

Cerebrale Erwachsenen-Toxoplasmose bei Morbus Hodgkin Licht- und elektronenmikroskopische Befunde*

P. Pilz¹, K. Blinzingier² und I. Sniesko³

¹ Neurologische Abteilung und ³II. Medizinische Abteilung der Landeskrankenanstalten Salzburg, A-5020 Salzburg, Österreich

² Arbeitsgruppe für Elektronenmikroskopie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, D-8000 München 40, Bundesrepublik Deutschland

Cerebral Toxoplasmosis Complicating Hodgkin's Disease in the Adult Light- and Electron-Microscopic Findings

Summary. A male patient with a history of Hodgkin's disease of 11 years duration died at age 41 with signs of progressive cerebral involvement. The blastomatous process had been treated with X-rays, cytostatic agents, and corticosteroids. Autopsy revealed isolated lymphogranulomatous lesions in the chest walls and multiple foci of necrosis in the brain. In the latter, Toxoplasma could be detected by light and electron microscopy. The inflammatory response elicited by the protozoan parasite was strikingly slight. This indicated that the patient had had some immunologic impairment. Pathomorphologic and clinical aspects of cerebral toxoplasmosis in the adult are discussed. It is emphasized that patients suffering from chronic malignant disorders, particularly Hodgkin's disease, are preferentially affected by toxoplasmosis of the brain.

Key words: Toxoplasma gondii – Toxoplasmosis, cerebral – Encephalopathy, toxoplasmic necrotizing – Hodgkin's disease – Immunosuppression – Electron microscopy.

Zusammenfassung. Ein 41jähriger Mann verstarb unter progredienter cerebraler Symptomatik, nachdem 11 Jahre ein Morbus Hodgkin bestanden hatte, der mit Röntgenbestrahlungen, Cytostatika und Corticoiden behandelt worden war. Autoptisch fanden sich nicht sehr ausgedehnte Manifestationen der Lymphogranulomatose im Thoraxbereich und multiple käsige Nekrosen im Gehirn. In diesen konnten licht- und elektronenmikroskopisch Toxoplasmen nachgewiesen werden. Die auffallend geringe Intensität der entzündlichen

* Auszugsweise vorgetragen auf der 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie e. V., Tübingen, 17.—19. 10. 1977

Sonderdruckanforderungen an: Dr. med. Peter Pilz, Neurologische Abteilung der Landesnervenklinik Salzburg, Ignaz-Harrer-Str. 79, A-5020 Salzburg, Österreich

Reaktion im Bereich der Nekroseherde deutete darauf hin, daß sich der Patient in einem immunsuppressiven Zustand befunden hatte. Pathomorphologie und Klinik der cerebralen Erwachsenen-Toxoplasmose werden besprochen. Auf ihr vorzugsweises Auftreten bei konsumierenden Krankheiten, insbesondere bei Morbus Hodgkin, wird nachdrücklich hingewiesen.

Schlüsselwörter: *Toxoplasma gondii* – Toxoplasmose, cerebrale – Toxoplasma-Encephalopathie, nekrotisierende – Morbus Hodgkin – Immunpression – Elektronenmikroskopie.

Einleitung

Neben der kongnatalen bzw. frühkindlichen Toxoplasmose mit Encephalomyelitis und Chorioretinitis kennt man heute auch verschiedene Formen von Erwachsenen-Toxoplasmose (glanduläre, miliare und lokalisierte Manifestationstypen). Die Toxoplasma-Encephalitis des Erwachsenen ähnelt morphologisch der des Neugeborenen (Weisse u. Krücke, 1953). Sie tritt meist als Komplikation einer konsumierenden Krankheit auf, wobei der Morbus Hodgkin besonders bevorzugt wird (Vitzke et al., 1968; Townsend et al., 1975).

