

Muskuläre Sarkozystose nach Malaysiareise: eine Fallserie aus Deutschland

Muscular sarcocystosis after travel to Malaysia: a case series from Germany

Autoren

G. Slesak¹ D. Tappe² C. Keller³ J. Cramer^{3,4} W. Güthoff⁵ P. Zanger⁶ M. Frank⁶ K. Ernestus⁷ S. Rauthe⁷ A. Stich⁸ J. Schäfer¹

Institut

¹ Tropenlinik Paul-Lechler-Krankenhaus, Tübingen
² Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg
³ Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg
⁴ Sektion Tropenmedizin, I. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
⁵ Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam
⁶ Institut für Tropenmedizin, Tübingen
⁷ Pathologisches Institut, Universität Würzburg
⁸ Missionsärztliche Klinik, Würzburg

Infektiologie, Reisemedizin

Schlüsselwörter

- ▶ Muskuläre Sarkozystose
- ▶ Sarcocystis
- ▶ Tioman
- ▶ Malaysia
- ▶ klinischer Verlauf

Keywords

- ▶ muscular sarcocystosis
- ▶ sarcocystis
- ▶ Tioman
- ▶ Malaysia
- ▶ clinical course of disease

Zusammenfassung

Hintergrund: Seit 2011 wurde weltweit bei ca. 100 Besuchern der Insel Tioman, Malaysia, die Verdachtsdiagnose einer muskulären Sarkozystose gemeldet, einer bislang nur sporadisch beobachteten parasitären Erkrankung. Ausbruchursache sowie Therapie sind unklar. Die Diagnosesicherung erfordert den mikroskopischen Zysten-Nachweis im Muskelbiopsat. Studienziel war die systematische Beschreibung der diagnostisch wegweisenden Symptome, Laboruntersuchungen und des Therapieansprechens.

Methodik: Systematische Fallserie.

Ergebnisse: Die 26 Fälle aus fünf tropenmedizinischen Zentren Deutschlands zeigen einen charakteristischen zweiphasigen Krankheitsverlauf: zwei Wochen nach Urlaubsmittle (min. 7,5/ max. 22 Tage) tritt uncharakteristisches knapp einwöchiges Fieber mit Kopfschmerz auf, nach zweiwöchiger überwiegender Beschwerdefreiheit folgen ca. 6 Wochen andauernde (min. 7/ max. 207 Tage), starke Myalgien (6,5, Skala 0–10), Fieber, Erhöhung der Kreatinkinase (CK; bis 3,5-fach)

und Eosinophilie (2,9-fach). Eine von zwei Muskelbiopsien zeigte eine Sarkozystose-typische Zyste, bei 6 von 7 untersuchten Patienten war mittels ELISA ein Anstieg Sarcocystis-spezifischer Antikörper nachweisbar. Behandlungsversuche mit systemischen Glukokortikoiden und Albendazol, oder Ivermectin erbrachten zumeist deutliche Beschwerdebesserungen. Bei einem Patienten entwickelte sich nach frühzeitiger Cotrimoxazol-Therapie keine zweite Erkrankungsphase. Alle Patienten hatten Aufenthalte im Nordwesten der Insel Tioman.

Folgerungen: Die Muskelsarkozystose verläuft zweiphasig mit initialem Fieber und später prolongierten Myalgien, Eosinophilie und CK-Erhöhung. Eine Steroidstoßtherapie ist in der Spätphase beschwerdelindernd. Frühzeitige Cotrimoxazol-Gabe verhindert möglicherweise die parasitäre Muskelinvasion. Bei Fieber nach Malaysia-Aufenthalt sollte Sarkozystose differenzialdiagnostisch bedacht werden. Die Infektionsquelle erscheint konzentriert auf den Nord-Westen Tiomans. Weitere Untersuchungen, inklusive zur Früh-Diagnostik und Therapie sind notwendig.

Einleitung

Im Sommer 2011 stellten sich binnen weniger Wochen 5 Patienten mit Fieber und Muskelschmerzen nach einem Urlaub auf der tropischen Insel Tioman, gelegen an der Ostküste West-Malaysias, an einer Klinik in Würzburg vor. Muskelbiopsisch fand sich bei einem Patienten eine muskuläre Sarkozystose [29]. Nach Meldung an internationale Netzwerke (ProMed-mail, GeoSentinel, EuroTravNet, TropNet), wurden weltweit bis Herbst 2012 ca. 100 Fälle nach Tioman-Urlaub identifiziert [3, 8, 11, 26].

Weit über 100 verschiedene Sarcocystis-Arten sind bekannt [8, 5]. In Analogie zu Toxoplasma und anderen Kokzidien/Apicomplexa erfolgt eine

geschlechtliche Vermehrung im Endwirt und eine asexuelle mit Zystenbildung im Zwischenwirt (▶ **Abb. 1**). Für Sarcocystis hominis und suihominis ist der Mensch typischer Endwirt (intestinale Sarkozystose) [5, 9, 17]. Selten wird der Mensch zum Zwischenwirt mit Muskelzystenbildung (Sarkozysten) zumeist unbekannter Spezies (▶ **Abb. 1**) [2, 5, 9, 13, 17, 31]. 2012 wurde bei einem ähnlichen Ausbruch unter 89 Studenten und Lehrern nach Besuch einer Insel West-Malaysias bei zwei Patienten erstmalig eine Infektion mit Sarcocystis nesbitti nachgewiesen [1]. Infektionsquelle war unklar, validierte serologische Diagnoseverfahren existieren derzeit nicht.

