

Der hepatotrope Einfluss und Umgang von EBV, Toxocara und Erlichia

Dr. medic. Mihail Pruteanu

Lebererkrankungen sind jährlich eine der häufigsten Todesursachen, rund 29 Millionen Menschen leiden an einer chronischen Lebererkrankung [1]. Sämtliche Lebererkrankungen fordern mehr Todesopfer als Diabetes und Verkehrsunfälle und verursachen in der Regel keine offensichtlichen Anzeichen oder Symptome, bis sie weit fortgeschritten sind und die Leber geschädigt ist.

Die Leber ist das zweitgrößte Organ des menschlichen Körpers und erfüllt mehr als 5.000 verschiedene Körperfunktionen, darunter die Blutgerinnung, die Reinigung des Blutes von Giftstoffen, die Umwandlung von Nahrung in Nährstoffe, die Kontrolle des Hormonspiegels, die Bekämpfung von Infektionen und Krankheiten, die Regeneration nach Verletzungen, die Verstoffwechslung von Cholesterin, Glukose und Eisen sowie die Kontrolle des Cholesterinspiegels. Die Leber enthält etwa ein Drittel der Masse des retikuloendothelialen Systems des Menschen. Der systemische Blutkreislauf spielt für die Leber eine wichtige Rolle bei der Abwehr invasiver Mikroorganismen. Die Auswirkungen mikrobieller Erreger auf die Leber können sehr unterschiedlich sein und sich in einer Vielzahl von Manifestationen äußern, die von asymptomatischen Erhöhungen der Aminotransaminasen bis hin zu akutem Leberversagen, Leberfibrose, Leberzirrhose und Tumoren oder Pseudotumoren reichen.

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist ein Lymphotropes DNA-Herpesvirus und der Erreger der infektiösen Mononukleose. EBV ist weit verbreitet, mehr als 90 % der Weltbevölkerung sind infiziert, und es wurde mit mehreren malignen Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter PTLD, eine der häufigsten malignen Erkrankungen nach Transplantationen [2].

Der primäre Übertragungsweg für EBV ist die orale Aufnahme. Es wurde jedoch auch berichtet, dass Organtransplantationen und Bluttransfusionen zur Verbreitung von EBV führen können [3].

Bei einer Minderheit der Patienten (2–15%) treten gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Bauchschmerzen auf, weniger als 5 % haben Gelbsucht. Bis zu 14% der Patienten weisen eine Hepatomegalie und die Hälfte eine Splenomegalie auf.

Eine schwere, fulminante Hepatitis ist selten und tritt meist bei immunsupprimierten Patienten oder bei Patienten mit Polyinfektionen auf. Trotz der Seltenheit

leberbezogener Symptome und klinischer Befunde zeigen die meisten Patienten mit EBV-assoziierte Mononukleose abnormale Leberfunktionstests. Bis zu 90 % der Patienten haben leicht erhöhte Aminotransferasen (zwei- bis dreifach über dem oberen Grenzwert), die sich typischerweise in der zweiten Krankheitswoche manifestieren und sich bis zur sechsten Woche zurückbilden. Leichte Erhöhungen der alkalischen Phosphatase (60 % der Patienten) und des Bilirubins (45 %) werden ebenfalls beobachtet, während eine Cholestase in weniger als 5 % der Fälle auftritt. EBV vermehrt sich hauptsächlich in Epithelzellen des Nasen-Rachenraumes und in B-Lymphozyten [4].

Der Mechanismus der Leberschädigung ist noch nicht genau geklärt, steht aber wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Immunantwort des Wirtes auf EBV-Antigene [5].

Die Diagnose einer EBV-Infektion beruht in der Regel auf der Serologie. Bei immunkompetenten Personen sind normalerweise mindestens drei serologische Parameter erforderlich, um EBV-Antikörper nachzuweisen: VCA-IgG, VCA-IgM, und EBNA-1 IgG. Der Nachweis von IgG-Antikörpern gegen EBV EA kann ebenfalls durchgeführt werden und hilft bei der Differenzierung des EBV-Erkrankungsstatus [6].