Die Ultrastruktur der Toxoplasmen ist aufgrund zahlreicher Untersuchungen bekannt. Elektronenmikroskopische Befunde an menschlichem Biopsie- und Autopsiematerial sind aber relativ selten mitgeteilt worden (Gustafson et al., 1954; Kikkawa u. Gueft, 1964; Gallaway et al., 1968; Ghatak et al., 1970; Luna u. Lichtiger, 1971; Ghatak u. Zimmerman, 1973; Rondanelli et al., 1973; Powell u. Gibbs, 1977). Im Gewebe liegen die Toxoplasmen entweder frei (infektiöse Form) oder intracellulär (Pseudocysten), wo sie sich in der Regel durch Endodyogenie vermehren. Die Gewebscysten stellen eine inaktive Dauerform des Erregers dar und spielen bei seiner Übertragung durch Fleisch eine besondere Rolle. Ob sie ohne Wirtswechsel in eine aktive Form übergehen können, ist nicht geklärt. Der Nachweis von Schizo- und Gametogenie-Zyklen im Dünndarm der Katze mit Ausscheidung von resistenten, infektiösen Oocysten in den Faeces (Frenkel et al., 1970; Hutchison et al., 1970) reiht das *Toxoplasma gondii* unter die Coccidiiden (Genus *Isospora*) ein und eröffnet ganz neue epidemiologische Aspekte.

Im folgenden sollen vor allem pathomorphologische, aber auch einige klinische Probleme bei der cerebralen Erwachsenen-Toxoplasmose an Hand eines eigenen Falles mit maligner Lymphogranulomatose als Grundkrankheit erörtert werden.

Fallbericht

Klinische Angaben. K. J., ♂, geb. 1935. Im Jahre 1965 Lymphknotenschwellungen am Hals und im Mediastinum. Die histologische Untersuchung einer Probeexzision ergibt ein Lymphogranuloma malignum. Nach zwei Bestrahlungsserien symptomfrei bis 1970. Dann Auftreten großer axillärer Lymphome und Destruktion des Sternum. Erneute Bestrahlungsserie und cytostatische Medikation. 1973 offene Leberbiopsie und Splenektomie; histologisch kein Anhalt für einen Leber- oder Milzbefall. 1975 Prednisolon-Applikation und polycytostatische Thera-

pie. Im April 1976 deutliche Wesensänderung und Verwirrtheit; später Wortfindungsstörungen und Inkontinenz. Im Hirnszintigramm kirschgroße Mehrspeicherung in der rechten Stammganglienregion. Liquor: Zellzahl 2/3, Pandy (+), cytologisch im Filterpräparat wenige Lympho- und Monocyten (auch bei nachträglicher Durchmusterung keine Toxoplasmen). In der Annahme einer zentralen Manifestation des Morbus Hodgkin wiederum cytostatische Medikation. Im Mai 1976 Exitus letalis im cerebralen Coma nach elfjährigem Bestehen der Lymphogranulomatose.

*Körpersektion.*¹ Neben der BWS armdicke, subpleural gelegene Infiltrate eines malignen Lymphogranuloms vom polymorphzellig-retikulären Typ. Hyalinose der Hilus- und Mediastinallymphknoten. Das hypoplastische Knochenmark mit reichlich intracellulären Toxoplasmen und einigen Cysten durchsetzt. In der Leber keine blastomatösen Veränderungen oder Toxoplasmen. Herzmuskel und Skelettmuskulatur wurden nicht histologisch untersucht.

Neuropathologische Befunde. Hirngewicht 1290 g. In beiden Großhirnhemisphären multiple linsen- bis kirschgroße, käsige Herde, die im Marklager eher rund, in der Rinde mehr keilförmig gestaltet sind. Der rechte Linsenkern von einer bräunlich-glasigen Erweichung eingenommen. Die Herde grenzen nirgends direkt an das Ventrikelsystem.