eingereicht 16.08.2013

akzeptiert 21.11.2013

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0034-1370004
 Dtsch Med Wochenschr 2014;
 139: 990–995 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Dr. Günther Slesak
 Tropenlinik Paul-Lechler-Krankenhaus
 Paul-Lechler-Str. 24
 72076 Tübingen
 Tel. 07071/206-414
 eMail slesak@tropenlinik.de

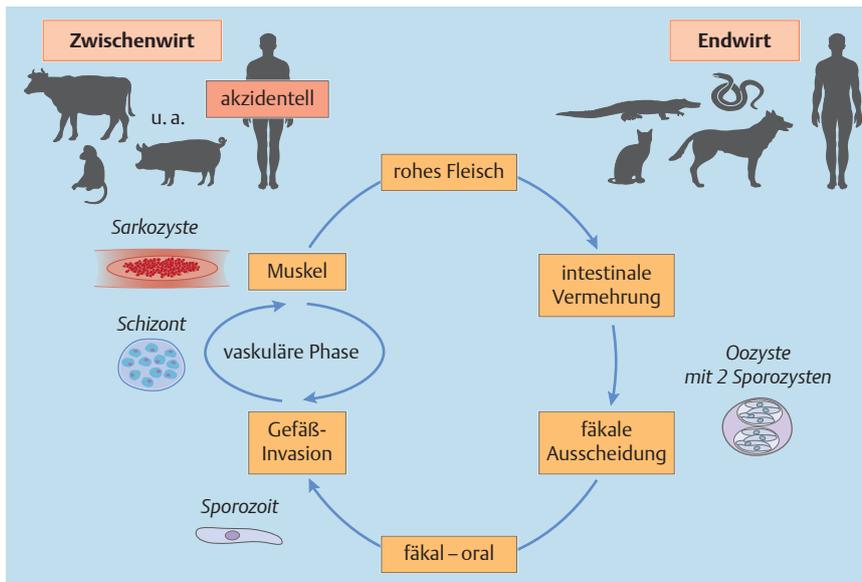


Abb.1 Entwicklungszyklus von *Sarcocystis* spp.: *Sarcocystis* benötigt zur Vermehrung 2 Wirte. Der Endwirt infiziert sich über zystenhaltiges rohes Fleisch. Nach geschlechtlicher und asexueller Vermehrung (Gamogonie bzw. Sporogonie) werden infektiöse Oozysten und Sporozysten (mit Sporozoiten) ausgeschieden. Beim Menschen kann dies als intestinale Sarkozystose mit gastro-intestinalen Beschwerden verlaufen. Fäkal-oral infiziert kann der Mensch akzidentell als Zwischenwirt an muskulärer Sarkozystose erkranken; Sporozoiten penetrieren die Darmwand und invadieren Gefäßendothelzellen. Vaskulär erfolgt in mehreren Zyklen (speziesabhängig 1–4 Zyklen) eine ungeschlechtliche Vermehrung (Schizogonie); Schizonten rupturieren, setzen Merozoiten frei, die neue Endothelzellen und schließlich Muskelzellen befallen und Sarkozysten mit multiplen Bradyzoiten bilden.

Bereits 1991 wurde Sarkozystose in Malaysia als mögliche neuauftretende Zoonose („emerging infection“) angesehen, mit Seroprävalenzraten von 19,8% [14] und Infektionsraten von 21% bei Obduktionen [32]. 1975 bis 1992 wurden nur 11 Zufallsbefunde an humaner Muskelsarkozystose in Malaysia beschrieben [18, 19, 24, 25], 1993 sieben weitere in einem Dschungeldorf [2]. Die hier beschriebene Fallserie untersucht alle 26 Verdachtsfälle von muskulärer Sarkozystose an 5 tropenmedizinischen Zentren in Deutschland von 2011–2012. Berichtet wird der genaue klinische Verlauf, das Therapieansprechen und der initiale wegweisende histologische Befund, sowie weitere diagnostische Untersuchungen. Die epidemiologische Untersuchung beschränkt sich auf die Übernachtungsorte der Reisenden.

Methodik

Die klinischen und labordiagnostischen Daten wurden durch die behandelnden Ärzte erhoben. Die genauen Beschwerden wurden mittels strukturiertem Patienteninterview per Telefon und/oder eMail von 11/2012 bis 2/2013 erfragt. Alle Patienten gaben ihr Einverständnis. Die Falldefinition erfolgte in 3 Kategorien:

- ▶ Möglicher Fall: Aufenthalt auf Tioman und Fieber und/oder Myalgien bis 1 Monat nach Abreise.
- ▶ Wahrscheinlicher Fall: zusätzlich Eosinophilie und CK-Erhöhung sowie unauffällige Trichinellen-Serologie.
- ▶ Gesicherter Fall: zusätzlich typischer Muskelbiopsiefund.

Experimentell wurde ein ELISA mit Rohantigen von *Sarcocystis miescheriana* aufgebaut [16]. Von 15 Patienten wurden Seren auf Reaktivität spezifischer Antikörper (IgG/IgM) untersucht. In acht Fällen erfolgten einfache, in sieben Fällen zweifache Testungen. Als Vergleichsgruppe wurden Toxoplasma-positive Seren aufgrund möglicher Kreuzreaktivität zwischen eng verwandten Kokzidien gewählt.

