

Fatale eosinophile Meningoencephalitis nach Lackintoxikation

Fallbericht und differentialdiagnostische Überlegungen

R. Kleinert¹, G. Kleinert², G.F. Walter³ und G. Bertha²

¹ Laboratorium für Neuropathologie, Institut für Pathologische Anatomie, Universität Graz, Auenbruggerplatz 25, A-8036 Graz, Österreich

² Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik, A-8036 Graz, Österreich

³ Institut für Neuropathologie, Medizinische Hochschule Hannover, D-3000 Hannover 61, Bundesrepublik Deutschland

Fatal Eosinophilic Meningoencephalitis after Lac Intoxication

Case Report and Differential Diagnostic Considerations

Summary. The authors report about a 43-year-old male patient, who suffered from an acute toxic brain injury. Twelve days prior to death, after sealing his floor, he experienced progressively increasing headache without fever; the CSF examination disclosed marked eosinophilia. The clinical and pathomorphological features of his illness are discussed and together with the various possible etiologies of eosinophilia in the CSF.

Key words: Eosinophilic meningoencephalitis – CSF-cytology – Helminthic infections – Allergic-toxic encephalitis

Zusammenfassung. Berichtet wird über eine akute toxische Schädigung des Gehirns bei einem 43-jährigen Patienten, der 12 Tage vor seinem Tode, nach dem Versiegeln seines Bodens an starken Kopfschmerzen ohne Fieber erkrankte und eine extreme Eosinophilie im Liquor cerebrospinalis zeigte. Eine Übersicht über die mannigfaltige Ätiologie der Liquoreosinophilie wird gegeben.

Schlüsselwörter: Eosinophile Meningoencephalitis – CSF-Cytologie – Wurmerkrankungen – Allergisch-toxische Enzephalitis

Einleitung

Eosinophilie im Liquor cerebrospinalis ist ein ungewöhnlicher Befund, der vielfältige Ursachen haben kann. Im Vordergrund der differentialdiagnostischen Möglichkeiten stehen parasitische und allergische Erkrankungen. In der vorliegenden Studie wird über einen Fall mit eosinophiler Meningoencephalitis berichtet, bei dem die auslösende Ursache anfänglich unklar war.

Kasuistik

Bei einem 43-jährigen Patienten traten 12 Tage vor dem Tode starke Kopfschmerzen auf. In den folgenden Tagen kam es zu

keiner Besserung der Symptomatik, worauf er in einer neurologischen Abteilung stationär aufgenommen wurde. Bei der Aufnahme gab er zusätzlich an, daß er seit 4 Tagen auch an Schwindelattacken leide, sowie an einem Hustenreiz und zunehmenden Doppelbildern. Die Kopfschmerzen lokalisierte er insbesondere im linken Stirnbereich, ausstrahlend nach occipital. Auffallend waren ein endgradiger Meningismus, sowie Doppelbilder beim Blick in die Ferne, zusätzlich ein horizontaler Endstellnistagmus beidseits. Psychische Veränderungen bestanden nicht.

Eine Durchuntersuchung zeigte im EEG einen mäßig ausgeprägten Herd links temporo-frontal bis zur Mittellinie, sowie Zeichen der leichten Irritation subcorticaler Zentren. Das CT war unauffällig.

Die Lumbalpunktion ergab eine Gesamtzellzahlerhöhung auf vorerst 726/3-Zellen, besonders viele eosinophile Granulozyten (ca. 30%), sowie Lymphozyten und Monozyten, auch einzelne basophile Granulozyten, ein Liquoreiweiß von 64 mg%, Liquorzucker 58 mg%, Chloride 116 mVal (Abb. 1). Die Gesamtzellzahl in 3 weiteren Kontrollpunktionen im Liquor bewegte sich zwischen 650 und 500/3-Zellen. Der Liquorzucker schwankte, war im Verhältnis zum Blutzucker zumeist herabgesetzt, der Eiweißwert war ständig erhöht. Die Liquoreiweißelektrophorese zeigte eine Erhöhung des IgG (16,3%). Weitere Befunde waren eine leicht erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (16/35) und eine Leukozytose von 12500. Im Differentialblutbild waren die Eosinophilen auf 7% erhöht. Die Leberwerte waren leicht erhöht. Wegen der Eosinophilie wurde eine Untersuchung der Serumvirologie und eine Toxoplasmosetiterbestimmung durchgeführt. Beide Untersuchungen verliefen negativ. Auch die Stuhluntersuchung auf Wurmeier war negativ. Neben einer symptomatischen Therapie und auch entwässernden Maßnahmen, wurde Gammavenin verabfolgt. Da keine Besserung erfolgte, wurde auch mit einer tuberkulostatischen Therapie begonnen. In der Folgezeit kam es zur zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes, der Patient wurde soporös, außerdem zeigte sich ein Spontannystagmus, teilweise mit einer vertikalen, teilweise auch mit einer horizontalen Komponente, dazu traten anfallsweise Schreikrämpfe und orale Automatismen auf. An den oberen Extremitäten bestanden Greifreflexe. Wegen zunehmender Ateminsuffizienz mußte der Patient schließlich intubiert werden. Danach erfolgte eine assistierte Beatmung. Trotzdem kam es zu einem rasch progredienten

