

Infektions- und Transfusionsmedizin auf den Punkt gebracht: **Ehrlichiose – Diagnose und Therapie.**

Erreger, Vorkommen, Übertragung

Hunde Ehrlichiosen mit schweren klinischen Symptomen werden vor allem durch die Rickettsien-Spezies *Ehrlichia canis* verursacht, die mononucleäre Zellen infiziert und dort intrazellulär Erregerhaufen (Cluster) bildet. *E. ewingii*, die bevorzugt in gleicher Weise Granulozyten befällt, oder *E. platys*, die sich vorwiegend in Thrombozyten vermehrt, spielen eine kleinere Rolle und führen zu einem klinisch weniger schweren Verlauf. In Frage kommen seltener auch *E. equi* in Granulozyten und *E. risticii* und *chaffeensis* in Monozyten. Ehrlichiosen treten in tropischen und subtropischen Gebieten südlich des 45. Breitengrades wie den Mittelmeeranrainerstaaten, Asien, Afrika und Amerika auf. Erregerreservoir sind wahrscheinlich Wildcaniden und Nager. In Frankreich, Schweden, Kenia und den USA wurden auch vereinzelt Ehrlichiosen bei Katzen beschrieben. Die Übertragung erfolgt durch die Braune Hundezecke (*Rhipicephalus sanguineus*). In der Zecke, die in Gebäuden bis zu einem Jahr überleben kann, können Ehrlichien zwar persistieren aber nicht auf die Eier der nächsten Generation übergehen, sodass sich endemische Ehrlichiengebiete nur bilden können, wenn die Erreger Blut von akut erkrankten Hunden aufnehmen. In der Schweiz, Dänemark, Schweden und den Niederlanden wurden nachweislich Hunde und Rinder von humanpathogenen Ehrlichien (*E. phagozytophilia*) befallen, die von *Ixodes ricinus* übertragen wurden. Auch in Deutschland dürfte *E. phagozytophilia* daher endemisch sein. Die Ansteckung erfolgt durch Übertragung mit dem Speichel infizierter Zecken oder Transfusion kontaminierten Blutes. Die Inkubationszeit beträgt 8 – 20 Tage

Verlauf und Symptome

Die Krankheitssymptome sind vielgestaltig und hängen von der Erregerart und –menge, der Krankheitsphase, der Region und sogar der Hunderasse ab. Vor allem in Frühjahr und Sommer setzen sich in der 2-4 Wochen andauernden akuten Phase die Erreger im Zytoplasma der Zellen fest und verbreiten sich mit diesen im ganzen Körper. Der häufigste Erreger *E. canis* besiedelt das Monozyten-Makrophagen-System von Milz, Leber und Lymphknoten und verursacht eine lymphoretikuläre Hyperplasie. Die Erreger besetzen die Gefäßendothelien vor allem von Lunge, Nieren und Meningen und bewirken eine generalisierte Vaskulitis und subendotheliale Entzündungen mit Blutungen. Nach der bisweilen sogar unbemerkt ablaufenden akuten folgt die stumme oder subklinische Phase, die 40 Tage bis mehrere Jahre dauern kann. In dieser Zeit können die Ehrlichien vom Wirt eliminiert werden oder persistieren und eine Hypergammaglobulinämie hervorrufen. Daraus kann sich jederzeit die klinisch manifeste chronische Phase mit Knochenmarksveränderungen entwickeln. Außerhalb endemischer Gebiete wie in Deutschland wird vor allem diese dritte Phase diagnostiziert. Wegen der variablen Länge der subklinischen Phase kommt die chronische Phase zu allen Jahreszeiten vor, am häufigsten bei Hunden, die aus den genannten südlichen Ländern importiert worden sind oder dort im Urlaub waren.

Manifestationen eines seltenen schweren Verlaufes sind Veränderungen der Augenfarbe (Uveitis) und Erblindung (Retinaveränderungen), nichtsuppurative Meningoencephalitis (*E. canis*, *E. ewingii*) mit Hyper-

ästhesie, epileptischen Anfällen, Ataxie, Stupor, Intentionstremor oder vestibulären Störungen und Bewegungsstörungen infolge von Polymyositis mit Muskelrophie und Schwäche oder Polyarthritiden (*E. canis*, *E. ewingii*, *E. equi*), steifer Gang, Gelenkschmerzen infolge Immunkomplexablagerungen in den Gelenken oder Hämarthros. Epistaxis ist nicht selten.

Laborbefunde

Bei Hunden, deren Vorgeschichte einen Aufenthalt in endemischen Gebieten aufweist, ist eine mit fieberhafter Thrombozytopenie verbundene nicht regenerative Anämie (Leitsymptom bei 60-80% der Patienten) hoch verdächtig. Es kann eine Pancytopenie mit Gesamtleukozytenzahlen unter 7.000/µl vorliegen. Es kommen aber auch Lymphozytosen bis 17.000/µl vor, die an eine lymphozytäre Leukämie denken lassen. Bei fast der Hälfte der Patienten ist bei Plasmaproteinwerten deutlich über 7 g/l (bis 14 g/l) die Gammaglobulinfraction erheblich erhöht und das Albumin subnormal.