Die Schmerzintensität wurde anhand einer Skala von 0 bis 10 gemessen, mit 10 als dem maximal vorstellbaren Schmerz [10]. Vergleich kategorischer bzw. kontinuierlicher Variablen erfolgte mittels Fisher's exact- bzw. Student's t-Test, der Antikörperkonzentrationsanstieg mittels one way-ANOVA-Test.

Tab.1 Patientencharakteristika und Krankheitsverlauf.

	Anzahl oder Median (min.–max.)	n*
Alter (in Jahren)	31 (6–62)	26
Anzahl der Erkrankten	25	26
Aufenthaltsdauer auf Tioman (in Tagen)	6 (3–15)	25
Krankheitsbeginn nach Mitte des Aufenthalts (in Tagen)	13,5 (7,5–22)	24
Zweiphasiger Verlauf	22	24
Dauer der 1. Phase (in Tagen)	5 (2–18)	19
Eindeutig beschwerdefreies Intervall	18	21
Dauer beschwerdefreies Intervall (in Tagen)	14 (3–32)	18
Dauer der 2. Phase mit Muskelschmerzen/Fieber (in Tagen)	38 (7–207)	16
Gesamtdauer von Erstsymptomen bis beschwerdefrei (in Monaten)	3 (0,25–12)	23
Arbeitsunfähigkeit † (in Tagen)	21 (5–49)	21
Anzahl der Arztbesuche bis zur korrekten Verdachtsdiagnose	3 (1–7)	24

* teils geringere Fallzahl, da 1 Kind symptomfrei war und nicht alle Details retrospektiv erinnerlich waren
† bei Nichtberufstätigen/Selbstständigen: geschätzter Zeitraum

Ergebnisse

Alle 26 Sarkozystose-Verdachtsfälle konnten eingeschlossen werden; 14 aus Tübingen (12: Tropenlinik Paul-Lechler-Krankenhaus, 3: Institut für Tropenmedizin, inkl. 1 gemeinsame Patientin), 6 aus Würzburg (Missionsärztliche Klinik), 4 aus Hamburg (Sektion Tropenmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) und 2 aus Potsdam (Klinikum Ernst von Bergmann). Gemäß Falldefinition waren dies 1 gesicherte, 22 wahrscheinliche und 3 mögliche Sarkozystose-Erkrankungen, inkl. 1 Sonderfall ohne Beschwerden jedoch mit typischen Laborwertveränderungen.

Charakteristisch war ein zweiphasiger Erkrankungsverlauf (▶ **Tab.1**, **Abb.2**). Nach einer Inkubationszeit von 2 Wochen (14 Tage; min. 7,5/ max. 22 Tage) trat initial eine unspezifische fieberhafte Erkrankung von knapp 1 Woche auf (5 Tage; min. 2, max. 18 Tage) mit deutlichem Krankheitsgefühl, Abgeschlagen-

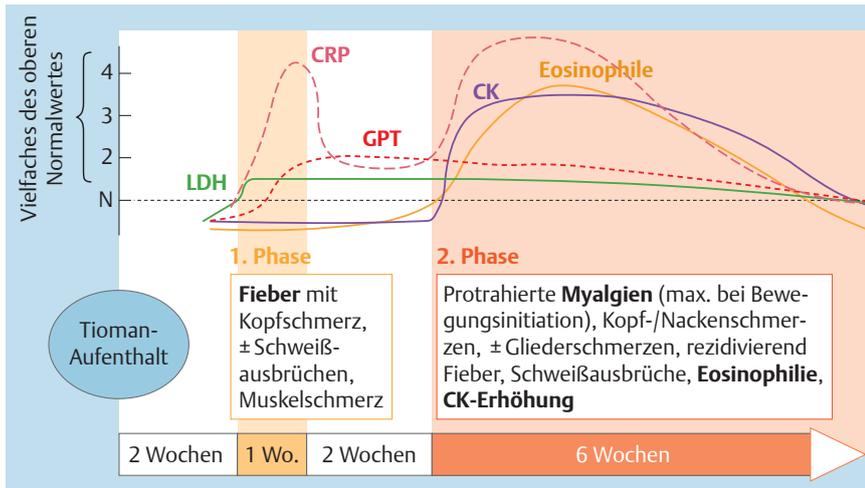


Abb. 2 Typischer Krankheitsverlauf der Muskelsarkozytose (N = oberer Normalwert).

Tab. 2 Beschwerden der Patienten.

	Beschwerden der 1. Phase Anzahl oder Median (min.-max.)	n [*]	Beschwerden der 2. Phase Anzahl oder Median (min.-max.)	n ^{*†}
Patientenzahl		25		23
Krankheitsgefühl	24	25	23	23
Schwäche/Abgeschlagenheit	23	25	21	22
Fieber (≥ 38 °C)	19	25	13	23
maximale Temperatur in °C	39,0 (37,9–39,9)	19	38,5 (37,9–40,0)	13
Nachtschweiß	16	25	12	22
wiederholte Schweißausbrüche	15	24	12	22
Kopfschmerz	18	25	17	23
okzipitaler Kopfschmerz	12	22	7	22
Nackenschmerzen	12	24	16	23
Muskelschmerz	16	25	22	23
Schmerz-Stärke (0–10 Punkte, 0 = kein, 10 = max. vorstellbarer Schmerz)	3 (0–10)	23	6,5 (0–10)	23
Schmerzlokalisation v. a. der proximalen Beine/Arme	13	25	19	21
Schmerz maximal bei Bewegungsinitiation aus der Ruhe	11	24	19	21
Gliederschmerzen	10	24	14	23
Gelenkschmerzen	8	25	7	23
Abdominalbeschwerden/ Durchfälle	9	24	2	23
Hautveränderungen (Erythem/Schwellung)	6	25	6	23
Schwankschwindel	6	25	4	22

