

Marion Kornberg
Steffen Elmer
Henri Schanen
Tierklinik Trier
Pellingerstr. 57
54 294 Trier
Tel : 0651 / 93 86 60
Fax : 0651/ 93 86 66 6
Kornberg@t-online.de

Dr. Kathrin Tintelnot
Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13 353 Berlin
Tel : 01888/754 25 88
Fax : 01888/754 2614
TintelnotK@rki.de

Ein Fall mit Kokzidioidomykose beim Hund

Zusammenfassung :

Es wird der Fall eines 6-jährigen, männlichen Border-Collies dargestellt, der durch einen Aufenthalt in Arizona an der hierzulande selten vorkommenden Kokzidioidomykose erkrankte. Die Diagnose konnte klinisch, kulturell und serologisch gestellt werden. Eine Therapie mit dem Antimykotikum Ketoconazol brachte keinen Erfolg. Erst mit Itraconazol wurden die Symptome gelindert und die Erkrankung eingedämmt.

Schlüsselwörter : Kokzidioidomykose - Hund

Summary :

A case of a 6 year old, male Border Collie is represented who has been infected with "Valley fever"(coccidiomycosis) during his stay in Arizona, USA. The diagnosis was based on clinical, cultrural and serological findings. Treatment with ketoconazole has been unsuccessful. Itraconazole allayed the symptoms and the healing process began.

Key words : coccidiomycosis - dog

Einleitung :

Ätiologie und Epidemiologie :

Die Kokzidioidomykose wurde bereits 1892 beim Menschen und 1939 erstmalig beim Hund beschrieben (PIER et al, 2000). Sie wird verursacht durch

Coccidioides immitis, ein dimorpher Systemmykose Erreger. *C. immitis* ist endemisch im Südwesten der Vereinigten Staaten (Kalifornien, Arizona, Texas, Mexico), Zentral- und Südamerika (Guatemala, Venezuela, Argentinien etc) in Regionen mit sandigem, alkalischen Boden, hohen Außentemperaturen, wenig Regen und einer nur geringen Höhe über dem Meeresspiegel. Während der Trockenheit überlebt *C. immitis* im Erdboden bis eine Regenperiode die vegetative Vermehrung des Organismus anregt unter der Bildung von Myzel, welches in inhalationsfähige, hochinfektiöse Arthrokoniden zerfällt. Vor allem im Spätsommer und Frühherbst sind die Wachstumsbedingungen für *C. immitis* optimal und die Infektionsgefahr für Mensch und Tier hoch. Da Ausbrüche von Kokzidioidomykose in Joaquin Valley in Kalifornien nicht ungewöhnlich sind und zur klinischen Symptomatik oft Arthralgien gehören, wird die Erkrankung auch als „valley fever“ oder „valley rheumatism“ bezeichnet. Die meisten Infizierten erkranken subklinisch mit respiratorischen Symptomen, seltener kommt es zu einer generalisierten Erkrankung.

Hauptinfektionsweg ist die Inhalation des Erregers. Wenige Arthrokoniden von *C. immitis* sind für eine Infektion ausreichend. Besonders Tiere, die gerne buddeln oder in Baugebieten wohnen sind stark gefährdet. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 1 - 3 Wochen. Nur selten wurde von Infektion über penetrierende Wunden berichtet. Infektionen zwischen Mensch und Tier sind nicht beobachtet worden.

Nachdem die Konidien über die Alveolen in das peribronchiale Gewebe eingedrungen sind, kommt es zur zellulären Abwehr mit Neutrophilen, Lymphozyten und Plasmazellen.

