

Multiple flüchtige Hirninfiltate bei allergischer Meningoencephalitis

Ein Beitrag zur Differentialdiagnose der Eosinophilie im Liquor cerebrospinalis

Peter Berlit

Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (ÄrztL. Direktor: Prof. Dr. med. H. Gänshirt),
Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

Multiple Transient Brain-Infiltrates in Allergic Meningo-Encephalitis

Contribution to the Differential Diagnosis of CSF-Eosinophilia

Summary. The case of a patient with transient multiple brain infiltrates in allergic meningoencephalitis—demonstrated by cranial computed tomography—is reported. The differential diagnosis of CSF-eosinophilia in inflammatory diseases of the brain is discussed, with special reference to the involvement of the central nervous system in parasitic infections and allergic reactions. The possibility of transient eosinophilic brain infiltrates as a cause of neurological symptoms in allergic meningoencephalitis is emphasized.

Key words: CSF-eosinophilia – Allergic meningoencephalitis – Transient multiple brain infiltrates

Zusammenfassung. Es wird der bislang nicht beschriebene Fall eines Patienten, bei dem es im Verlauf einer allergischen Meningoencephalitis zum vorübergehenden Auftreten von computertomographisch nachgewiesenen multiplen Hirninfiltren kam, mitgeteilt. Die Differentialdiagnose entzündlicher eosinophiler Liquorveränderungen und das diagnostische Vorgehen zum Ausschluß bzw. Nachweis der häufigsten Parasiten des Gehirns werden erörtert. Unter Berücksichtigung der in der Literatur vorliegenden Falldarstellungen wird die Möglichkeit der allergischen Reaktion im Liquorraum diskutiert; das Vorkommen flüchtiger eosinophiler Hirninfiltate als Ursache neurologischer Herdsymptome im Rahmen des allergischen Geschehens wird unterstrichen.

Schlüsselwörter: Eosinophilie im Liquor cerebrospinalis – Allergische Meningoencephalitis – Multiple flüchtige Hirninfiltate

Sonderdruckanforderungen an: Dr. med. Peter Berlit, Neurologische Universitätsklinik, Voßstr. 2,
D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

Einleitung

Die ausgeprägte Vermehrung eosinophiler Zellen im Liquor cerebrospinalis im Rahmen eines entzündlichen cerebralen Prozesses gilt als pathognomonisch für den Befall des zentralen Nervensystems durch Parasiten. In unseren Breiten muß beim Vorliegen einer Liquor-Eosinophilie von über 20% in erster Linie an die Hirncysticerkose [2, 9, 12, 17, 19, 21, 24, 26] und an die Infektion durch Toxocara-Larven [4, 8, 13] gedacht werden. Vor allem bei Kindern und Jugendlichen muß eine eosinophile Meningoencephalitis im Rahmen einer Darminfektion durch Askariden ausgeschlossen werden [10]. Im tropischen Ausland sind die Infektionen durch *Angiostrongylus cantonensis* und *Gnathostoma spinigerum* als häufige Ursachen einer eosinophilen Meningoencephalitis anzusehen [23]. Als nicht typisch gilt die Eosinophilie im Liquor bei der Echinococcose und bei der Trichinose des zentralen Nervensystems; bei diesen beiden Parasiten ist eine Vermehrung eosinophiler Zellen ausschließlich im Blutbild anzutreffen [1, 5, 29].

Neben den Parasiten können auch bakterielle Meningoencephalitiden wie Lues und Tuberkulose [18, 22, 27], Kollagenosen — vor allem die Periarteriitis nodosa [11, 27] — und hämatologische Krankheitsbilder wie die akute Leukämie [6] und maligne Lymphome [16, 30] eine vorübergehende Vermehrung eosinophiler Zellen im Liquor cerebrospinalis zeigen.

Ausgesprochen selten sind Mitteilungen über eosinophile Meningoencephalitiden im Rahmen einer allergischen Reaktion des zentralen Nervensystems [7, 15, 18, 27, 29, 31–33, 35].

Im folgenden soll über eine allergische eosinophile Meningoencephalitis berichtet werden, in deren Verlauf es zum vorübergehenden Auftreten computertomographisch nachweisbarer Hirninfiltate gekommen ist.