* z. T. geringere Fallzahl, da nicht alle Details retrospektiv erinnerlich waren

† inkl. Daten des Spätstadiums eines Patienten ohne beschwerdefreies Intervall

heit, Kopfschmerzen und z.T. wiederholt Nachtschweiß/Schweißausbrüchen, Muskelschmerzen (▶ Tab. 2) und zumeist unauffälligen Organbefunden. Das C-reaktive Protein (CRP), die Lactatdehydrogenase (LDH) und die Transaminasen (GPT, GOT) waren leicht erhöht (▶ Tab. 3).

Tab. 3 Maximalwerte charakteristischer Laborparameter im Erkrankungsverlauf (als Vielfache des oberen Normwertes).

	Initialphase Median (min.-max.)	n	2. Phase/Spätphase Median (min.-max.)	n
CK	0,4 (0,4–0,8)	3	3,5 (0,8–9,3)	26
Eosinophile	0,2 (0–0,6)	3	2,9 (1,0–18)	26
LDH	1,4 (1,0–1,8)	4	1,5 (0,9–2,5)	24
CRP	4,2 (0,8–6,2)	5	4,0 (0,8–13,7)	25
GPT	2,6 (0,6–2,9)	5	1,5 (0,5–4,5)	25

CK = Kreatinkinase, LDH = Lactatdehydrogenase, CRP = C-reaktives Protein, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Nach einem überwiegend asymptomatischen Intervall von zwei Wochen (14 Tage; min. 3/ max. 32 Tage) traten in der zweiten Phase die charakteristischen Beschwerden auf mit protrahierten und z.T. schwersten Myalgien, erneutem Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Kopf-/Nackenschmerzen sowie teilweise auch Gliederschmerzen, rezidivierendem Fieber und Schweißausbrüchen (▶ Tab. 2, Abb. 2). Myalgien wurden als Muskelkater-ähnlich beschrieben, maximal bei Bewegungsinitiation, v.a. auch nachts bei Lageänderung, im Bereich der proximalen Arme und Beine. Schmerzmaxima waren deutlich höher als in der ersten Phase (Stärke 6,5 versus 3; n = 23; p < 0,001). Eine Patientin beschrieb sie stärker als Geburtsschmerzen, andere konnten sich kaum ankleiden, eine Tasse heben oder Treppen steigen. Charakteristisch war ein protrahierter, rezidivierend wellenförmiger Verlauf.

Das EKG zeigte bei zwei Patienten anhaltende T-Negativierungen. Bei 3 Patienten war Troponin-I erhöht, bei 6 Patienten die CK Myokardtyp (CK-MB) sowie die Gesamt-CK (> 6%). Die echokardiographischen Untersuchungen waren jeweils unauffällig. Abdomensonographisch fand sich bei 7 untersuchten Patienten eine leichtgradige Splenomegalie (12,1 cm; min. 11,5 cm/ max. 13,1 cm). Diagnostisch wegweisend waren in der zweiten Phase eine ausgeprägte Eosinophilie und CK-Erhöpfung (▶ Tab. 3), mit Maximalwerten 40 Tage nach Erkrankungsbeginn (CK: nach min. 23/ max. 98 Tagen; Eosinophilie: nach min. 25/ max. 55 Tagen).

2012 erkrankten erstmalig auch Kinder; zwei hatten einen typischen, aber kürzeren Krankheitsverlauf und benötigten keine Therapie. Ein elfjähriges Mädchen war beschwerdefrei, hatte je-

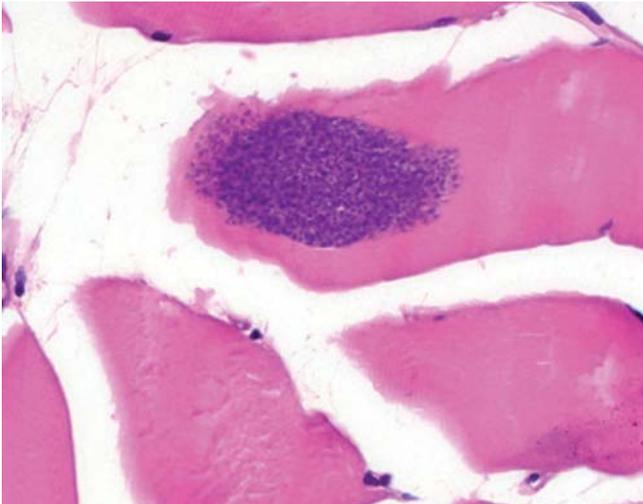


Abb.3 Histologischer Muskelbiopsiefund (M. tibialis anterior eines 31-jährigen Patienten, 8 Wochen nach Symptombeginn, HE, 1000 ×) mit intrazellulärer Sarcocystis-typischen, dünn-bewandeten Zyste mit innenliegenden Bradyzoiten. © American Society for Microbiology [29].

doch zeitgleich zu den erkrankten Familienmitgliedern eine Eosinophilie (1090/ μ l; Normwert < 600) und CK-Erhöhung (224U/l; Normwert < 154 U/l). Alle weiterführenden differenzialdiagnostischen Untersuchungen (serologisch, mikrobiologisch) waren unauffällig (inkl. auf Toxoplasmose, Trichinellose, Dengue- und Chikungunya-Fieber, etc.).