Ist die Abwehrlage des Tieres schwach oder die Erregerexposition hoch, kommt es zur Streuung des Pilzes in die Haut, Knochen, Augen, Herz, Hoden, Gehirn, Rückenmark und andere innere Organe wie Milz, Leber und Nieren. Üblicherweise findet dies beim Tier 4 Monate nach respiratorischen Symptomen statt, wobei diese nicht unbedingt erkannt worden sein müssen (GREENE, 1998)

Klinische Symptome :

Viele Hunde sind symptomfrei. Manifestiert sich die Erkrankung aber, so sind vor allem junge männliche Hunde betroffen (LAPPIN, 2003). Husten gehört zu den Kardinalsymptomen. Die trockene Form ist die Folge der hilaren Lymphadenomegalie, die feuchte, produktive Form ein Zeichen der alveolären

Lungenbeteiligung. Beide Formen können wieder verschwinden oder in eine schwere Pneumonie mit Dyspnoe übergehen.
Fieber, Anorexie, Depressionen, Schwäche und Gewichtsverlust gehören fast immer zu den Symptomen (LAPPIN 2003)
Keratitis, granulomatöse Uveitis, Iritis, Glaukom und akute Blindheit treten häufig auf (KROHNE,2000)
Dagegen werden gastrointestinale Störungen oder generalisierte Lymphadenomegalien selten gesehen. (JEROSKI,2003)
Herzdysfunktionen entstehen als Folge von Myokard -und Perikardschäden.
Lahmheiten kommen bei 90 % der erkrankten Tiere vor und sind meist vergesellschaftet mit schmerzhaften Schwellungen nur an einem Knochen.
Weitere Knochen werden später angegriffen. Die distale Dia-, Epi- und Metaphyse der langen Röhrenknochen sind meist betroffen, nur selten das axiale Skelett, die Gelenke nur sekundär als Folge autoimmuner Prozesse.
Zusätzlich treten meist Hautveränderungen auf, die als kleine Erhebungen beginnend sich rasch zu Abszessen und Ulcera über infizierten Knochen entwickeln. (JOHNSON et al., 2003, LAPPIN, 2003).
Ist das Zentralnervensystem betroffen, so gehören Verhaltensveränderungen, Ataxien, Anfälle, vestibuläre Störungen sowie Kopfnervenausfälle zum Krankheitsbild (DAVIDSON 2005)
Katzen zeigen ähnliche Symptome, wobei die Hautveränderungen allerdings überwiegen, Knochen selten betroffen sind. Fieber und Gewichtsverlust treten häufig auf, Husten selten, die Augen sind ähnlich oft betroffen wie beim Hund. (GREENE 1998, KROHNE,2000)

Diagnostik :

Hämatologisch kann eine milde nichtregenerative Anämie und eine deutliche neutrophile Leukozytose mit Linksverschiebung auftreten. Leukopenien und Monozytosen sind ebenfalls möglich. Hyperglobulinämie (polyklonale Gammopathie) und Hypoalbuminämie sind sicher Folge des chronischen Prozesses. Manche Tiere zeigen eine renale Azotämie und Proteinurie.

Die radiologischen Veränderungen hängen vom Schweregrad sowie dem Verteilungsmuster der Erkrankung ab. Diffuse interstitielle Lungenzeichnungen, lokalisierte alveoläre Muster, noduläre Verdichtungen, Fibrosen, Bronchoektasien sowie hilare Lymphadenomegalien gehören zu den typischen Befunden.

Ergüsse in Pericard und Pleura können als Folge der Myokarditis und/ oder Perikarditis entstehen.

Typisch für die Veränderungen der Knochen ist eine Mischung aus überwiegend proliferativen aber auch lytischen Prozessen.

(Röntgenbild)

Die Diagnose wird durch den direkten Erregernachweis in Histologie und/oder Kultur oder indirekt aufgrund eines Antikörpernachweises gegen *C. immitis* gestellt. Beim Western blot kann zwischen IgM und IgG - Antikörpern unterschieden werden. Diese Methode wird am Konsiliarlabor zum screening eingesetzt. Bei akutem bzw. massiver Infektion sind präzipitierende Antikörper in der Immundiffusion (ID) und in der Komplementbindungsreaktion (KBR) nachweisbar. Die KBR eignet sich im positiven Fall zur Verlaufskontrolle. Bei Katzen sind die Ergebnisse serologischer Untersuchungen noch fraglich. Ob der Erreger in einer Lungen-Lavage nachweisbar ist, hängt vom Stadium der Erkrankung ab, falsch negative Resultate sind häufig (HAWKINS, 1990, KROHNE, 2000, LEGENDRE, 2000)

Im Aspirat eines erkrankten Lymphknotens werden die Spherulen von *C. immitis* allerdings oft gesichtet.