Fallbericht

Die frühere Vorgeschichte des bei Aufnahme 26jährigen Sanitätsarbeitters ist vollständig unauffällig. Er berichtet zur Aktualanamnese, daß im Rahmen des Verlegens einer Fußbodenheizung aus neuartigem Kunststoff erstmals am 16.12.80 diffuse Kopfschmerzen aufgetreten seien. Er habe eine zunehmende Abgeschlagenheit und Müdigkeit bemerkt; am 17.12.80 habe er erstmals doppelt gesehen. Am 20.12.80 sei dann eine Gesichtslähmung links aufgetreten. Wegen zunehmender Kopfschmerzen, Bewußtseinstrübung und Zunahme der Doppelbilder erfolgt am 23.12.80 die Aufnahme in unsere Klinik.

Bei der neurologischen Untersuchung ist der Patient somnolent; es besteht ein mäßiggradiger Meningismus. Es ist eine komplette Abducensparese beidseits sowie eine internukleäre Ophthalmoplegie nachweisbar (Abb. 1a–c). Das gleichzeitige Vorliegen einer inneren und äußeren Ophthalmoplegie wird durch kalorische Vestibularis-Prüfung ausgeschlossen. Zusätzlich bestehen eine periphere Facialisparesis links sowie ein Blickrichtungsnystagmus nach rechts. Der Patient klagt über diffuse Kopfschmerzen und Lichtscheu.

Laborwerte. Der lumbal entnommene Liquor enthält 1730/3 Zellen, bei denen es sich zu 70% um eosinophile Granulocyten handelt (Abb. 2). Das Liquoreiweiß beträgt 74 mg%, in der radialen Immunodiffusion ist das IgA auf 0,65 mg% bei ansonsten unauffälliger Verteilung erhöht. Liquorzucker im Normbereich.

Im peripheren Blutbild besteht eine Leukocytose von 10000 (Segmentkernige 58, Eosinophile 5, Lymphocyten 27, Monocyten 7, Plasmazelle 1). Die BKS beträgt 5/14. Sämtliche parasitologischen, bakteriologischen und virologischen Untersuchungen in Liquor und Serum

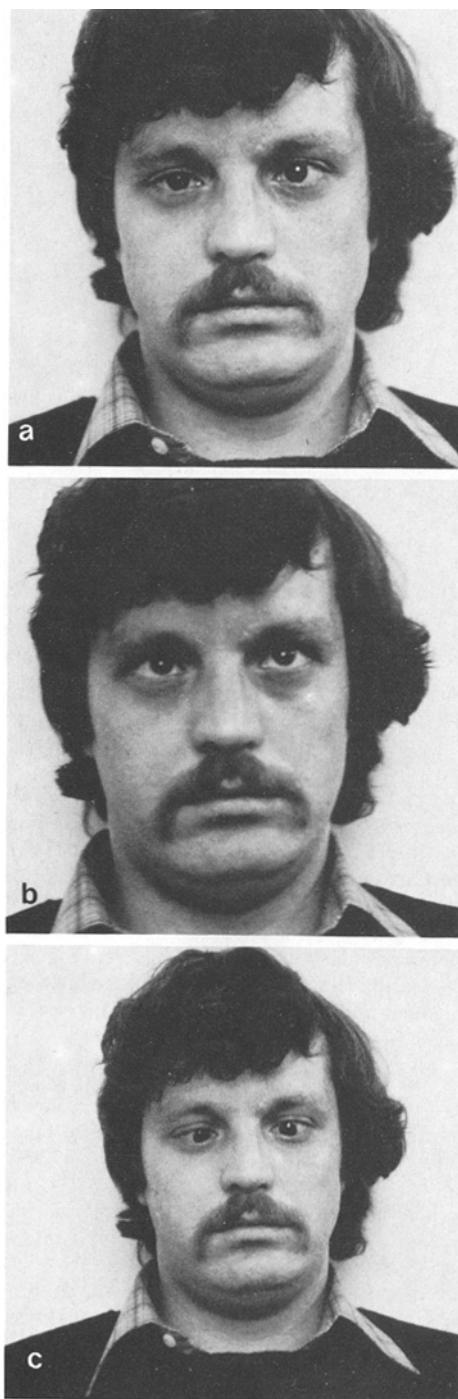


Abb. 1a-c. Abducensparese bds. u. internukleäre Ophthalmoplegie. **a** Blick nach rechts. **b** Blick nach links. **c** Konvergenz