Auch die Bewertung der T-Zell-Antwort auf das Epstein-Barr-Virus (EBV), einschließlich des Enzyme-linked Immunospot (ELISPOT), der die Zellen quantifiziert, die nach Antigenstimulation sofort Interferon- γ sezernieren können, könnte neue Einblicke in die Pathogenese EBV-bedingter Erkrankungen liefern und als neues Instrument zur Überwachung der EBV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten dienen [7].

Die Beurteilung parasitärer Infektionen erfordert eine sorgfältige klinische und geografische Anamnese, einschließlich Reisen und Expositionen, um weitere Untersuchungen zu ermöglichen. Viele parasitäre Infektionen können zu Lebererkrankungen führen.

Die Toxocariasis ist eine wichtige Zoonose, die durch den Hundespulwurm *Toxocara canis* oder den Katzenpulwurm *Toxocara cati* verursacht wird. Die Infektion des Menschen erfolgt durch die unbeabsichtigte Aufnahme embryonierter Eier in kontaminierter Erde oder von Larven im Gewebe infizierter paratenischer Wirte. Nach der Aufnahme durchdringen die Eier oder Larven die Darmwand und werden über den Blutkreislauf in eine Vielzahl von Geweben transportiert, wie z. B. Leber, Lunge, zentrales Nervengewebe und Augen, wo sie lokale Reaktionen hervorrufen. Die Toxocariasis wird klinisch in vier Typen unterteilt: viszerale Larva

migrans (VLM), neurale Larva migrans (NLM), okuläre Larva migrans (OLM) und der versteckte Typ [8]. Weniger bekannte und seltene Parasiten wie *Capillaria hepatica*, *Ascaris suum*, *Baylisascaris procyonis* und *Ancylostoma*-Arten infizieren auch den Menschen und verursachen ähnliche Krankheitsbilder, insbesondere in der Leber [9]. Der Mensch infiziert sich durch die unbeabsichtigte Aufnahme von im Boden vorhandenen embryonierten Eiern oder von Larven des zweiten Stadiums der Nematoden aus dem Gewebe des tierischen Wirtes, der als Fleisch verzehrt wird. Dieser Weg ähnelt dem parasitären Befall von tierischen Primärwirten wie Hunden und Katzen. Da der Mensch kein Primärwirt für diese Organismen ist, können sich die aufgenommenen Eier oder Larven nur zu wandernden Larven entwickeln, die im Dünndarm freigesetzt werden. Von dort dringen sie durch die Darmwand in das Pfortadersystem ein und wandern systemisch, um Leber, Lunge, Gehirn, Herz und Augen zu befallen [10]. Die Leber ist das erste Organ, das von einer Toxocara-Infektion meistens betroffen ist. Die Mehrzahl der Patienten sind asymptomatisch, die Erkrankung wird i.d.R. bei der Untersuchung mit peripheren Eosinophilie entdeckt, und bei hoher Parasitenlast klagen die Patienten über abdominale Beschwerden, Fieber und Müdigkeit. Eine Hepatosplenomegalie kann auch auftreten. Im Ultraschall entsprechen die oben beschriebenen Läsionen multiplen Zonen hypo- oder

gemischter Echogenität im Leberparenchym, fokal oder diffus, mit unscharfen Konturen, die konfluieren können und meist mit hepatischen und mesenterialen hilären Lymphadenopathien einhergehen. Hepatische Toxocariasis zeigt Hepatomegalie oder knotige Läsionen, die mit primären oder metastatischen Tumoren verwechselt werden können. Die Hepatikechographie zeigt eine heterogene Hepatomegalie mit mehreren Zonen gemischter Echogenität, die im Farbdoppler schlecht vaskularisiert und mit perihilären hepatischen und mesenterialen Lymphadenopathien assoziiert sein können [11].