Histologisch entsprechen die käsigen Herde ausgedehnten Nekrosen. Im Zentrum derselben finden sich zahlreiche, mit sudanophilem Material beladene Makrophagen und Kalkablagerungen sowie einzelne verkalkte Nervenzellen (Abb. 1a). Daran schließt sich eine Zone von „plasmatischer Infiltrationsnekrose“ an, die ohne scharfe Grenze in das normale Hirngewebe übergeht. Nur ganz vereinzelt eosinophile Thromben in Gefäßen der nekrotischen Gewebsbereiche. Die entzündliche Reaktion ist auffallend gering; in manchen Herden fehlt eine solche sogar völlig (Abb. 1b). Innerhalb und am Rand der Nekrosen Astrocytenproliferation sowie massenhaft freie Toxoplasmen (Abb. 2a), reichlich Toxoplasma-Cysten (Abb. 2b) und parasitärer Befall von Nerven- und Gliazellen. In der Umgebung der größeren Nekrosen viele miliare, frische Nekroseherde, meist mit deutlicher örtlicher Beziehung zu einem kleinen Gefäß (Abb. 1c). Auch in diesen miliaren Herden freie Toxoplasmen. Die Nekrosen erstrecken sich vielfach bis unter die Leptomeninx, die an diesen Stellen von Makrophagen durchsetzt ist (Abb. 1b). Im Subarachnoidalraum nur ganz vereinzelt lockere lymphocytäre Infiltrate, meist um Gefäße. Während subpial besonders häufig Toxoplasmen angetroffen werden, sind im Meningalbereich keine nachweisbar.

Für elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden kleine Stückchen aus den Nekroseherden mit Osmiumtetroxyd nachfixiert und in Epon 812 eingebettet. In den mit Uranylacetat und Bleizitrat kontrastierten Ultradünnsschnitten dieses Materials konnten zahlreiche Toxoplasmen aufgrund ihrer charakteristischen Strukturmerkmale (Pellicula, Conoid, Micronemen, Rhoptries, Mitochondrien vom Sacculus-Typ u. dgl.) eindeutig identifiziert werden (Abb. 3). Wegen der erheblichen autolytischen Veränderungen sämtlicher Texturkomponenten ließ es sich meist nicht mehr sicher entscheiden, ob die Parasiten extra- oder intrazellulär lagen. Gewebscysten fanden sich im submikroskopischen Bereich nicht. Ganz vereinzelt waren Reproduktionsformen zu beobachten. Wir mußten es

¹ Für die Überlassung des Gehirns und der Obduktionsbefunde danken wir Herrn Prof. Dr. J. Thurner, Vorstand des Pathologisch-anatomischen Instituts der Landeskrankenanstalten Salzburg