Sonderdruckanforderungen an: R. Kleinert (Adresse wie obenstehend)

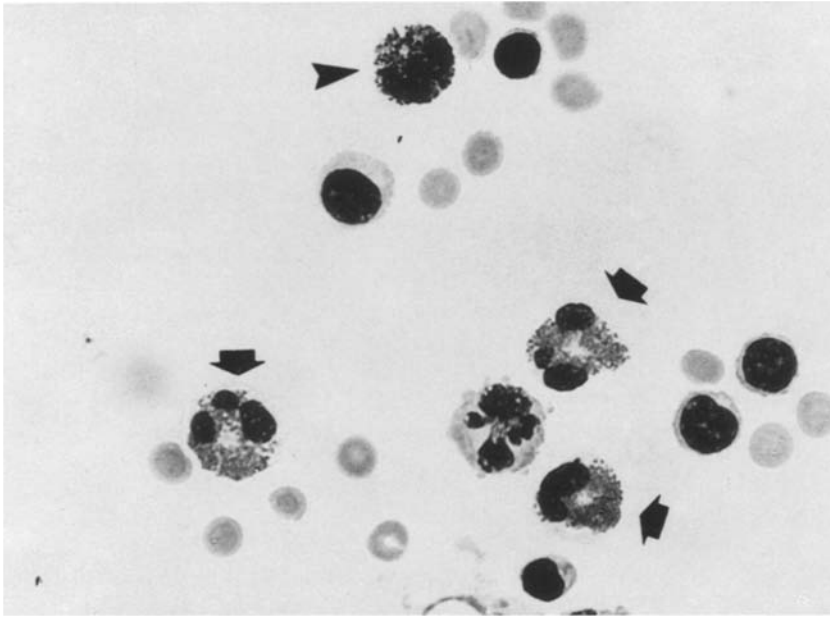


Abb. 1. Eosinophile Meningitis, eosinophile Granulozyten (*dicke Pfeile*), Lymphozyten, Erythrozyten, ein aktivierter Monozyt, ein basophiler Granulozyt (*dünner Pfeil*). Sedimentierkammermethode, MGG-Färbung, 630 ×

Verfall. Schließlich verstarb der Patient an zentraler Atem- und Herzkreislaufinsuffizienz.

Erst post mortem konnte fremdanamnestisch erhoben werden, daß der Patient wenige Stunden vor Beginn der ersten Kopfschmerzen 12 Tage vor dem Tode bei sich zu Hause Parkettböden bei geschlossenen Fenstern ohne Schutzmaske versiegelt und dabei einer beträchtlichen Dosis von Lackdämpfen ausgesetzt war. Im verwendeten Fabrikat (T 503), welches aus zwei Komponenten besteht (Versiegelungslack und dazugehöriger Härter), waren chemisch Methanol, Butanol, Dibenzolperoxyd, Alkohol- und Glycoläther beinhaltet, im Härter Harnstoffderivate, die bei der Anwendung Formaldehyddämpfe entstehen lassen.



Abb. 2. Ausgeprägte Mikrozyrkulationsstörung und Ödem der Brücke und der Medulla oblongata

Obduktionsbefund

Die Gehirnsektion zeigte ein 1350 g schweres Gehirn mit leptomeningealer Hyperämie und diffusem Ödem, deutlichen Hirndruckzeichen und massiven Einklemmungsblutungen im Bereich der Brücke (Abb. 2). In der Körpersektion wurden eine katarrhalische Tracheobronchitis, ein massives Lungenödem, sowie eine Leberverfettung gefunden.

Material und Methodik

Für die histologische Untersuchung wurden Gewebeproben vom frontalen, temporalen und occipitalen Cortex, beiden Stammganglien, aus dem Thalamus, der Brücke, dem Kleinhirn und der Medulla oblongata entnommen, in 10%iger Formalinlösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit HE und Trichrom-Masson gefärbt.