Spezifische Diagnostik

Zwei Patienten erklärten sich zur Muskelbiopsie bereit. Ein Biopsat zeigte histologisch eine Sarkozystose-typische Zyste (Abb.3), das andere eine milde lymphozytäre Myositis. Untersuchungen zum molekularbiologischen Erregernachweis blieben bislang negativ. Serologische Untersuchungen von Frühseren (Erkrankungsdauer < 27 Tage, n = 9) waren unauffällig. Spätsere (Erkrankungsdauer > 27 Tage, n = 13) zeigten dagegen signifikant höhere Werte (Abb.4A). Kreuzreaktionen mit Toxoplasma hatten keinen systematischen Einfluss. Ein Cut-off für Einzelsereen ließ sich mangels adäquater Kontrollen nicht ermitteln. Bei Verlaufsseren fand sich jedoch bei 6 von 7 Patienten ein deutlicher Antikörperkonzentrationsanstieg nach der vierten Krankheitswoche (Abb.4B). Gemäß Definition waren diese 6 als wahrscheinliche Fälle klassifiziert, der siebte als möglicher Fall ohne Myositiszeichen nach Cotrimoxazoltherapie.

Therapie

16 Patienten wurden in Folge ausgeprägter Beschwerden therapiert, einer im symptomfreien Intervall (Tab.4):

- ▶ 14 erhielten eine Kombination aus Albendazol und Prednisolon-Stoßtherapie. Die höchste Prednisolon-Anfangsdosis (100 mg/d) erzielte die rascheste Schmerzfremheit binnen 24 Stunden. 4 Patienten erlitten Rezidive.
- ▶ Zwei Patienten beschrieben nach Ivermectin-Gabe ebenfalls eine rasche Besserung, 1 Patient jedoch Rezidivbeschwerden.
- ▶ Der letzte Patient (2012) erhielt noch im symptomfreien Intervall probatorisch Cotrimoxazol und es entwickelten sich keine Myalgien oder CK-Erhöhung.

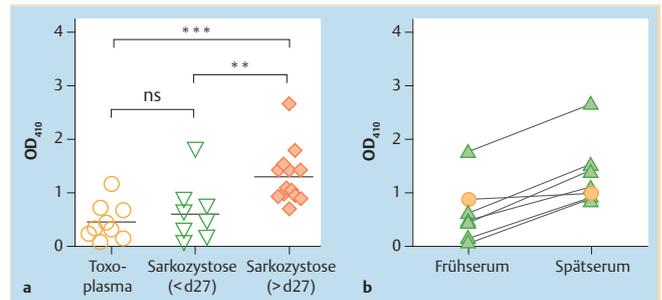


Abb.4 Serologische Befunde im ELISA mit Gesamtantigen von *S. miescheriana*. (A) Frühsereen (grüne, ungefüllte Dreiecke, Erkrankung < 27 Tage, min. 4, max. 26 Tage, n = 9) und Spätsereen (rote Rauten, > 27 Tage, min. 27, max. 133 Tage, n = 13) von 15 Patienten im Vergleich zu Toxoplasma-positiven Seren (gelbe ungefüllte Kreise, n = 9). (B) Anstieg Sarcocystis-spezifischer Antikörper bei 6 von 7 Patienten (grüne Dreiecke). Kein Unterschied bei mit Cotrimoxazol behandelten Patienten (10. und 32. Erkrankungstag, gelbe Kreise). *** p < 0,001, ** p < 0,01 im one-way-ANOVA-Test.

Tab.4 Therapieansprechen.

Therapie ¹	n	Muskelschmerz ² Median (min.-max.) vor Therapie nach Therapie		Besonderheiten
		vor Therapie	nach Therapie	
Prednisolon-Stoßtherapie ³ & Albendazol (2 × 400 mg/Tag)	14	6,5 (3–10)	1 (0–6) p < 0,001	Besserung binnen 24 h bei höchster Initialdosis (5 von 5 Patienten), ansonsten nach 2–4 Tagen, bei 1 Patient ohne Effekt, 4 Rezidive, bei 2 Patienten rasche Besserung mit Therapiewiederholung
Ivermectin (einmalig 200 μ g/kg)	2	8 bzw. 3	4,5 bzw. 0	1 Rezidiv
Cotrimoxazol-Frühtherapie (2 × 960 mg/kg für 20 Tage)	1	0	0	Nachfolgend Eosinophilenanstieg, aber keinerlei Beschwerden, keine CK-Erhöhung

¹ 6 Patienten waren antibiotisch vorbehandelt (3 Azithromycin, 2 Ciprofloxacin, 1 Clarithromycin, 1 Doxycyclin inkl. 1 Patient 2-fach)
² Intensitätsskala von 0 bis 10 [10]
³ für 2 Wochen (min. 5 Tage, max. 4 Wochen), Anfangsdosis 20–100 mg/d, stufenweise reduziert

Epidemiologische Beobachtungen

Die Infektionen erfolgten jeweils in den Monaten Juli bis Oktober. Alle Patienten hatten fast ausschließlich im Nord-Westen Tiomans übernachtet und sich z.T. nur am lokalen Strand aufgehalten (Abb.5). Übereinstimmend wurde von auffällig vielen großen Echsen (Waranen, „water monitors“, *Varanus salvator*) und Katzen auch in/um Restaurants berichtet.