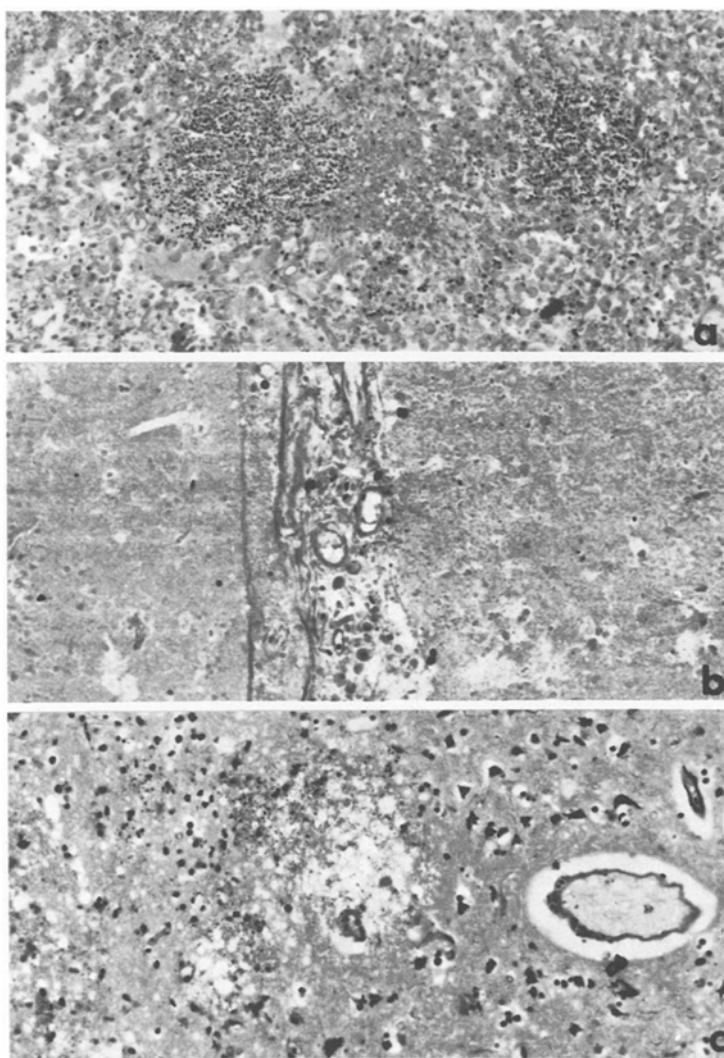


Abb. 1. (a) Zentrum eines cerebralen Nekroseherdes mit Kalkablagerungen und Fettkörnchenzellen. H.-E. $\times 80$. (b) Gewebsuntergang nach Art der „plasmatischen Infiltrationsnekrose“ in zwei benachbarten Großhirnwindungen ohne entzündliche Reaktion. Einige Makrophagen im Subarachnoidalraum. H.-E. $\times 160$. (c) Miliare spongiforme Rindennekrose in der Nachbarschaft eines Gefäßes. Giemsa; $\times 80$

allerdings offen lassen, ob es sich um Beispiele von Endodyogenie oder von der beim *Toxoplasma gondii* bisher selten beschriebenen (Kikkawa u. Gueft, 1964; Sheffield u. Melton, 1968) und auch heftig angezweifelten (Rondanelli et al., 1968) Zweiteilung gewöhnlicher Art („binary fission“) handelte.