Das Knochenmark ist sehr zellreich, myeloide und erythroide Vorläuferzellen sind aber vermindert. Bei Nierenbeteiligung bestehen Protein- und Hämaturie, bei Leberschädigung erhöhte Leberenzymwerte und ein leichter Ikterus. Die Blutungszeit kann auch bei normaler Thrombozytenzahl verlängert sein. Bei extravasaler Hämolyse vor allem im retikuloendothelialen System kann eine hämolytische Anämie vorliegen. Das Serum ist dann nicht hämolytisch. Eine deutlich schlechtere Prognose hat die stürmischer verlaufende intravasale Hämolyse, die durch ein hämolytisches Serum gekennzeichnet ist. Die Zerstörung der Erythrozytenmembran erfolgt dabei durch in großer Zahl vorhandene Antikörper vom Typ IgG und IgM, die sich an Parasitenepitope binden, die mit oder ohne Parasiten an den Erythrozytenmembranen angeheftet sind. In bis

Ehrlichiose – klinische Symptome und Laborbefunde

Stadium	Klinische Symptome	Laborbefunde
Akut	Fieber Hämolyse, Hämaturie Petechien, Epistaxis, Blutungen am Auge Seröser oder eitrigiger Augen- und Nasenausfluss Dyspnoe, Husten, Lungenödem Lymphadenopathie Gliedmaßen- und Skrotalödeme Magen-Darm-Beschwerden Neurologische Ausfälle Oft starker Zeckenbefall Anorexie Gewichtsverlust	Thrombozytopenie Geringgradige bis dramatische nicht-regenerative Anämie Leukopenie, später Neutrophilie, Monozytose Morulae im Ausstrich Variable Ehrlichien-Titer PCR positiv
Subklinisch	Keine Symptome Kein Zeckenbefall	Hyperglobulinämie Thrombozytopenie Neutropenie Lymphozytose Monozytose Positive Ehrlichien-Titer Variable Anämie PCR nicht immer positiv
Chronisch	Meistens kein Zeckenbefall Lethargie Gewichtsverlust Blasse Schleimhäute Abdominalschmerzen Blutungen, gelegentlich Epistaxis, Retinablutungen, Hyposphagma Lymphadenopathie Splenomegalie Dyspnoe, verschärfte Lungengeräusche intersti-tielle oder alveoläre Lungeninfiltrate Augenveränderungen: Perivaskuläre Retinitis, Hyphema, Netzhautablösung, Uveitis, Hornhautödem, geschlängelte Retinagesäße ZNS-Veränderungen: Meningitis, Paresen, Kopfnervenausfälle, Anfälle Hepatomegalie Arrhythmien und Pulsdefizit Polyurie, Polydipsie Gliedersteifheit, geschwollene Gelenke häufig Sekundärinfektionen	Monozytose Lymphozytose Thrombozytopenie Nicht-regenerative Anämie Hyperglobulinämie Plasmazytose in Milz, Knochenmark Hypoalbuminämie Proteinurie Polyclonale oder monoclonale (IgG) Gammopathie Mononukleäre Pleozytose in der Zerebrospinalflüssigkeit Nicht-bakterielle, eitrig Polyarthrit Azotämie (selten) ALT und AP erhöht Ehrlichien-Titer erhöht PCR positiv

zu 15% der Fälle fällt der Coombs-Test, gelegentlich auch die Untersuchung auf Rhemafaktoren positiv aus.

In akuten Fällen kann im Blutaussstrich der Nachweis von intrazytoplasmatischen Morulae in den Thrombozyten oder Leukozyten aus zytologischen Präparaten von Milz, Lymphknoten oder Leber, sowie aus Blut, Synovia und Cerebrospinalflüssigkeit gelingen. Für den Nachweis im peripheren Blut sind einige Tropfen aus einem Ohrrendgefäß am besten geeignet. Gefärbt wird nach Giemsa oder durch DiffQuick. Wegen der auf den Objektträgern stets vorhandenen granulären Farbreste sind

Testsimpletts nicht geeignet. Ein negativer Befund ist allerdings nicht aussagekräftig. Für einen positiven direkten mikroskopischen Nachweis müssen mindestens 1000 Zellen/µl infiziert sein (entsprechend 0,1%).

In der PCR kann der Erreger in allen Krankheitsphasen bis zu 3 Wochen nach Therapiebeginn nachgewiesen werden. Der positive Test ist beweisend, der negative Test sollte nach einigen Tagen wiederholt werden. Zwei negative Tests sind zuverlässig.