Ungefärbt sind die Organismen im Mikroskop als 10-80 um große, runde, doppelwandige Strukturen mit Endosporen erkennbar. Vorteilhaft kann auch ein Präparat mit optischen Aufhellern (z.B. Calco-Fluor-White) sein.

Histopathologisch sind die Organismen vor allem in Mikroabszessen mit Hilfe von HE Färbungen, besser aber mit PAS oder Grocott-Gomori's Methenamine erkennbar. Schwierig ist der Nachweis im Knochen. Oft sind multiple Biopsien nötig.

C.immitis wächst auf Pilz- und Blutkulturböden als Schimmelpilz. Abhängig von der Menge der Organismen benötigt *C.immitis* 3 Tage und mehr bei 30° C- 37° C zum Wachstum. Dennoch sollte jeder Versuch der Bebrütung nur einem professionellen Institut überlassen werden, da hohes Infektionsrisiko besteht. Histopathologisch sind vor allem granulomatöse Veränderungen nachweisbar, sodaß differentialdiagnostisch bis zum Erregernachweis sowohl andere Pilzinfektionen wie die Histoplasmose oder auch eine Tuberkulose in Betracht kommen kann.

Therapie :

Sicher ist, dass eine Therapie mit antifugalen Mitteln sehr lange durchgeführt werden muss, oft sogar lebenslang (LEGENDRE, 2000) vor allem wenn Knochen und / oder Zentralnervensystem betroffen sind. Bei einem positiven KBR-Titer empfiehlt sich zur Verhinderung einer Pilzausbreitung eine baldige Therapie auch bei geringen Symptomen. Allerdings sind die Nebenwirkungen wie auch die hohen Kosten der Medikamente zu bedenken. Die Therapie kann beendet werden, wenn die klinischen Symptome und radiologische Veränderungen verschwunden sind als auch der serologische Titer rückläufig ist. In der Regel liegt dann eine lebenslange Immunität vor. Die Orientierung alleine anhand der Titerkontrolle ist schwierig, da nur langsam Veränderungen erkannt werden können und Rezidive sehr häufig vorkommen (DAVIDSON 2005).

Ketoconazol (Nizoral®) (Hund 5-10mg/kg po 2 x täglich/ Katze 50mg po 1 x täglich) ist das Mittel der Wahl gegen Kokzidioidomykose. Und fungistatisch. Bei Knochenbeteiligung muss mit einer Medikamentengabe über mindestens 1 Jahr gerechnet werden. Oft ist die Resorption über den Magendarmtrakt nicht optimal. Speiseöl sollte zur verbesserten Aufnahme beigefüttert werden. Häufige Titer-Kontrollen sind ratsam. Rezidive sind bekannt. Ketoconazol hat nur eine schlechte Penetration in Liquor und ZNS und ist daher für neurologische Formen nicht geeignet. Zu den Nebenwirkungen gehören Appetitverlust, Leber-, Magen - und Darmschädigungen, Hautreaktionen sowie eine Reduktion der Testosteron - und Kortisonproduktion. Eine Kataraktbildung ist möglich. Itraconazol und Fluconazol (Hund 5 mg/kg po 2 x täglich / Katze 25-50 mg po 1 x täglich) sind wirkungsvoller, allerdings auch deutlich teurer als Ketokonazol. Fluconazol sollte bei neurologischen Störungen eingesetzt werden. (LAPPIN 2003). Die Nebenwirkungen sind geringer als die des Ketoconazol. Voriconazol (Pfizer) findet neuerdings in der Humanmedizin Einsatz. Amphotericin B (in 5 % - iger Dextrose-Lösung, Hund 0,4-0,5 mg/kg iv / Katze 0,25 mg/kg) war in früheren Jahren das Mittel der Wahl. Je nach Konzentration hat es fungizide oder fungistatische Wirkung. Anfangs wurde das Mittel alle 48 - 72 Stunden injiziert, dann 1 mal im Monat, um Rezidive zu verhindern. Es sollte nur Anwendung finden, wenn Ketoconazol nur wenig Wirkung zeigt oder lebensbedrohliche Symptome auftreten. Zu den Nebenwirkungen gehören Nierentoxizität, Phlebitis, Anorexie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Leukopenie, Anaphylaxie. Laut neueren Berichten sind subkutane Applikationen sowie Lösungen in fetthaltigen Substanzen besser verträglich, allerdings auch kostenintensiver (DAVIDSON 2005). Chitin-Synthese Inhibitoren wie Luferon (Programm ®) fanden ebenfalls Einsatz als antifungale Mittel, jedoch befriedigten die Ergebnisse nicht. Beim Absetzen der Medikamente sollte mindestens 1 Jahr lang alle 3 Monate eine Titerkontrolle durchgeführt werden. Dennoch ist die Gefahr von Rezidiven sehr hoch. (LEGENDRE, 2000)