Der übliche histopathologische Befund ist eine periportale und lobuläre eosinophile Infiltration. Die Entzündung ist mit zahlreichen Eosinophilen, Neutrophilen, Lymphozyten und Riesenzellen dargestellt. Reste von Parasiten können im zerstörten Lebergewebe gefunden werden, sind aber nicht die Regel [12].

Die Labordiagnose basiert sich auf die Serologie, meist beweisend für eine akute Infektion ist ein Anstieg der Antikörperaktivität (IgG). Es wird empfohlen, zuerst ein Screening mittels ELISA, danach eine positive Ergebnisbestätigung mit Immunoblot oder mit dem nächsten ELISA Test nach 4–6 Wochen. Andererseits gibt es verschiedene Probleme bei anderen Diagnostikverfahren, z.B. Larven sind i.d.R. im Gewebe und für den direkten Nachweis nicht zugänglich. Eine Biopsie in histologischen Schnitten (Leber,

Lunge) beweist eine Infektion, aber es ist komplizierter durchzuführen und die Eier-Erkennung ist nicht möglich, denn es gibt keine Entwicklung des Parasiten im Menschen (z. B. in Darm). Für Toxocaraspizien ist der Mensch ein Fehlwirt.

Systemische bakterielle Infektionen können viele Organsysteme betreffen, darunter auch die Leber. Die indirekten Auswirkungen dieser Infektionen, die bei Syndromen wie der Sepsis beobachtet werden, werden an anderer Stelle in dieser Ausgabe diskutiert. Die Bildung von Abszessen in der Leber ist eine Komplikation vieler bakterieller Infektionen [13].

Ehrlichien sind obligat intrazelluläre Rickettsien, die Blutzellen parasitieren. Die monozytäre Ehrlichiose des Menschen wird hauptsächlich durch Ehrlichia chaffeensis und seltener durch Ehrlichia canis verursacht. Die granulozytäre Ehrlichiose des Menschen wird durch Ehrlichia phagocytophila und Ehrlichia equi verursacht. Ehrlichia ewingii wurde auch als Erreger der Ehrlichiose des Menschen erkannt [14].

Eine Ehrlichiose sollte bei der Differentialdiagnose einer akuten fieberhaften Erkrankung mit gastrointestinalen Symptomen in Betracht gezogen werden (häufig unspezifisch mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und gelegentlich Gelbsucht) insbesondere bei Zytopenie, Hepatosplenomegalie, erhöhten Transaminasen und einer entsprechenden Reise- oder Expositionsgeschichte. Der Antikörpertest und zusätzlich der EliSpot Test sind ein nützliches Instrument für die Frühdiagnose von Ehrlichia-Spezien-Infektionen. Bei frühem klinischem Verdacht und rechtzeitiger Behandlung mit Doxycyclin kann ein Fortschreiten der Erkrankung bis hin zu Multiorganversagen und Tod verhindert werden. Die Schädigung der Leber erfolgt durch Vermehrung der Erreger in den Hepatozyten und durch Stimulation immunologischer und unspezifischer Entzündungsmechanismen. Die histologischen Läsionstypen in der Leber reichen von fokalen Lebernekrosen über Ringgranulome bis hin zur cholestatischen Hepatitis [15]. In der Regel finden sich ein gemischtes portales Infiltrat und ein sinusoidales lymphoides Zellinfiltrat, seltener finden sich schaumige Kupferzellen und apoptotische Hepatozyten.

Aufgrund ihrer Filterfunktion ist die Leber zahlreichen Infektionserregern ausgesetzt. Diese Erreger können die Leber je nach ihren Eigenschaften direkt oder indirekt angreifen. Auch eine Koinfektion mit beliebigen Kombinationen der drei Erreger ist möglich. Lebererkrankungen in diesem Umfeld können oft multifaktoriell sein, wobei der Erreger, Krankheitszustände und medikamentöse Behandlungen eine Rolle spielen. Bei der Beurteilung der Lebermanifestationen eines potentiellen Infektionserregers hängt die Diagnose einiger der weniger häufigen Infektionserreger von einem hohen Verdachtsindex und dem Erkennen einiger der wichtigsten diagnostischen Hinweise ab.