Ergebnisse

In den untersuchten leptomeningealen und corticalen Abschnitten fanden sich unterschiedliche dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate, die teilweise entlang der Virchow-Robin'schen Räume hin ausbreiteten. Im Verhältnis zu den zentralen Hirngebieten (den Stammganglien, Thalamus, Brücke und Medulla oblongata) waren eosinophile Granulozyten nur in geringen Mengen nachzuweisen. Im Marklager, den basalen Kleinhirnabschnitten, der Brücke und der Medulla oblongata konnten dagegen sehr dichte eosinophile Infiltrate gefunden werden, unabhängig von Gefäßen oder perivaskulären Arealen (Abb. 3). In den zentralen Kerngebieten (Stammganglien, Thalamus, Hypothalamus) waren vereinzelt Ganglienzelluntergänge zu sehen, jedoch keine wesentliche Gliose festzustellen, die Rindenschichten zeigten dagegen keine auffälligen Ganglienzellveränderungen. Ferner fanden sich im Bereich des Hirnstammes und der Brücke sehr deutliche Mikrozyrkulationsstörungen mit passiven Blutstauungen und

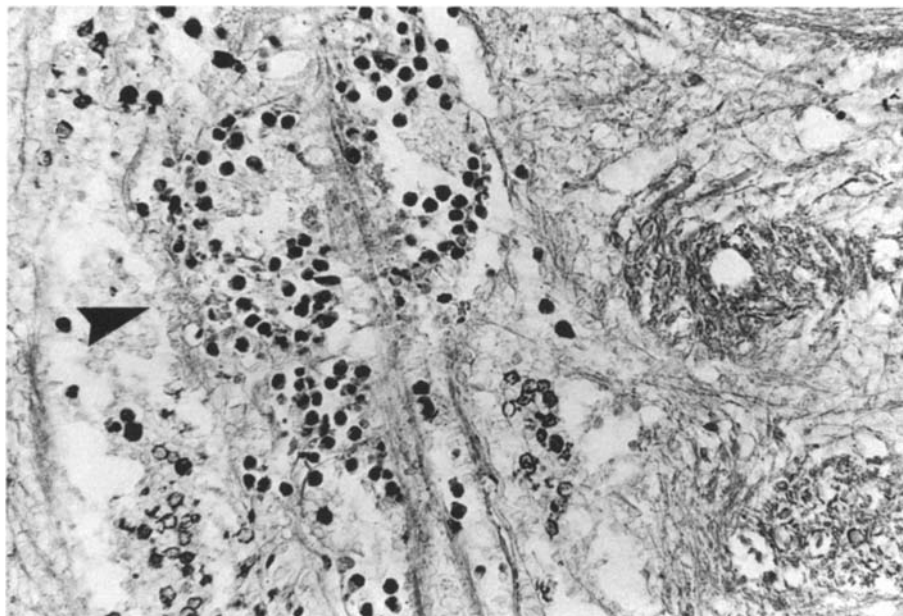


Abb. 3. Eosinophile Infiltrate in der Brücke (Pfeil). HE-Färbung, 190 ×

auch ein auffälliges Ödem mit daraus resultierenden Kompressionsblutungen im Bereich der Kleinhirntonsillen und der Brücke.

Virologische Untersuchungen von Hirngewebe auf ein übertragbares zytopathogenes Agens waren negativ, auch konnten keine Parasiten nachgewiesen werden.

Diskussion

Der Befund einer Liquoreosinophilie oder einer eosinophilen Meningitis stellt den Arzt vor eine Reihe von oft ätiologisch sehr unterschiedlichen differentialdiagnostischen Möglichkeiten. Abgesehen von unspezifischen Begleitreaktionen besonders im Rahmen von Entzündungen des ZNS, wobei eine leichte Vermehrung der Eosinophilen (sog. „Morgenröte“) den Beginn der Heilung anzeigt, gibt es einen auffallend häufigen starken Anstieg der Eosinophilen insbesondere im Rahmen von Parasitosen, im speziellen bei Wurmaffektionen, bzw. nach Kontakt des ZNS mit deren Larven. Obrador trachtet aufgrund seines großen Krankengutes die cerebrale Zystizerkose als Auslöser einer eosinophilen Meningitis (1962). Häufige Ursachen sind auch Ascarislarven, die nach ihrer Entwicklung aus dem Wurmei, das nach oraler Aufnahme in den Darm gelangt, die Darmwand durchbohren, in die Blutbahn gelangen und neben visceralen Organen auch das Gehirn und Rückenmark befallen können (Müller et al. 1973). Bekannt ist auch das *Larva migrans visceralis* Syndrom, das durch den Hundespulwurm *Toxocara canis* verursacht wird (Engel et al. 1971).