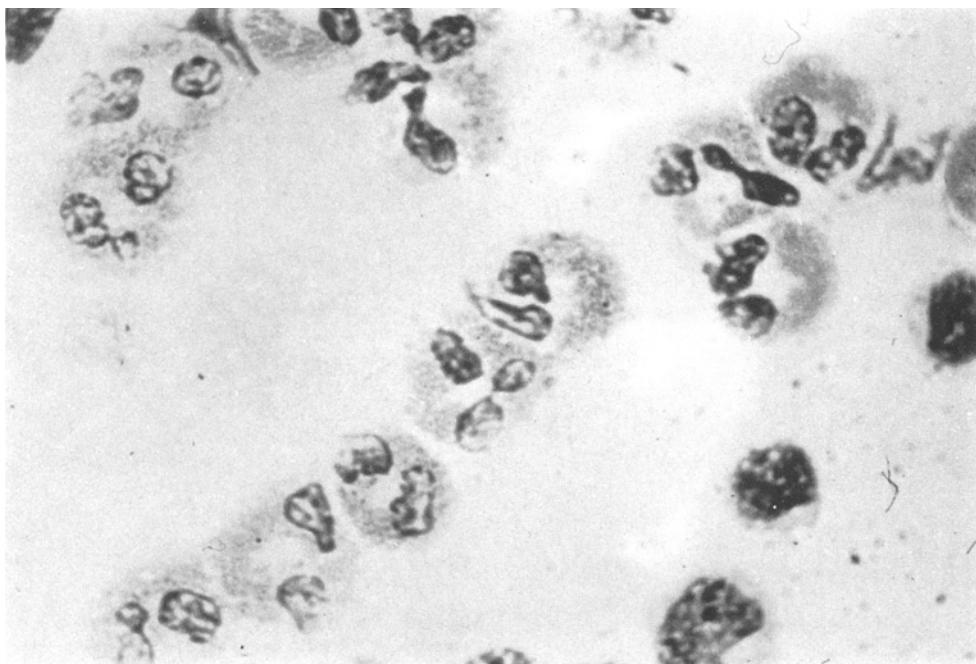


Abb. 2. Liquorzellen bei eosinophiler Meningoencephalitis

sind unauffällig. Im einzelnen wurden Komplementbindungsreaktionen auf Cysticercose, Echinococcose, Toxoplasmose, Amöbiasis und indirekte Hämagglutination auf Bilharziose, Filariose, Echinococcose, Fasciolose und Trichinose durchgeführt. Die Agar-Gel-Präzipitation auf Larva migrans, Ascaris-Species und Cysticercose war ebenso wie die Direktpräzipitation an lebenden Larven auf Larva migrans unauffällig. Die Lues-Serologie ist negativ, Blut- und Liquorkulturen sind steril, Tuberkulose wird im Tierversuch ausgeschlossen. Wiederholte Stuhluntersuchungen auf Wurmeier, Wurmlarven und Proglottiden sind negativ.

Das Computertomogramm des Schädelns zeigt am Aufnahmetag multiple hyperdense Areale links-temporal, rechts-parietal, im Bereich des rechten Hinterhorns und im Hirnstamm (Abb. 3a-c).

Verlauf. Unter einer Behandlung mit Dexamethason bei gleichzeitiger antibiotischer Abdeckung mit Azlocillin und Tobramycin kommt es innerhalb von 3 Tagen zu einer deutlichen Besserung der Bewußtseinslage, die Kopfschmerzen bilden sich zurück. Die Kontroll-Lumbalpunktion 6 Tage nach der Aufnahme ergibt 168/3 Zellen, davon 30% eosinophile Granulocyten. Die weitere Differenzierung zeigt Tabelle 1. Die neurologische Symptomatik ist kontinuierlich rückläufig; die computertomographisch nachweisbaren Hirninfiltate sind bei Kontrolle am 30.12.80 deutlich kleiner geworden, im Kontroll-Computertomogramm vom 8.1.81 haben sich die Veränderungen vollständig zurückgebildet. Den Verlauf der Eosinophilie im Liquor und Serum zeigt Abb. 4. Corticoide und Antibiotika werden am 13.1.81 abgesetzt. Der Patient wird nach weitgehend unauffälliger Lumbalpunktion (vgl. Tabelle 1) am 28.1.81 beschwerdefrei aus stationärer Behandlung entlassen. Bei der Entlassungsuntersuchung besteht noch eine diskrete Facialisschwäche links; es sind noch Restsymptome der internukleären Ophthalmoplegie sowie der Abducensschwäche links nachweisbar.