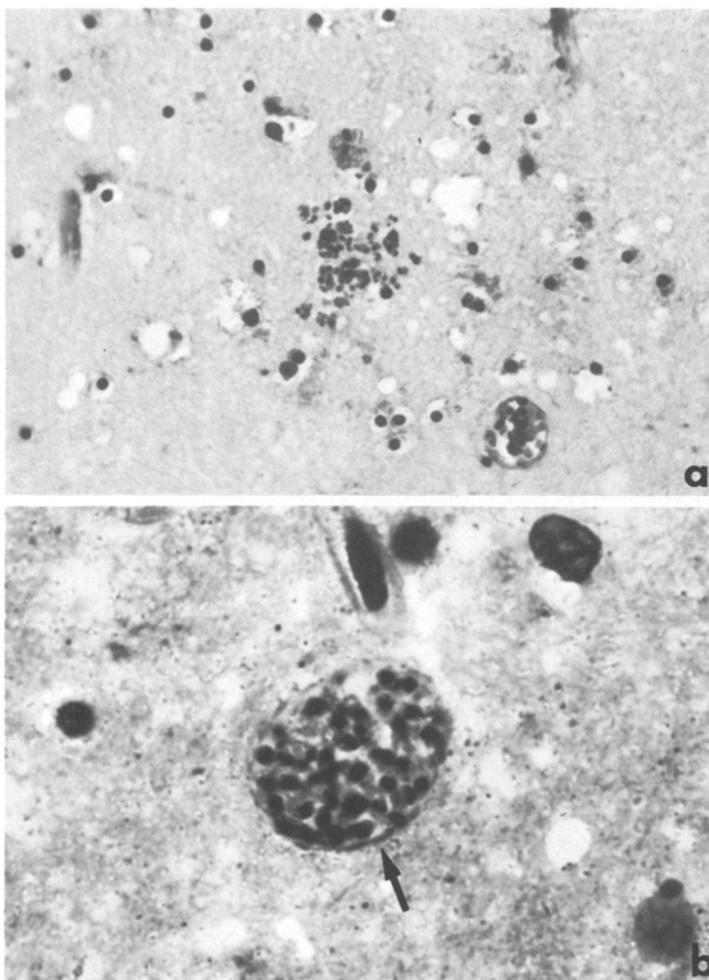
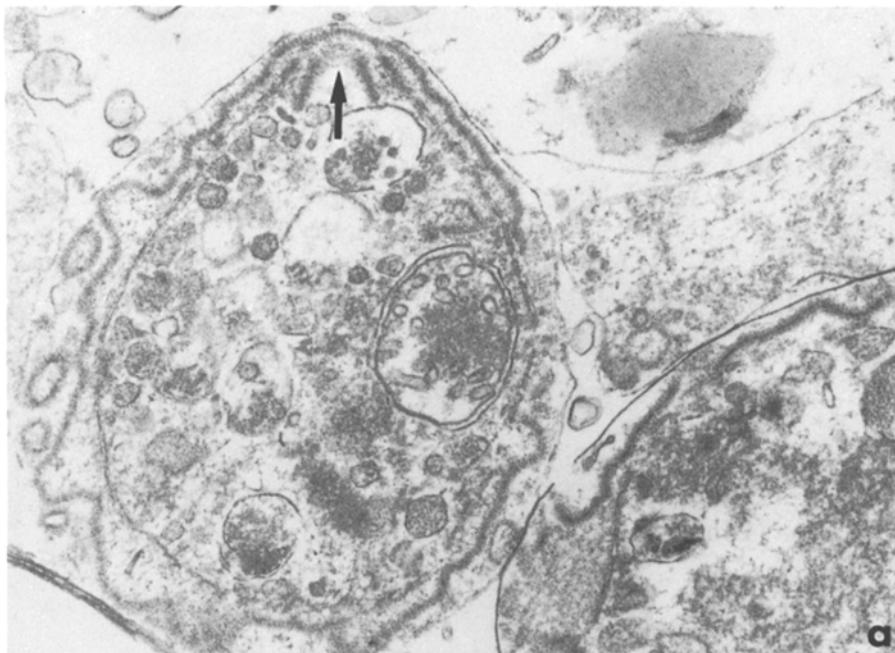


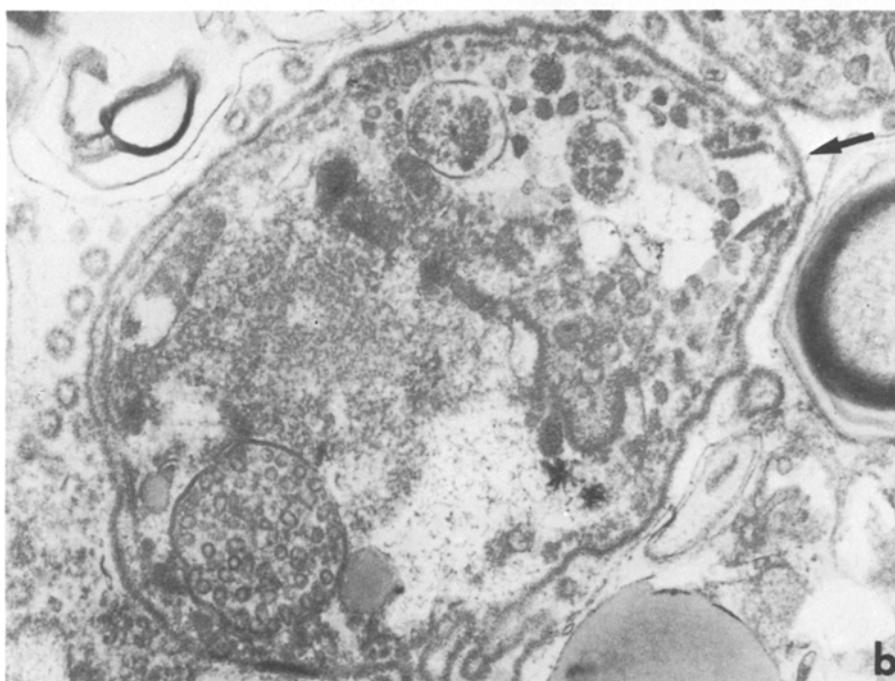
Abb. 2. (a) Ansammlung freier Toxoplasmen im kortikalen Gewebe. Giemsa; $\times 300$. (b) Toxoplasma-Cyste mit stellenweise deutlich erkennbarer Membran (Pfeil). Giemsa; $\times 800$