Prognose :

Die Prognose bei einer leichten respiratorischen Form ist auch ohne Therapie gut, bei der disseminierten Form infaust.

Aber auch mit Therapie ist die Heilung dieser Erkrankung schwierig (LEGENDRE, 2000). Viele Tiere erleiden Rezidive nach Absetzen der Medikamente, wobei dies vom Schweregrad der Infektion abhängt (DAVIDSON 2005)

Vor allem Katzen können mehrmals rückfällig werden.

Preventive Maßnahmen sind bisher gescheitert. Weder Impfstoffe noch Mittel wie Levamisol oder Cytokine brachten Schutz vor dieser Erkrankung.

Synthetische Immunmodulatoren versprechen Erfolge in der Zukunft.

Zoonotische Aspekte :

Menschen, die sich im Endemiegebiet infiziert haben, leiden an milden, vorübergehenden respiratorischen Störungen, die meist ohne Therapie vergehen. Besonders gefährdet sind ältere, farbige Menschen und schwangere Frauen. Nur bei etwa 1 % bildet die Mykose eine chronische Lungenerkrankung aus oder setzt sich in anderen Organen fest (DAVIDSON, 2005). Eine Infektion über die Tiere ist nicht möglich. Dennoch ist ein vorsichtiger Umgang mit infektiösem Material ratsam. Preventiv sollte man die entsprechenden Gebiete meiden.

Fallbericht :

Anamnese :

„SamSam“ , ein männlicher Border Collie (**Siehe Abbildung 1**) wurde 1998 geboren, lebte 2 Jahre lang in Arizona. Dort, im Mai 2002, nieste er eine Weile häufig, zeigte auch Nasenbluten und wirkte müder als sonst. Die amerikanischen Tierärzte diagnostizierten das „Valley Fever“ und behandelten SamSam von Mai bis Juli 2002 mit Ketoconazol (2 x 5 mg/kg täglich). Er erholte sich gut. Im Oktober 2003 wurde SamSam in Deutschland kastriert. Neben der Kastrationswunde bildete sich nach Monaten rechts eine Fistel. Im Dezember 2003 resezierte der Tierarzt diese Fistel im Kastrationsbereich. Zur gleichen Zeit begann SamSam hinten rechts zu lahmen. Er wirkte lustlos, unruhig, wollte sich nicht mehr legen, die Körpertemperatur erhöhte sich auf 39°C - 40°C. Eine Untersuchungen auf Borreliose ergab leicht erhöhte Antikörperwerte. Die Therapie mit Antibiotika erbrachte keine Besserung. Röntgenbilder der Wirbelsäule und Hüfte blieben befundlos, ebenso eine Kernspintomographie sowie verschiedene Blutuntersuchungen. Eine Therapie mit Muschelextrakten („Gyco-Flex“) und Vitamin E veränderte die Symptome nicht. Eine Kortisonspritze und Kortisontabletten (Phen-Pred®) besserten das klinische Bild für 3 Tage, jedoch im Anschluss verschlechterte sich SamSam`s Schmerzzustand weiter. Auch der Einsatz von Baytril® und Rimadyl® linderten die Symptome nur geringfügig, SamSam belastete das rechte Hinterbein inzwischen überhaupt nicht mehr, die Tierärzte rieten zur Euthanasie. Mitte Februar 2004 wurde SamSam in unserer Klink vorgestellt.