Bei der Nachuntersuchung am 17.2.81 haben sich die linksseitige Facialisparese sowie die internukleäre Ophthalmoplegie vollständig zurückgebildet, der Patient gibt noch Doppelbilder bei extremer Blickwendung nach links an.

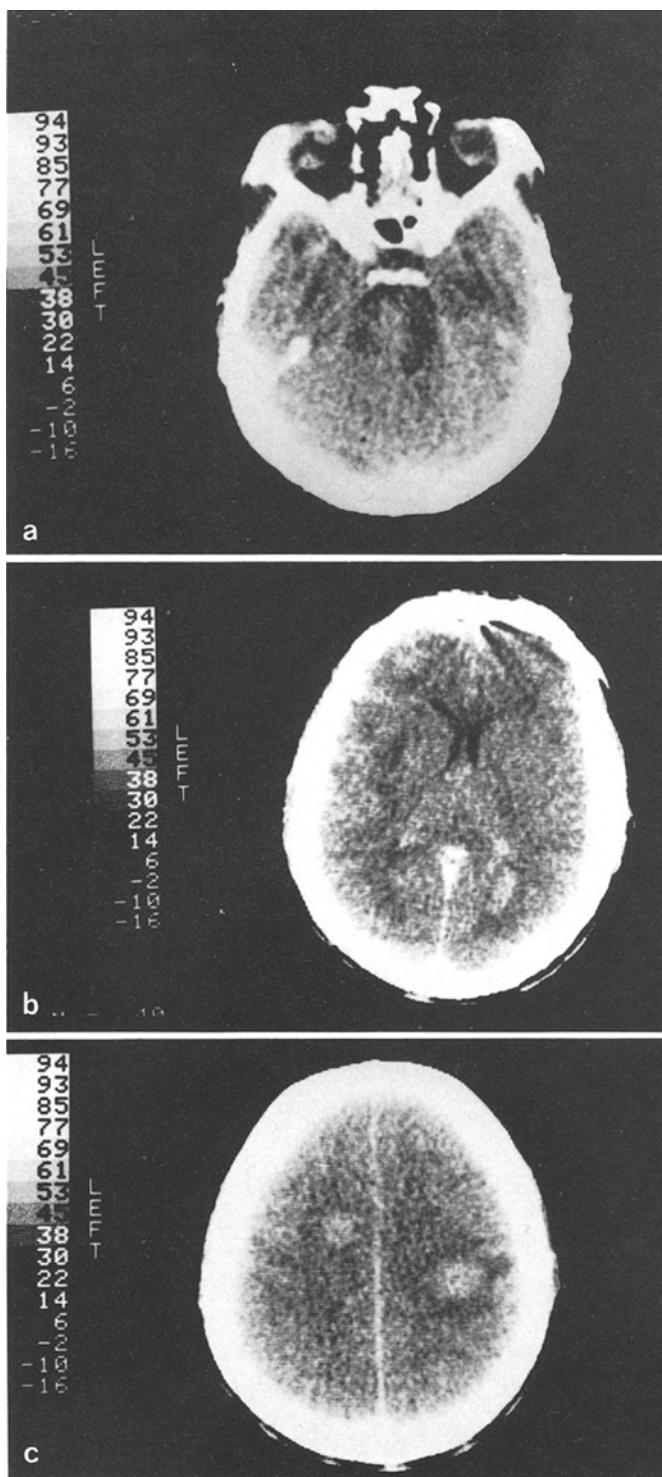


Abb. 3. a—c Craniale Computertomographie vom 23.12.80 (Erläuterungen siehe Text)

Tabelle 1. Befunde der Liquoruntersuchung

	Zellzahl	Sediment	Gesamteiweiß
23.12.80	1730/3	70% Eosinophile 30% Plasmazellen	74 mg%
29.12.80	168/3	30% Eosinophile 40% Plasmazellen 30% Lymphocyten	24 mg%
7. 1.81	48/3	3% Eosinophile 80% Monocytene 17% Lymphocyten	26,4 mg%
19. 1.81	17/3	85% Lymphocyten 10% Plasmazellen 5% Monocytene	36 mg%
18. 2.81	11/3	95% Lymphocyten 5% Monocytene	24 mg%