Diskussion

Bei dieser bisher größten Fallserie von muskulärer Sarkozystose in Deutschland ließ sich ein typischer zweiphasiger Krankheitsverlauf eruieren mit initial uncharakteristischem Fieber, einem beschwerdefreien Intervall und nachfolgend protrahierten myositischen Beschwerden. Bisherige Kasuistiken beschrieben kaum

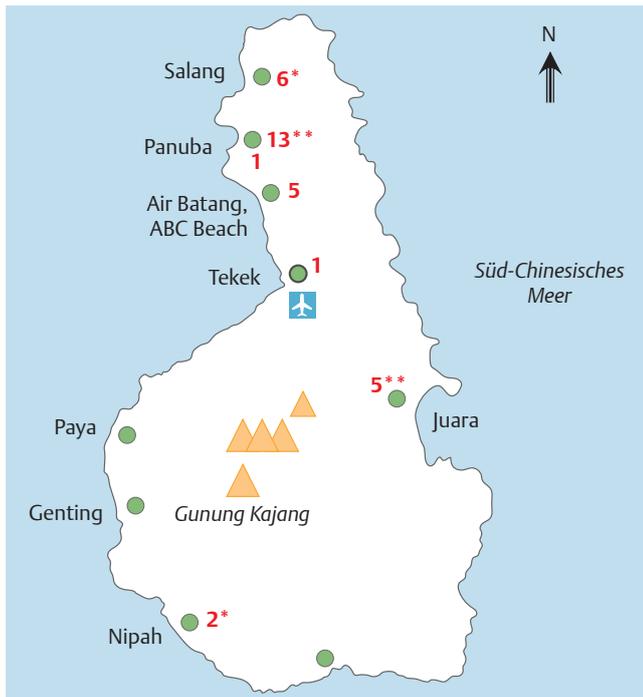


Abb.5: Karte der Insel Tioman mit Übernachtungsorten der Touristen. Nummern beschreiben die Personenzahl pro Übernachtungsort.

* Übernachtungen anfangs in Nipah, dann in Salang.

** 5 Patienten übernachteten zuerst in Juara, dann Panuba.

14 Übernachtungen erfolgten um Panuba, davon 13 im selben Resort.

biphasische Verläufe [1, 2, 31]. Arness et al. beobachteten dies zumindest bei einem von 7 Fällen [2]. Bei Rindern und Schafen wird eine akute febrile Phase mit Perivaskulitis unterschieden von einer späteren chronischen, myositischen Phase [5, 9]. Bei Kälbern ist Fieber zwischen Tag 15 und 19 post infectionem beobachtet worden, zeitgleich mit der Entwicklung der Erstgenerationsmerozoiten im Gefäßendothel. Mit den Zweitgenerationsmerozoiten manifestierte sich ab Tag 26 die eigentliche Erkrankung [6]. Die Muskelinvasion erfolgt speziesabhängig oft erst durch Merozoiten der 2. und 3. Generation [5, 9, 13]. Dies könnte erklären, warum beim Menschen die Muskelenzymerrhöhung erst im späteren Stadium auftritt. Passend zur Schmerzlokalisierung wurden Sarkozysten bei Tieren am häufigsten in der Skelettmuskulatur, seltener auch im Herzen gefunden [15, 20, 22, 27].

Erstmalig sind Erkrankungen bei Kindern sowie ein komplett asymptomatischer Verlauf dokumentiert. Offenbar kann diese Infektion unterschiedlich ausgeprägt verlaufen und eine hohe Dunkelziffer ist zu vermuten. Die mehrfachen Arztkonsultationen bis zur Diagnosestellung unterstreichen die Bedeutung der Kenntnis dieser Differenzialdiagnose.

Eine gesicherte Therapie existiert bislang nicht [2, 5, 8, 9, 13, 17]. Angelehnt an die Trichinellose-Therapie und historische Fallberichte wird zumeist eine Steroidstoßtherapie kombiniert mit einem antiparasitären Medikament versucht [2, 11, 12]. Erstmalig beschreiben wir einen Fall, bei dem die muskelinvasive Phase nach Cotrimoxazol-Therapie ausgeblieben ist. Bei Tieren und Zellkulturen wurde Trimethoprim und Pyrimethamin z.T. erfolgreich eingesetzt [21, 23]. Beim Menschen gibt es nur Einzelberichte mit unklarem Effekt von Cotrimoxazol in der Spätphase [31]. Bei Toxoplasmose, einer verwandten Parasitose, wirkt

Pyrimethamin plus Sulfadiazin am effektivsten gegen Tachyzoiten, jedoch nicht gegen die späteren, enzystierten Bradyzoiten [5, 28, 31]. Für die seltene Toxoplasmose-Polymyositis wurde in der Akutphase ein Effekt der Antiprotozontherapie beschrieben, während die chronische Phase eine Steroidgabe erforderte [4, 7]. Cotrimoxazol erscheint daher im frühen Stadium therapeutisch erfolgversprechend. Später ist eine Kortisonstoßtherapie beschwerdelindernd, am raschesten in hoher Anfangsdosis. Der Einfluss auf die Erkrankungsdauer bleibt unklar, da die Steroidgabe abhängig von der Erkrankungsschwere war.