Der Immunfluoreszenz-Antikörpertest (IFAT) ist eine sehr verbreitete Methode. Der Titer wird frühestens nach

14 Tagen positiv, beweist aber nicht, dass die vorliegenden Symptome Folge einer klinisch relevanten Ehrlichiose sind. Es kann sich auch um die Folge einer stummen, inzwischen abortierten Infektion handeln, die zur Serokonversion geführt hat, da die Antikörper auch nach Überstehen einer Infektion für ca. 3 Jahre persistieren. Beweisend sind ein Anstieg des Titers nach 14 Tagen und ein Titer über 1:40, wenn die klinischen Symptome auf Tetracyklin-Verabreichung hin abnehmen. Sollte der IFAT auf *E. canis* negativ verlaufen, können bei starkem Verdacht entsprechende Untersuchungen auch für andere Ehrlichien-Arten durchgeführt werden.

Aufgrund der möglicherweise parallelen Übertragung kann gleichzeitig auch eine Babesiose vorliegen. Dann liegt statt der bei Babesiose zu erwartenden regenerativen eine nicht regenerative Anämie vor.



Differentialdiagnosen

Je nach Verlauf und Schwerpunkt der Symptome gibt es zahlreiche ähnliche Krankheitsverläufe bei anderen Erkrankungen des Blutes (Babesiose, Hepatozoonose, autoimmunbedingte Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, Anämie), malignen Tumoren (Lymphom, Plasmozytom, multiples Myelom mit monoklonaler Gammopathie), systemischem Lupus erythematodes, Staupe oder Panmyelophthase infolge Arzneimittel- oder anderer Intoxikationen.

Therapie

Die Erregerbekämpfung erfolgt mit Tetrazyklin (3x tgl. 22mg/kg über 14 Tage) oder Doxycyclin (10-25 mg/kg für 7-21 Tage). Doxycyclin penetriert besser intrazellulär und ist deshalb für die Therapie vorzuziehen.

Die Aufrechterhaltung der Organfunktionen erfolgt durch Erythrozytentransfusionen (1 ml Erythrozytenkonzentrat/kg KM und % HK - bis zur Erreichung von 25% Hk) und kristalline Infusionslösungen zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion sowie Prednisolon (2-3 mg/kg/d p.o. – 2-3 Tage) zur Bekämpfung der Thrombozytopenie. Bei gleichzeitig vorliegender Babesiose wird mit Imidocarbdi-propionat [Imizol] (5-7 mg/kg i.m., 2x im Abstand von 14 Tagen) behandelt. Sollte es 10 – 15 min. nach der Injektion zu Salivation, Durchfall oder Schwäche kommen, sind sie durch 0,05 mg/kg Atropinum sulf. i.v. zu kontrollieren.

Therapiekontrolle

6-9 Monate nach der Erregerelimination sollte der Titer abfallen, wenn er zuvor über 1:1024 lag. Die PCR wird nach 2-3 Wochen negativ.

Prognose

Die Prognose ist vor allem vom klinischen Verlauf und den bereits vorhandenen Organschädigungen abhängig. Intravasale Hämolyse ist mit besonders schlechter Prognose verbunden. Besonders schwer verläuft die Ehrlichiose beim Deutschen Schäferhund und Dobermann. Innerhalb weniger Tage bessert sich bei akuter Ehrlichiose die Thrombozytopenie, in der chronischen Phase dauert die Erholung Wochen bis Monate. Die klinische Besserung erfolgt bei den meisten Patienten innerhalb von 24-48 Stunden nach Therapiebeginn. Dennoch führen plötzlich auftretende Blutungen oder Sekundärinfektionen auch nach klinischer Besserung noch zum Tod. Wird nicht ausreichend lange therapiert - manchmal sind 6-8 Wochen notwendig, am besten wird bis zur erfolgreichen Therapiekontrolle behandelt – kann auch nach langer Zeit noch ein Rezidiv auftreten oder eine Begleiterkrankung zum Tode führen. In Allgemeinen ist die Prognose aber gut.

Prävention

Vor allem vor Reisen in die genannten südlichen Gefilde ist Vorbeugen besser als Heilen. Von großer Bedeutung ist eine konsequente Zeckenprophylaxe.

Tetrazykline (6,6 mg/kg, einmal täglich) oder Depot-Oxytetracyclin (200 mg i.m. 2x wöchentlich) eignen sich zur Pro- und Metaphylaxe und sollten schon vor Einreise in ein endemisches Gebiet angewendet werden, sodass ein ausreichender Gewebespiegel vorliegt.

Auch eine durchgemachte Infektion verleiht keine Immunität, der klinische Verlauf bei erneuter Erkrankung ist allerdings leichter.

In den USA wurde ein Antikörper hergestellt, der den P-Selectin-Liganden PSGL-1 auf den Zielzellen verdeckt. An ihn heften sich die

Ehrlichien an, bevor sie in die Zellen eindringen. Teile des Liganden oder dieser Antikörper könnten mittelfristig als Impfstoff oder Serum gegen die Erkrankung dienen.