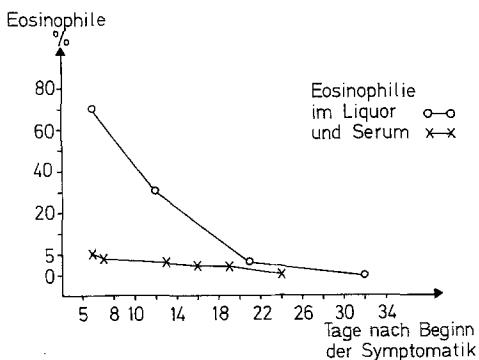


Abb. 4. Eosinophilie im Liquor und Serum

Der Liquorbefund ist jetzt vollkommen regelrecht, auch jetzt sind Liquor-, Serum- und Stuhluntersuchungen zum Ausschluß einer Parasitose unauffällig.

Während die Allergietestung häufiger Berufs- und Inhalationsallergene einen unauffälligen Befund ergibt, zeigt die Epicutantestung der vom Patienten mitgebrachten Berufsstoffe eine positive Reaktion. Der IgE-Titer im Serum beträgt 500 U/ml.

Diskussion

Es handelt sich bei dem geschilderten Krankheitsbild um eine Meningoencephalitis mit deutlich eosinophiler Reaktion im Liquorraum und nur gering ausgeprägten Entzündungszeichen im Blut. Während die Eosinophilie im Liquor anfangs 70% betrug, waren im Differentialblutbild maximal 5% eosinophile Granulocyten nachweisbar. Bei mäßiggradiger Leukocytose bestand praktisch keine Beschleunigung der Blutkörperchenenkungsgeschwindigkeit.

Erkrankungen, bei denen eine Eosinophilie im Liquor cerebrospinalis als typisch gilt, konnten in wiederholten Untersuchungen ausgeschlossen werden. Lues-Serologie und bakteriologische Untersuchungen auf Tuberkulose waren negativ. Cytologisch und klinisch fanden sich keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Kollagenose oder einer hämatologischen Erkrankung. Die Methode der Wahl zum Ausschluß einer Hirncysticercose sind die Komplementbindungsreaktion sowie die Antikörper-Bestimmung mit Cysticercen-Extrakt, für die Diagnose einer Infektion durch *Toxocara*-Larven haben sich die Agar-Gel-Präzipitation und die Präzipitation an lebenden Larven als besonders leistungsfähig erwiesen [9, 13, 26]. Diese Untersuchungen waren bei unserem Patienten bei wiederholter Durchführung negativ. Zum Ausschluß einer Infektion durch Askariden sind neben der Agar-Gel-Präzipitation wiederholte Stuhluntersuchungen auf Wurmeier über einen längeren Zeitraum notwendig, da nach den Beobachtungen von Esselier und Forster der Nachweis einer Darmaskaridiasis oft erst Wochen nach der neurologischen Symptomatik gelingt [10]. Bei unserem Patienten wurden regelmäßige Stuhluntersuchungen bis 8 Wochen nach Auftreten der neurologischen Symptomatik durchgeführt.

Unter Berücksichtigung der Vorgeschichte des Patienten und dem guten Ansprechen des Krankheitsbildes auf die Gabe von Corticoiden erscheint nach dem Ausschluß einer Parasitose die allergische Genese der Encephalomeningitis am wahrscheinlichsten. Die positive Hautreaktion bei der Epicutantestung der verwendeten Substanzen schließlich spricht für das Vorliegen einer Intoleranzreaktion im Rahmen einer Sensibilisierung. Als Allergen ist hierbei der neuartige vom Patienten verwandte Kunststoff — ein Butylenpräparat — anzusehen.