Eine frühe spezifische Labordiagnostik existiert nicht. Der Sarcocystis-ELISA zeigte erst im späteren Verlauf der Erkrankung einen Antikörper-Konzentrationsanstieg. Bisher bleiben die typische Anamnese, Klinik, Eosinophilie und CK-Erhöhung diagnostisch wegweisend. Molekularbiologische Nachweisversuche mittels PCR waren bislang negativ, möglicherweise bedingt durch suboptimale Primersequenzen oder zu geringe Erregerdichte. Ein mikroskopischer Erregernachweis ist nur selten gelungen, häufiger fand sich eine eosinophile Myositis [1, 8].

Unsere epidemiologischen Daten sprechen für gemeinsame Infektionsquellen im Nord-Westen Tiomans. Von bekannten Sarcocystis-Arten und den kürzlichen Erkrankungen durch *S. nesbitti* in West-Malaysia lässt sich vermuten, dass die Reisenden durch von Tieren (z.B. Waranen) fäkal kontaminierte Nahrungsmittel oder Wasser infiziert wurden. Für die muskuläre Sarkozystose durch *S. nesbitti* bei Affen in China werden Schlangen als Endwirt vermutet [30].

Zusammenfassend zeigt unsere Fallserie einen typischen biphasischen Verlauf bei muskulärer Sarkozystose mit charakteristischen prolongierten Myalgien, Eosinophilie und Muskelenzymerrhöhung erst in der zweiten Phase. Subklinische Verläufe sind möglich. Bei Fieber nach Tioman/Malaysia-Aufenthalt sollte auch an muskuläre Sarkozystose gedacht werden. Therapeutisch erzielt eine hochdosierte Kortisonstoßtherapie in der Spätphase rasche Beschwerdebesserung. Die antiparasitäre Therapie ist unklar. Ein Therapieversuch mit Cotrimoxazol noch vor der zweiten Erkrankungsphase kann möglicherweise eine Muskelinvasion verhindern. Die Infektionsquelle erscheint konzentriert auf den Nord-Westen Tiomans. Die Ursachenfindung ist Gegenstand aktueller Untersuchungen der Gesundheitsbehörden. Weitere Studien sind notwendig, um diagnostische Tests sowie die optimale Prophylaxe und Therapie zu elaborieren.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Bei unklarem Fieber nach Malaysia-Aufenthalt sollte an muskuläre Sarkozystose gedacht werden. Die Erkrankung verläuft zweiphasig mit initial unspezifischem Fieber und später über 6 Wochen anhaltenden Myalgien, Eosinophilie und CK-Erhöhung.
- ▶ Die Diagnosesicherung erfolgt durch Muskelbiopsie. Im ELISA zeigte sich ein Antikörperkonzentrationsanstieg erst nach dem 27. Krankheitstag. Die charakteristische Klinik ist somit wegweisend.
- ▶ In der Spätphase ist eine Steroidstoßtherapie rasch beschwerdelindernd. Der Stellenwert der antiparasitären Medikamente Albendazol und Ivermectin ist unklar. Eine frühzeitige Cotrimoxazol-Gabe kann möglicherweise die Muskelzystenbildung verhindern.

Danksagung: Die Autoren danken allen Patienten für die engagierte Mitarbeit, Prof. Dr. Arwid Dauschies und Dr. Berit Bangoura, Universität Leipzig, für die Bereitstellung von *Sarcocystis miescheriana*-Antigenen, sowie allen medizinisch-technischen Assistenten, insbesondere Silke Gommel, Melanie Hanisch, Karin Ludwig, Ute Mehlhoop und vom Tropensekretariat Maria Glunz und Roswitha Reinauer für die Mithilfe und Organisation der Laboruntersuchungen.

Abstract

Muscular sarcocystosis after travel to Malaysia: a case series from Germany

Background: Since 2011, about 100 travellers to the island of Tioman, Malaysia, have been diagnosed worldwide with suspected muscular sarcocystosis, a previously only sporadically observed parasitic disease. Source of infection and therapy remain unclear. Final diagnosis requires microscopic identification of cysts in muscle biopsies. The study objective was a systematic description of characteristic symptoms, laboratory investigations and treatment response.

Methods: Systematic case series.

Results: The 26 cases of 5 centers for tropical medicine in Germany showed a characteristic biphasic development: symptoms began in general 2 weeks after mid-holidays (min. 7.5, max. 22 days) with unspecific fever and headaches lasting for almost 1 week. After an asymptomatic period of 2 weeks, severe myalgia (6.5, scale 0–10) and fever developed and lasted for about 6 weeks (min. 7, max. 207 days), accompanied by creatin-phosphokinase(CK)-elevation (up to 3.5 times), and eosinophilia (2.9 times). One out of two muscle biopsies revealed a cyst typical for sarcocystosis. In 6 out of 7 patients an increase in *Sarcocystis*-specific antibody concentration could be demonstrated by ELISA. Treatment with systemic steroids and albendazole, or ivermectin resulted in significant symptomatic improvement in most of the patients. One patient was treated early with cotrimoxazole and subsequently did not develop a second phase of the disease. All patients had stayed in the North-West of the island Tioman.

Conclusions: Muscular sarcocystosis develops in a biphasic pattern with initial fever and later prolonged myalgia, eosinophilia, and CK-elevation. Steroids achieve symptomatic relief in the late phase. Early cotrimoxazole-therapy could possibly prevent parasitic muscle invasion. In fever after travel to Malaysia differential diagnosis should include sarcocystosis. The source of infection appears to be located in North-West of Tioman. Further studies are needed, including addressing early diagnosis and treatment.

Autorenklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Abubakar S, Teoh BT, Sam SS et al. Outbreak of human infection with *Sarcocystis nesbitti*, Malaysia, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1989–1991
- 2 Arness MK, Brown JD, Dubey JP et al. An outbreak of acute eosinophilic myositis attributed to human *Sarcocystis* parasitism. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 548–553
- 3 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: acute muscular sarcocystosis among returning travelers – Tioman Island, Malaysia, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 37–38

- 4 Cuturic M, Hayat GR, Vogler CA et al. Toxoplasmic polymyositis revisited: case report and review of literature. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 390–396
- 5 Dubey JP, Lindsay DS. Neosporosis, toxoplasmosis, and sarcocystosis in ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2006; 22: 645–671
- 6 Dubey JP, Speer CA, Epling GP. Sarcocystosis in newborn calves fed *Sarcocystis cruzi* sporocysts from coyotes. *Am J Vet Res* 1982; 43: 2147–2164
- 7 El-Beshbishi SN, Ahmed NN, Mostafa SH et al. Parasitic infections and myositis. *Parasitol Res* 2012; 110: 1–18
- 8 Esposito DH, Freedman DO, Neumayr A et al. Ongoing outbreak of an acute muscular *Sarcocystis*-like illness among travellers returning from Tioman Island, Malaysia, 2011–2012. *Euro Surveill* 2012; 17: pii 20310
- 9 Fayer R. *Sarcocystis* spp. in human infections. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 894–902
- 10 Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA J* 1996; 64: 133–140
- 11 Freedman D, Stich A, von Sonnenburg F. Sarcocystosis, human – Malaysia: Tioman Island. *ProMed-mail* 31. Oktober 2011; <http://www.promed-mail.org/direct.php?id=20111031.3240> (letzter Zugriff 25.03.2014)
- 12 Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 127–145
- 13 Herbert IV, Smith TS. Sarcocystosis. *Parasitol Today* 1987; 3: 16–21
- 14 Kan SP, Pathmanathan R. Review of sarcocystosis in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22 (01): 129–134
- 15 Kirkpatrick CE, Hamir AN, Dubey JP et al. Sarcocystis in muscles of raccoons (*Procyon lotor* L.). *J Protozool* 1987; 34: 445–447
- 16 Knobloch J, Lederer I, Mannweiler E. Species-Specific Immunodiagnosis of Human Echinococcosis with Crude Antigens. *Eur J Clin Microbiol* 1984; 3: 554–555
- 17 Krauss H, Weber A, Enders B, Schiefer HG, Slenczka W, Zahner H. Sarkosporidiose. In: Zoonosen. Von Tier zu Mensch übertragbare Infektionskrankheiten. 2.: Aufl. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag 1997; 243–245
- 18 Kutty MK, Dissanaiké AS. A case of human *Sarcocystis* infection in west Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1975; 69: 503–504
- 19 Kutty MK, Mohan Das A, Dissanaiké AS. Sarcocystis infection in an Orang Asli: the second human case from Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975; 6: 400–401
- 20 Latif B, Vellayan S, Omar E et al. Sarcocystosis among wild captive and zoo animals in Malaysia. *Korean J Parasitol* 2010; 48: 213–217
- 21 Lindsay DS, Dubey JP. Determination of the activity of pyrimethamine, trimethoprim, sulfonamides, and combinations of pyrimethamine and sulfonamides against *Sarcocystis* neurona in cell cultures. *Vet Parasitol* 1999; 82: 205–210
- 22 Mandour AM. *Sarcocystis nesbitti* n. sp. from the rhesus monkey. *J Protozool* 1969; 16: 353–354
- 23 Page CD, Schmidt RE, English J et al. Antemortem diagnosis and treatment of sarcocystosis in two species of psittacines. *J Zoo Wildlife Med* 1992; 23: 77–85
- 24 Pathmanathan R, Kan SP. Three cases of human *Sarcocystis* infection with a review of human muscular sarcocystosis in Malaysia. *Trop Geogr Med* 1992; 44: 01 102–108
- 25 Prathap K, Dissanaiké AS. The fourth case of *Sarcocystis* infection in man in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1978; 9: 452–453
- 26 Slesak G, Schäfer J. Verdacht auf Sarkozystose nach Malaysia-Urlaub. *Dtsch Arztebl* 2012; 109: A-2110/B-1720/C-1688
- 27 Stanek JF, Dubey JP, Oglesbee MJ et al. Life cycle of *Sarcocystis* neurona in its natural intermediate host, the raccoon, *Procyon lotor*. *J Parasitol* 2002; 88: 1151–1158
- 28 Stanford MR, Gilbert RE. Treating ocular toxoplasmosis – current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2009; 104: 312–315
- 29 Tappe D, Ernestus K, Rauthe S et al. Outbreak of acute muscular *Sarcocystis*-like infection in returning travelers from Tioman Island, Peninsular Malaysia, 2011: Description of the initial patient cluster and the first positive biopsy findings. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 725–726
- 30 Tian M, Chen Y, Wu L et al. Phylogenetic analysis of *Sarcocystis nesbitti* (Coccidia: Sarcocystidae) suggests a snake as its probable definitive host. *Vet Parasitol* 2012; 183: 373–376
- 31 Van den Enden E, Praet M, Joos R et al. Eosinophilic myositis resulting from sarcocystosis. *J Trop Med Hyg* 1995; 98: 273–276
- 32 Wong KT, Pathmanathan R. High prevalence of human skeletal muscle sarcocystosis in south-east Asia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86: 631–632