Klinische und neurologische Untersuchung :

Die allgemeine Untersuchung von SamSam erbrachte keine pathologischen Veränderungen außer einer erhöhten Körpertemperatur von 40° C (rektal gemessen). Bei der orthopädischen Kontrolle fiel eine massive Lahmheit hinten rechts, eine Muskelatrophie im rechten Hinterbeinbereich sowie eine deutliche Dolenz am Os pubis rechts ventral auf.

Neurologisch zeigte SamSam keine Auffälligkeiten.

Differentialdiagnosen :

Wir vermuteten einen invasiven Prozess im Bereich des Os pubis wie eine Osteomyelitis oder ein Osteosarkom. Aufgrund der Lebensgeschichte von SamSam zogen wir allerdings auch bald eine Systemmykose in Betracht.

Weiterführende Untersuchungen :

Hämatologisch.....?

(Blutergebnisse fehlen)

Urin ?

Bei genauerer Betrachtung der Röntgenbilder wurden kleine Veränderungen im Os pubis erkannt (siehe Abbildung 2) .

Diese Abnormalitäten erwiesen sich in der Computertomographie (siehe Abbildung 3) als massive Knochenläsionen.

Zur Klärung der Ursache führten wir eine Biopsie durch, die sowohl kulturell auf Bakterien als auch histologisch untersucht wurde. Die feingewebliche Untersuchung blieb ohne Erregernachweis (Befund Nothelfer).

Aufgrund der Vorgeschichte des Hundes bestand der Verdacht eines Rezidives der Kokzidioidomykose („Valley fever“). Die mykologische Untersuchung erfolgte am Konsiliarlabor für außereuropäische Systemmykosen am Robert Koch Institut in Berlin.

Trotz oder gerade wegen der langen Transportdauer von 6 Tagen konnten bereits nach 1 tägiger Bebrütung der Kultur auf Blutagar winzigste Kolonien eines Hyphomyzeten nachgewiesen werden. Mittels Gensonde (Accuprobe®, Firma Genprobe, San Diego, USA) konnte nach weiteren 24 Stunden das Isolat als *Coccidioides immitis* bestätigt werden. Serologisch verhielt sich der Antikörpernachweis gegen *C.immitis* sowohl in der Immundiffusion als auch bei der Komplementbindungsreaktion (1 : 32) hoch verdächtig für eine floride oder kürzlich durchgemachte Kokzidioidomykose.

SamSam war erneut an Kokzidioidomykose erkrankt.

Therapie :

SamSam wurde zuerst mit Ketoconazol, Clindamycin (aniclindan®, 2 x täglich) und Cartrophen (Rimdyl ®, 1 x tägl) behandelt. Die Lahmheit besserte sich, das Fieber sank auf 39,2 C dennoch war das Allgemeinbefinden nicht zufriedenstellend. Wenige Wochen später stieg das Fieber wieder auf 39, 8 °C-40° C an. Wir wechselten auf Itaconazol (1 x täglich 5mg/kg) und fortan machte SamSam nur noch Fortschritte.

Eine Titerkontrolle 9 Monate nach Behandlungsbeginn zeigte nach wie vor ein positives Ergebnis in der Immundiffusion. Der Titer in der Komplementbindungsreaktion lag bei 1 : 4. Der serologische Befund mit deutlich rückläufigen Antikörpern dokumentiert das Ansprechen auf die antimykotische Therapie.