Neben diesen Wurmerkrankungen gibt es jedoch noch eine Reihe von selteneren parasitären Erkrankungen, die eine deutliche Liquor- und auch in den meisten Fällen Bluteosinophilie verursachen. Bei Durchsicht der Literatur findet man weitere, eher ungewöhnliche Ursachen, die eine Vermehrung der Eosinophilen auslösen können (Tabelle 1). Besonders interessant sind Beobachtungen, wobei ein Morbus Hodgkin mit cerebraler Beteiligung im Liquor zu einer auffallend hohen Anzahl von Eosinophilen geführt hat (Patchell et al. 1981;

Strayer und Bender 1977). Das Auftreten von Eosinophilen in Lymphknoten, Knochenmark, Milz und Leber stellt bei Morbus Hodgkin ein diagnostisches Kriterium dar. Defendi et al. (1981) berichten über einen Fall eines Glioblastoms, bei dem eine eosinophile Begleitmeningitis bestand.

Andere Ursachen einer Liquoreosinophilie sind bei Essellier und Forster 1957, und auch bei Kuberski 1979 zusammengefaßt (siehe auch Tabelle 1).

In Bezug auf den von uns vorgestellten Fall richtete sich schließlich unser Interesse besonders auf Hinweise für eine allergisch-toxische Ursache der Liquoreosinophilie. Darunter

Tabelle 1. Liquoreosinophilie (nach Kuberski, ergänzt)

Parasitosen:	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Angiostrongylus cantonensis</i> <i>Dirofilaria immitis</i> <i>Echinococcus granulosus</i> (<i>Fasciola hepatica</i>) <i>Gnathostoma spinigerum</i> <i>Onchocerca volvulus</i> <i>Paragonimus westermani</i> <i>Schistosoma spinigerum</i> <i>Taenia solium</i> (<i>Cysticercosis</i>) <i>Toxocara sp. canis</i> (<i>Visceral larva migrans</i>) <i>Trichinella spiralis</i>
Pilze:	<i>Coccidioides immitis</i>
Viren:	Lymphozytäre Choriomeningitis (LCMV) SSPE (Leukencephalitis van Bogaert)
Bakterien:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Treponema pallidum</i> (<i>Spirochaeta p.</i>) Typhus vaccinata <i>Toxoplasma gondii</i>
Tumoren:	Lymphome – Morbus Hodgkin Glioblastom
Verschiedenes:	Toxisch-allergisch Medikamentös Fremdkörper (Drain) post Myelographie Panarteriitis nodosa Multiple Sklerose

waren ein Bericht über eine Eosinophilie nach Durchführung einer Myelographie (Preston 1979), eine medikamentös induzierte Form nach Ibuprofen-Therapie (Quinn et al. 1984) und eine offensichtlich allergisch bedingte Eosinophilie nach Konsum von Fischeiweiß bei einer jungen Frau (Schmidt und Hecht 1962).

Hervorzuheben sind 2 Fallberichte, bei denen eine ähnliche Ätiologie wie im vorliegenden Fall anzutreffen ist. Wolf 1956 berichtet über einen 33-jährigen Mann, der in einem geschlossenen Raum ohne Schutzmaske mit Nitrolack arbeitete und unmittelbar danach an heftigsten Kopfschmerzen und Erbrechen litt, bei einer Liquorpunktion hatte er 11000/3-Zellen, davon massenhaft Eosinophile, jedoch keine sonstigen meningealen Zeichen. Eine parasitäre Erkrankung konnte ausgeschlossen werden.

Der zweite Fallbericht von Berlitz 1981 berichtet über einen 26-jährigen Arbeiter, der nach Verlegen einer Fußbodenheizung mit einem neuartigen Kunststoff hantierte und über diffuse Kopfschmerzen und zunehmende Müdigkeit und Abgeschlagenheit klagte. Im Liquor fanden sich 1730/3-Zellen, davon 70% Eosinophile, jedoch nur mäßiggradige meningeale Zeichen.