Diskussion

Im histopathologischen Bild des hier mitgeteilten Falles von cerebraler Erwachsenen-Toxoplasmose fällt besonders auf, daß entzündliche Veränderungen kaum in Erscheinung treten. Man kann somit eher von einer nekrotisierenden Toxoplasma-Encephalopathie als von einer Toxoplasma-Encephalitis sprechen. Das weitgehende Fehlen einer cellulären Abwehrreaktion dürfte wohl als Folge einer iatrogenen und/oder durch das Grundleiden selbst bedingten Immunschwäche sowie als Wegbereiter der foudroyanten Erregerausbreitung aufzufassen sein. Ähnlich geringfügig waren die entzündlichen Alterationen bei dem von Cheever et al. (1965) publizierten Fall von cerebraler Erwachsenen-Toxoplasmose. Be-



a



b

Abb. 3. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Toxoplasmen. Die Conoid-Region ist jeweils durch einen Pfeil gekennzeichnet. $\times 36\,000$

merkenswerterweise lag bei diesem als Basisprozeß ebenfalls ein Morbus Hodgkin vor, der mit Corticoiden, Cytostatika und Röntgenbestrahlungen behandelt worden war.

Nekrosen sind auch ein Charakteristikum der regelrechten Toxoplasma-Encephalitis, werden aber dann von mehr oder minder ausgeprägten granulomatösen Veränderungen begleitet. Weisse u. Krücke (1953) vermuteten, daß sie im Gefolge von Gefäßverschlüssen entstehen. Wir halten es für wahrscheinlicher, daß sie durch direkte Erregereinwirkung zustande kommen. Als Stütze für diese Ansicht läßt sich anführen, daß in unserem Fall trotz der besonders ausgedehnten Nekrosen endangiitische und thrombotische Prozesse nur ganz selten zu erfassen sind. Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auch darauf, daß Toxoplasmen in gefäßfreien Gewebekulturen einen raschen Zelluntergang zu bewirken vermögen (Chaparas u. Schlesinger, 1959).

Der morphologische Aufbau der Nekroseherde spricht für ein kontinuierliches Fortschreiten des parasitären Gewebsbefalls von ihrem Rand her. Ein solcher Ausbreitungsmodus könnte die Entwicklung tumorartiger Granulome bei Fällen mit intensiver produktiver Gewebsreaktion erklären (Diezel u. Seitelberger, 1953; Bamford, 1975). Die von uns beobachteten miliaren Nekrosen fassen wir als Äquivalente der für die regelrechte Toxoplasma-Encephalitis kennzeichnenden miliaren Granulome auf, welche die erste Reaktion auf die hämatogen ins Gehirn eingedrungenen Erreger darstellen sollen (Weisse u. Krücke, 1953).