In der Literatur werden allergische Liquoreosinophilien vor allem nach Eingriffen im Spinalkanal beschrieben. Solche rein cellulären Reaktionen im Liquor ohne oder mit nur geringer klinischer Symptomatik werden nach Myelographie, Pneumencephalographie und der intrathekalen Instillation von Medikamenten angegeben [18, 27, 31–33]. Es liegen jedoch auch Mitteilungen über allergische eosinophile Meningoencephalitiden vor: so berichten Schmidt und Hecht [29] über eine 31jährige Patientin, bei der als Folge einer Unverträglichkeit von Fischeiweiß nach dem Genuß von Fischsalat eine Meningitis mit einer Liquoreosinophilie von 66% auftrat; die allergische Reaktion wurde durch eine Suchkost bestätigt. Wolff [35] berichtet über einen 34jährigen Patienten, der nach dem Spritzen mit Nitrolack in einem geschlossenen Raum an einer Meningitis mit einer Pleocytose von 11000/3 Zellen mit überwiegend eosinophilen Granulocyten erkrankte. Kessler und Cheek [15] schließlich vermuten eine allergische Reaktion bei 2 Patienten, die nach Einlegen von Gummikathetern im Rahmen einer intracranialen Shuntoperation eine Liquoreosinophilie bis 90% bei meningitischer Symptomatik zeigten. Sayk [27] berichtet über 4 Patienten, bei denen es im Verlauf einer neurologischen Grunderkrankung (2 Patienten hatten eine Multiple Sklerose, ein Patient eine Lues cerebrospinalis, ein Patient ein Medulloblastom) zu einer vorübergehenden Eosinophilie im Liquor kam. Der Autor führt die Liquorveränderungen auf allergische Reaktionen bei Rötelninfektion (Fall 2), bei Penicillin-Behandlung (Fall 3), bei gleichzeitig bestehendem Asthma bronchiale (Fall 4) und bei Reizzustand durch Tumoreiweißkörper (Fall 5) zurück.

Interessanterweise spielte sich die allergische Reaktion bei den in der Literatur mitgeteilten Fällen ebenso wie bei unserem Patienten ganz überwiegend im Liquorraum ab. Es bestand jeweils eine deutliche Diskrepanz zwischen Liquor- und Bluteosinophilie, es fehlten dermatologische oder internistische Symptome. Als Erklärung für dieses Phänomen wird zumeist die Annahme einer Chemotaxis aufgeführt. Hierbei soll der Reichtum des Nervengewebes an Aminozuckern und Mucopolysacchariden eine Rolle spielen [18, 27].

Als Ursache der bei unserem Patienten vorliegenden neurologischen Herdsymptome konnten multiple entzündliche Infiltrate computertomographisch nachgewiesen werden, die sich innerhalb von 16 Tagen vollständig zurückbildeten. Mitteilungen über derartige „flüchtige eosinophile Hirninfiltate“ liegen unseres Wissens bislang nicht vor. Möglicherweise sind Herdsymptome, die bei den in der Literatur beschriebenen Patienten mit allergischer Meningoencephalitis geschildert werden, auf Hirninfiltate im Rahmen der allergischen Reaktion zurückzuführen; ein Nachweis entsprechender Hirnveränderungen war aufgrund der fehlenden technischen Voraussetzungen zum damaligen Zeitpunkt nicht möglich.

