenen Fructose-Intoleranz, die womöglich aufgrund eines ärztlichen Behandlungsfehlers letal endete. Auch das makroskopische Obduktionsergebnis ergab hier noch keinen Hinweis auf eine Infektionskrankheit, sodaß auch eine bakteriologische Abklärung unterblieb. Erst die histologische Untersuchung erbrachte im Dickdarm, in Milz und Leber eindeutige Befunde und erlaubte die Einordnung des unklaren Todesfalles als natürlichen Tod.

Die Falldarstellungen zeigen, daß außerhalb eines Endemiegebietes eine Infektion mit *Entamoeba histolytica* offenbar kaum in Betracht gezogen wird, insbesondere dann, wenn kein Aufenthalt in tropischen oder subtropischen Regionen stattgefunden hat. Die nachträgliche Befragung der Ehefrau des Verstorbenen (Fall 1) ergab, daß man 3 Jahre zuvor eine gemeinsame Urlaubsreise nach Jugoslawien unternommen hatte, wo man seinerzeit sehr viel in einheimischen Gaststätten gegessen habe. Eine weitere Auslandsreise sei auch von ihrem Ehemann nie unternommen worden.

Im Fall 2 hielt sich der türkische Staatsangehörige erst seit 4 Monaten in der Bundesrepublik auf.

Wenn auch in Regionen mit gemäßigttem Klima nur sporadisch Erkrankungsfälle auftreten, so muß dennoch dieses Krankheitsbild in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden.

Bei unklaren Todesfällen mit Abszeßbildungen in der Leber, sollte der Obduzent, auch wenn entsprechende Darmbefunde fehlen oder nur in diskreter Form vorhanden sind, an eine Amöbenruhr als Grunderkrankung denken und entsprechende bakteriologische Untersuchungen veranlassen. Bei der histologischen Untersuchung weisen vorallem weitgehend reaktionslose zentrale Leberzellnekrosen auf die Krankheitsursache hin, und die positive PAS-Reaktion erlaubt die Differenzierung der vegetativen und cystischen Formen der Ruhramöben.

Literatur

- Althoff H (1964) Amoebiasis unter akuten peritonealen Symptomen. *Med Welt* 52:2787–2789
- Elsdon-Dew R (1964) Amoebiasis. *Exp Parasitol* 15:87–96
- Faust EC, Russell PF, Jung RC (1970) *Craig and Faust's Clinical Parasitology*. Lea & Febiger, Philadelphia
- Ochsner A, De Bakey M (1936) Pleuropulmonary complications of amebiasis. An analysis of 153 collected and 15 personal cases. *J Thora Surg* 5:225–258
- Powell SJ, Maddison SE, Wilmot AJ, Elsdon-Dew R (1965) Amoebic gel-diffusion precipitin-Test. Clinical evaluation in amoebic liver-abscess. *Lancet* II: 602–603
- Tsutsumi V, Mena-Lopez R, Anaya-Velazquez F, Martinez-Palomo A (1984) Cellular bases of experimental amebic liver abscess formation. *Am J Pathol* 117:81–91