Entgegen früheren Anschauungen sind Verkalkungen keineswegs ein Spezifikum der „angeborenen“ Toxoplasmose; sie liegen beim Erwachsenen lediglich in diskreterer Form bzw. feinerer Verteilung vor (vgl. Förtsh u. Dvorácková, 1970; Townsend et al., 1975). Wie Pinkerton (1961) hatten auch wir den Eindruck, daß dichte Ansammlungen von freien Toxoplasmen in den Nekrosen verkalken. Auf der ultrastrukturellen Ebene haben wir bislang allerdings noch keinen für einen solchen Vorgang sprechenden Befund erheben können.

Lichtmikroskopisch besteht bei der Toxoplasmose die Möglichkeit einer Verwechslung mit anderen Protozoonosen. Für die endgültige Sicherung der biopsischen oder postmortalen Diagnose einer Toxoplasmose sollte deshalb, wie es bei unserem Fall geschehen ist, die elektronenmikroskopische Darstellung des Erregers im befallenen Gewebe versucht werden (vgl. Ghatak et al., 1970; Luna u. Lichtiger, 1971; Ghatak u. Zimmerman, 1973; Rondanelli et al., 1973).

Die klinische Symptomatik der cerebralen Erwachsenen-Toxoplasmose ist äußerst vielgestaltig. Townsend et al. (1975) unterschieden anhand der 45 damals bekannten Fälle ein meningoencephalitisches, ein encephalopathisches und ein tumorähnliches Bild. Die neurologischen Hilfsuntersuchungen sind in diagnostischer Hinsicht wenig ergiebig. In einigen Fällen konnte die Diagnose durch eine Hirnbiopsie gestellt werden (Bamford, 1975; Powell u. Gibbs, 1977). Ein neuer, angeblich sehr zuverlässiger diagnostischer Test beruht auf der spezifischen Bindung von Erythrocyten, die mit Toxoplasma-Antigen beschichtet sind, an lymphoide Zellen (Magliulo et al., 1976). Entscheidend ist, wie u. a. von Keel et al. (1963) und Townsend et al. (1975) betont wird, bei Patienten mit Malignomen und/oder immunsuppressiver Therapie an die Toxoplasmose zu denken und zentralnervöse Symptome nicht *a priori* auf das Grundleiden zu beziehen. Es kann nicht oft genug in Erinnerung gebracht werden, daß *bei Erwachsenen das Gehirn den Hauptmanifestationsort der Toxoplasmose als Komplikation einer konsumierenden Krankheit darstellt* (Townsend et al., 1975). Besonders gefährdet sind dabei Patienten mit einer Lymphogranulomatose. Eine rechtzeitige Behandlung der cerebralen Erwachsenen-Toxoplasmose ist erfolgversprechend (Townsend et al., 1975).