Der von uns vorgestellte Fall fügt sich gut in diese beiden Fälle ein. Im vorliegenden Fall schenkte man vorerst einer toxisch-allergischen Ursache wenig Aufmerksamkeit, in erster Linie zog man die üblichen Noxen in Erwägung, wie Parasitose, virale Genese, auch die Tuberkulose. Die plötzlich auftretende klinische Symptomatik entspricht den Fallberichten von Schmidt (1962) und Wolf (1956) mit heftigen, plötzlich einsetzenden Kopfschmerzen ohne Fieber. Meningeale Zeichen standen bei beiden Fällen nicht unmittelbar im Vordergrund. Beim Wolf'schen Fall konnte während des Erkrankungsverlaufes mit Hilfe eines Allergietestes eine positive Hautreaktion auf Nitrolack und Lackverdünnungsmittel gefunden werden, beim Schmidt'schen Fall war aus der Anamnese eine Allergie auf Fischeiweiß bekannt. Im Gegensatz zu diesen beiden Fällen, wo es zu einer Heilung der eher leichten Meningitis gekommen ist, waren die Veränderungen und der Krankheitsverlauf bei unserem Patienten letal. Die toxisch-allergische Meningoencephalitis hat offenbar ein zum Tode führendes Hirnödem verursacht. Interessant auch der Verlauf wobei eine primäre, nahezu rein eosinophile Meningoencephalitis im Endstadium in eine überwiegend lymphozytäre Verlaufsform übergegangen ist.

In der Literatur findet man Hinweise über eine Neurotoxizität der eosinophilen Granula, die insbesondere bei Tierversuchen bestätigt werden konnte (Durack et al. 1981).

Gordon (1933) zeigte, daß eine intrathecale Verabfolgung bei Tieren von Neurotoxin aus Eosinophilen schwerste Schäden an bemerkten Neuronen im Nervensystem auslösen („Gordon-Phänomen“, zusammengefaßt bei Ackermann et al. 1983). Man kann daraus ableiten, daß nicht nur eine Schädigung durch die direkt für das Gehirn toxischen Substanzen erfolgt, sondern auch sekundär durch das Auftreten der Eosinophilen möglicherweise eine zusätzliche Noxe auf das Gewebe einwirkt.

Literatur

- Ackermann SJ, Durack DT, Gleich GJ (1983) The Gordon Phenomenon revisited: purification, localization and physicochemical properties of the human eosinophil-derived neurotoxin. In: Yoshida T, Torisu M (eds) Immunobiology of the eosinophil. Elsevier, Amsterdam, pp 181–199
- Berlitz P (1981) Multiple flüchtige Hirninfiltrate bei allergischer Meningoencephalitis. Arch Psychiatr Nervenkr 230:351–359
- Defendi R, Hunter StB, Schlesinger EB, Leifer E, Rowland LP (1981) Eosinophilic meningitis in a case of disseminated glioblastoma. Arch Neurol 38:52–53
- Durack DT, Ackermann SJ, Loegering DA, Gleich GJ (1981) Purification of human eosinophil-derived neurotoxin. Proc Natl Acad Sci USA 78:5165
- Engel H, Spieckermann DA, Tismer R, Möbius W (1971) Akute Meningomyelitis durch Toxocara-Larven. Dtsch Med Wochenschr 38:1498–1505
- Essellier AF, Forster G (1957) Eosinophile Encephalomeningitiden. Schw Med Wochenschr 26:822–828
- Kuberski T (1979) Eosinophils in the cerebrospinal fluid. Ann Int Med 91:70–75
- Müller-Jensen A, Schall J, Weisner B, Lamina J (1973) Eosinophile Meningo-enzephalo-myelitis und viszerale Syndrom durch Ascaridenlarven beim Erwachsenen. Dtsch Med Wochenschr 98:1175–1177
- Obrador S (1962) Cysticercosis cerebri. Acta Neurochir (Wien) 10:320–364
- Patchell R, Perry MC (1981) Eosinophilic meningitis in Hodgkin disease. Neurology 31:887–888
- Preston HH, Al-Ibrahim MS (1979) CSF Eosinophilia following myelography. JAMA 242:2432–2433
- Quinn JP, Weinstein RA, Caplan LR (1984) Eosinophilic meningitis and ibuprofen therapy. Neurology 34:108–109
- Schmidt RM, Hecht H (1962) Beitrag zur Liquordiagnostik der eosinophilen Meningitis. Nervenarzt 33:547–549
- Strayer DR, Bender RA (1977) Eosinophilic meningitis complicating Hodgkin's disease. Cancer 40:406–409
- Wolff H (1956) Eosinophile Meningitis. Nervenarzt 27:225–226

Eingegangen am 10. Dezember 1985