Literatur

1. Anderson M, Bickerstaff ER, Hamilton JG (1975) Cerebral hydatid disease in Britain. *J Neurol Neurosurg Psych* 38:1104-1108
2. Arseni C, Simionescu M, Mihailescu N (1960) Röntgenbefunde bei Hirncystizerkose. *Zentralbl Neurochir* 20:279-286
3. Bosch I, Oehmichen M (1978) Eosinophilic granulocytes in cerebrospinal fluid: analysis of 94 cerebrospinal fluid specimens and review of the literature. *J Neurol* 219:93-105
4. Brain L, Allan B (1964) Encephalitis due to infection with *Toxocara canis*. *Lancet* 1: 1355-1357
5. Brunner G, Reisner Th, Schnabberth G (1980) Primärer intracerebraler Befall durch *Echinococcus-Cysticus*. *Nervenarzt* 51:43-46
6. Budka H, Guseo A, Jellinger K, Mittermayer K (1976) Intermittent meningitic reaction with severe basophilia and eosinophilia in CNS leukaemia. *J Neurol Sci* 28:459-468
7. Demme H (1952) Meningitis. *Fortschr Neurol Psych* 20:110-115
8. Engel H, Spieckermann DA, Tismer R, Möbius W (1971) Akute Meningomyelitis durch *Toxocara*-Larven. *Dtsch Med Wochenschr* 96:1498-1505
9. Engelhardt P, Trostdorf D (1979) Liquoreosinophilie bei Zystizerkose. *Akt Neurol* 6:81-85
10. Essellier AF, Forster G (1957) Eosinophile Encephalomeningitiden. *Schweiz Med Wochenschr* 26:822-828
11. Fahrländer H, Klingler M (1954) Periarteriitis nodosa und Nervensystem. *Dtsch Med Wochenschr* 79:952-954
12. Haselbeck H, Kutzner M (1980) Zur cerebralen Cysticerkose. *Nervenarzt* 51:349-354
13. Huismans H (1980) Larva migrans visceralis (*Toxocara canis*) und Zentrales Nervensystem (ZNS). *Nervenarzt* 51:718-724
14. Keith AB, McDermott JR (1980) Optimum conditions for inducing chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis in Guinea pigs. *J Neurol Sci* 46:353-364
15. Kessler LA, Cheek WR (1959) Eosinophilia of the cerebrospinal fluid of noninfectious origin. *Neurology (Minneapolis)* 9:371-374
16. King DK, Loh KK, Ayala AG, Gamble JF (1975) Eosinophilic meningitis and lymphomatous meningitis. *Ann Intern Med* 82:228
17. Knittel W, Schmidt RM (1956) Kasuistischer Beitrag zur Hirnzystizerkose. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 8:372-379
18. Kolar O, Zeman W, Ciembroniewicz J, Vesely F (1969) Über die Bedeutung der eosinophilen Leukozyten bei neurologischen Krankheiten. *Wien Z Nervenheilk* 27:97-106

19. Latovitzki N, Abrams G, Clark C, Mayeux R, Ascherl G, Sciarra D (1978) Cerebral cysticercosis. *Neurology* 28: 838-842
20. Meyer-Rienecker HJ (1972) Immunologisch bedeutsame Zell- und Eiweißbefunde im Liquor bei neuroallergischen Erkrankungen. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 24: 256-264
21. Möbius W (1970) Zystizerkose des Gehirns und Eosinophilie im Liquor. *Dtsch Med Wochenschr* 95: 1318-1323
22. Moritz D v (1936) Meningeale Reaktion bei Erythema nodosum. *Monatsschr Kinderheilk* 67: 255-263
23. Nye SW, Tangchai P, Sundarakiti S, Punyagupta S (1970) Lesions of the brain in eosinophilic meningitis. *Arch Pathol (Chic)* 89: 9-19
24. Pilz H, Müller D (1972) Cerebrale Cysticercose des Menschen. *Z Neurol* 201: 241-260
25. Popper H, Skvarc A, Ladurner G, Lechner H (1978) Zerebrale Komplikationen bei allergischer Vaskulitis. *Nervenarzt* 49: 720-723
26. Ronge J, Aidoo GA, Krüger G (1978) Zystizerkose des Gehirns. *Fortschr Neurol Psychiatr* 46: 269-286
27. Sayk J (1957) Klinischer Beitrag zur Liquor-Eosinophilie und Frage der allergischen Reaktion im Liquorraum. *Dtsch Z Nervenheilk* 177: 62-72
28. Schaltenbrand G (1949) Chronische aseptische Meningitis. *Nervenarzt* 20: 433-442
29. Schmidt RM, Hecht H (1962) Beitrag zur Liquordiagnostik der eosinophilen Meningitis. *Nervenarzt* 33: 547-549
30. Strayer DR, Bender RA (1977) Eosinophilic meningitis complicating Hodgkin's disease. *Cancer* 40: 406-409
31. Summer K, Traugott K (1975) Liquoreosinophilie nach Myelographie. *J Neurol* 210: 127-134
32. Taillens J-P (1948) Allergie et Méningisme Penicilliniques. *Pract Otol etc (Basel)* 10: 584-605
33. Thalmann H (1968) Zellveränderungen im Liquor cerebrospinalis nach Pneumencephalogramm und Myelogramm. *Nervenarzt* 39: 129-131
34. Wilbrandt D, Hackenberg P (1967) Über die Liquorzellulation bei der Boeckschen Meningitis. *Nervenarzt* 38: 419-421
35. Wolff H (1956) Eosinophile Meningitis. *Nervenarzt* 27: 225-226

Eingegangen am 15. April 1981