Diskussion :

Als SamSam uns vorgestellt wurde, zeigte er eine hochgradige Stützbeinlahmheit hinten rechts. Neurologisch obB, fand sich aber bei der ortho - pädischen Untersuchung ein deutlicher Schmerzpunkt im Os pubis. Radiologisch und im Computertomogramm konnte die Veränderung deutlich dargestellt werden. In der Histologie (**Befund Nothelfer**) . Serologisch verhielt sich der Antikörpernachweis gegen *C.immitis* sowohl in der Immundiffusion als auch bei der Komplementbindungsreaktion (1:32) hoch verdächtig für eine floride oder kürzlich durchgemachte Kokzidioidomykose. Somit konnte die Verdachtsdiagnose einer Kokzidioidomykose bestätigt werden. Die anfängliche Therapie mit Ketoconazol verlief erfolglos. Erst durch den Einsatz von Itaconazol konnte SamSam geholfen werden. Begleitende Medikamente wie Rimadyl oder Clindamycin sollten die Schmerzen und sekundäre Infektionen bekämpfen.

Ein Jahr nach Beginn der Therapie geht es SamSam nach wie vor gut. Das Absetzen der Medikamente wird zur Zeit nicht in Betracht gezogen, da die Rezidivgefahr hoch ist und SamSam bisher keinerlei Nebenwirkungen auf die Medikamente zeigt.

Dieser Fall beweist, dass auch in einer eigentlich wenig gefährdeten Region wie Deutschland Systemmykosen auftreten können. Wichtig ist vor allem bei Tieren mit Auslandsaufenthalt die genaue Erstellung der Anamnese. Mit Hilfe von Internet, Literatur und kompetenten Kollegen sollte dann die Diagnostik und Therapie zum Erfolg führen.

Danksagungen :

Wir möchten uns bedanken bei :

- Frau Dr. Bilzer für die labortechnische Unterstützung
- Frau Dr. Tintelnot und dem Labor in Berlin für Ihre kompetente Hilfe
- Herrn Dr. Hildebrand, Arizona für zahlreiche wertvolle Tipps
- Jutta Powell und SamSam, die beide über Jahre nie die Hoffnung aufgaben und gemeinsam kämpften

Literatur :

DAVIDSON AP. (2005) : *Coccidioidomycosis and Aspergillosis*. In : *Veterinary Internal Medicine*, ed 6. St.Louis, Elsevier Saunders, 690 -694

GREENE RT. (1998) : *Coccidioidomycosis*. In Greene CE (ed) : *Infectious disease of the Dog and Cat*. ed 2. Philadelphia, WB Saunders, 391-398

HAWKINS EC und DENICOLA DB. (1990) : *Cytologic analysis of tracheal wash specimens and bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of mycotic infections in dogs*. *JAVMA*, Vol 197,1, 79-83

IVIS, Internet, NUNAMAKER DM (2005) : *Fungal osteomyelitis*.

JEROSKI, A.(2003) : *Multicentric lymphoma and disseminated coccidioidomycosis in a dog*. *The Canadian veterinary journal*, Vol:44(1), 62 - 64

JOHNSON, LR., HERRGESELL EJ., DAVIDSON AP. und PAPPAGIANIS D. (2003) : *Clinical, clinicopathologic and radiographic findings in dogs with coccidioidomycosis*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol:222(4), 461-466

KROHNE SG. (2000) : *Canine systemic fungal infections*. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol 30, 5, 1063-1090

LAPPIN MR. (2003) : *Coccidioidomycosis*. In : NELSON RW. und COUTO CG., *Small animal internal medicine*, ed 3., Mosby, St. Louis, 1293 -1294

LEGENDRE AM. Und TOAL RL. (2000) : *Diagnosis and treatment of fungal diseases of the respiratory system*. In : KIRK` s *Current Veterinary Therapy XIII*, W.B.Saunders, Philadelphia

PIER AC, CABANES FJ, CHERMETTE R, FERREIRO L, GUILLOT J, JENSEN HE und SANTURIO JM (2000) : *Prominent animal mycoses from various regeions of the world*. *Medical mycology*, Vol:38, 1, 47-58