Literatur

- Bamford, C. R.: Toxoplasmosis mimicking a brain abscess in an adult with treated scleroderma. *Neurology (Minneapolis)* **25**, 343—345 (1975)
- Callaway, C. S., Walls, K. W., Hicklin, M. D.: Electron microscopic studies of Toxoplasma gondii in fresh and frozen tissue. *Arch. Pathol.* **86**, 484—491 (1968)
- Chaparas, S. D., Schlesinger, R. W.: Plaque assay of Toxoplasma on monolayer of chick embryo fibroblasts. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **102**, 431—443 (1959)
- Cheever, A. W., Valsamis, M. P., Rabson, A. S.: Necrotizing toxoplasmic encephalitis and herpetic pneumonia complicating treated Hodgkin's disease. Report of a case. *New Engl. J. Med.* **272**, 26—29 (1965)
- Diezel, P. B., Seitelberger, F.: Erwachsenen-Toxoplasmose mit produktiv-granulomatöser Encephalitis vom Charakter einer reaktiven Reticulose. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **37**, 270—277 (1953)
- Förtsch, D., Dvoráčková, I.: Toxoplasma-Encephalitis beim Erwachsenen. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 2362—2366 (1970)
- Frenkel, K. J., Dubey, J. P., Miller, N. L.: Toxoplasma gondii in cats: Fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science* **167**, 893—896 (1970)
- Ghatak, N. R., Poon, T. B., Zimmerman, H. M.: Toxoplasmosis of the central nervous system in the adult: A light and electron microscopic study of three cases. *Arch. Pathol.* **89**, 337—348 (1970)
- Ghatak, N. R., Zimmerman, H. M.: Fine structure of Toxoplasma in the human brain. *Arch. Pathol.* **95**, 276—283 (1973)
- Gustafson, P. V., Agar, H. D., Cramer, D. J.: An electron microscope study of Toxoplasma. *Amer. J. trop. Med.* **3**, 1008—1021 (1954)
- Hutchison, W. M., Dunachie, J. F., Siim, J. C., Work, K.: Coccidian-like nature of Toxoplasma gondii. *Brit. med. J.* **1**, 142—144 (1970)
- Keel, H. J., Roth, W., Keiser, G., Reutter, F., Martz, G.: Über das Zusammentreffen von Morbus Hodgkin und Toxoplasmose. *Schweiz. med. Wschr.* **93**, 1465—1469 (1963)
- Kikkawa, Y., Gueft, B.: Toxoplasma cysts in the human heart, an electron microscopic study. *J. Parasit.* **50**, 217—225 (1964)
- Luna, M. A., Lichtiger, B.: Disseminated toxoplasmosis and cytomegalovirus infection complicating Hodgkin's disease. *Amer. J. clin. Path.* **55**, 499—505 (1971)
- Magliulo, E., Concia, E., Azzini, M., Bonizzoni, D., Scevola, D.: Toxoplasma gondii: A new diagnostic approach based on the specific binding of erythrocytes to lymphoid cells. *Exp. Parasit.* **39**, 143—149 (1976)
- Pinkerton, H.: General pathology of toxoplasmosis. *Survey Ophthalm.* **6**, 825—832 (1961)
- Powell, H. C., Gibbs, C. J.: Electron microscopy of Toxoplasma gondii in the central nervous system (Meeting Abstract). *J. Neuropath. exp. Neurol.* **36**, 624 (1977)
- Rondanelli, E. G., Carosi, G., Gerna, G., Franchi, P.: Aspetti ultrastrutturali della riproduzione di Toxoplasma gondii in pseudocisti. *Boll. Ist. sieroterap. milan.* **47**, 530—546 (1968)
- Rondanelli, E. G., Carosi, G., Minoli, L., Burgio, G. R.: Elektronenmikroskopische Befunde bei Lymphknoten-Toxoplasmose. *Infection* **1**, 35—40 (1973)
- Sheffield, H. G., Melton, M. L.: Fine structure and reproduction of Toxoplasma gondii. *J. Parasit.* **54**, 209—226 (1968)
- Townsend, J. J., Wolinsky, J. S., Baringer, J. R., Johnson, P. C.: Acquired toxoplasmosis. A neglected cause of treatable nervous system disease. *Arch. Neurol.* **32**, 335—343 (1975)
- Vietzke, W. M., Gelderman, A. H., Grimley, P. M., Valsamis, M. P.: Toxoplasmosis complicating malignancy. *Cancer* **21**, 816—827 (1968)
- Weisse, K., Krücke, W.: Die Toxoplasma-Encephalitis. *Z. Kinderheilk.* **72**, 597—624 (1953)

Eingegangen am 20. November 1977

Nachtrag bei der Korrektur

Eine neue zuverlässige Methode zum Nachweis der Toxoplasmen im Liquor mittels indirekter Membranfluoreszenz wurde erst unlängst publiziert: Kaeser, H. E., Dietrich, R., Kocher, R.: Zerebrospinale Toxoplasmose. Aktuelles zum Erregernachweis, der Klinik und Therapie. *Schweiz. med. Wschr.* **107**, 1482—1487 (1977).