Eine erfolgreiche Diagnose kann nur durch eine sorgfältige Anamnese einschließlich der Reise- und Expositionsgeschichte, einer körperlichen Untersuchung und geeigneten mikrobiologischen Untersuchungen gestellt werden. Gastrointestinale Anzeichen und Symptome können nützliche klinische Hinweise für eine frühzeitige Diagnose liefern.

Dr. medic. Mihail Pruteanu
Zirbelstraße 58, 2. Stock
86154 Augsburg | Deutschland
info@arminlabs.com

Literatur

- [1] Blachier M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*, 2013; 58(3): 593–608.
- [2] Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018 Jun 13;8:211. doi: 10.3389/fonc.2018.00211. PMID: 29951372; PMCID: PMC6008310.
- [3] Lones MA, Shintaku IP, Weiss LM, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder in liver allograft biopsies: a comparison of three methods for the demonstration of Epstein-Barr virus. *Hum Pathol*. 1997; 28:533–539.
- [4] Crum NF. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J*. 2006; 99(5):544–547.
- [5] Adams LA, Bastiaan B, Jeffrey G, et al. Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis. *J Gastro Hepatol*. 2006; 21:1758–1760.
- [6] De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: problems and solutions. *World J Virol* (2012) 1(1):31–43. 10.5501/wjv.v1.i1.31
- [7] Calarota SA, Chiesa A, Zelini P, Comolli G, Minoli L, Baldanti F. Detection of Epstein-Barr virus-specific memory CD4+ T cells using a peptide-based cultured enzyme-linked immunosorbent assay. *Immunology*. 2013 Aug;139(4):533–44. doi: 10.1111/imm.12106. PMID: 23560877; PMCID: PMC3719070.
- [8] Kakimoto M, Murata M, Mitsumoto-Kaseida F, Ogawa E, Matsumoto Y, Kusaga A, Toyoda K, Hayashi T, Ura K, Kanno K, Furusyo N, Tazuma S. Toxocarasis Suspected of Having Infiltrated Directly from the Liver to the Lung through the Diaphragm. *Intern Med*. 2019 Sep 15;58(18):2737–2741. doi: 10.2169/INTERNALMEDICINE.2716–19. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31178505; PMCID: PMC6794164.
- [9] Glickman LT, Magnaval JF, Domanski LM, Shofer FS, Lauria SS, Gottstein B, et al. Visceral larva migrans in French adults: A new disease syndrome? *Am J Epidemiol*. 1987;125:1019–34.
- [10] Laroia ST, Rastogi A, Bihari C, Bhadoria AS, Sarin SK. Hepatic visceral larva migrans, a resilient entity on imaging: Experience from a tertiary liver center. *Trop Parasitol*. 2016 Jan-Jun;6(1):56–68. doi: 10.4103/2229–5070.175100. PMID: 26998435; PMCID: PMC4778184.
- [11] Baldisserotto M, Conchin CF, Soares MG, Araujo MA, Kramer B. Ultrasound findings in children with toxocarasis: report on 18 cases. *Pediatr Radiol*. 1999;29(5):316–319.
- [12] Rayes A, Teixeira D, Nobre V. Visceral larva migrans syndrome complicated by liver abscess. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 324–325.
- [13] Johannsen EC, Sifri CD, Madoff LC. Pyogenic liver abscesses. *Infect Dis Clin North Am*. 2000; 14(3):547–563.
- [14] Buller RS, Arens M, Hmiel SP, Paddock CD, Sumner JW, Rikhisa Y, Unver A, Gaudreault-Keener M, Manian FA, Liddell AM, Schmulewitz N, Storch GA. Ehrlichia ewingii, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. *N Engl J Med*. 1999 Jul 15;341(3):148–55
- [15] Dumler JS, Bakken JS. Ehrlichial diseases of humans: emerging tick-borne infections. *Clin Infect Dis*. 1995 May;20(5):1102–10. doi: 10.1093/clinids/20.5.1102. PMID: 7619983.