

S.J. Fröhlich¹ · H. Miño de Kaspar¹ · R. Perán² · N. Vera de Bilbao³ · A. Schinini³ ·
A. Rojas de Arias³ · N. Sanchez Insfran² · R. Moreno Azorero³ · P. Heidenkummer¹ · V. Klaub¹

¹ Augenklinik, LMU München

² Cátedra de Oftalmología de la Universidad, Asunción/Paraguay

³ Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Asunción/Paraguay

Beteiligung der Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis) am inneren Auge

Untersuchungen in Paraguay/Südamerika*

Zusammenfassung

Fragestellung: Welche Netzhautveränderungen können bei der in Südamerika endemischen, durch *Trypanosoma cruzi* hervorgerufenen Chagas-Krankheit beobachtet werden?

Patienten und Methode: In der vorliegenden Studie wurden 79 infizierte Patienten ophthalmologisch untersucht, um Informationen über mögliche Netzhautveränderungen zu bekommen. Bei jedem Patienten wurden die Netzhaut mit direkter und indirekter Ophthalmoskopie untersucht sowie, bei vorliegenden Augenhintergrundsveränderungen, eine fluoreszenzangiographische Untersuchung durchgeführt. Mit derselben Methode wurde eine Kontrollgruppe von 48 nichtinfizierten Patienten untersucht.

Ergebnisse: Bei 6 der 79 Patienten (7,6%) fanden wir kleine parafoveolare Defekte des retinalen Pigmentepithels sowie in 1 Fall (1,3%) eine ausgeprägte Pigmentepithelatrophy des hinteren Augenpols. Die Kontrollgruppe lieferte keine vergleichbaren Befunde.

Schlußfolgerung: Erstmals wurde in dieser Studie eine größere Gruppe von Chagas-Patienten ophthalmologisch untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß man auch intraokulare Veränderungen erwarten kann, die bei den hier untersuchten Patienten allerdings keine signifikanten Visuseinschränkungen verursachten.

Schlüsselwörter

Chagas-Krankheit · Parasitäre Infektion ·
Romaña-Zeichen · Retinales Pigmentepithel

Die Chagas-Krankheit oder Amerikanische Trypanosomiasis ist eine Infektionskrankheit, welche in Mittel- und Südamerika große epidemiologische Bedeutung hat. In Lateinamerika stellt sie mit etwa 25 Mio. Infizierten die häufigste Tropenkrankheit überhaupt dar (Abb. 1).

Der Erreger der Chagas-Krankheit ist der einzellige Parasit *Trypanosoma cruzi*, seine Verbreitung ist an Raubwanzenvektoren der Gattung *Reduviidae* gebunden (Abb. 2). Der Übertragungsweg hängt mit den Lebensgewohnheiten v.a. der ärmeren ländlichen Bevölkerung zusammen: die Wanzen nisten in Rissen von Hütten, die aus Holzlatten und Lehm gebaut sind sowie ein Dach aus Stroh oder Palmzweigen tragen (Abb. 3). Die Übertragung erfolgt durch Kontamination mit Wanzenfäzes, in dem sich der Parasit befindet [5, 6, 9, 15, 17]. Mit Anstieg des intraabdominalen Drucks während der nächtlichen Nahrungsaufnahme setzen die Wanzen Fäzes auf der Haut ab. Die Haut beginnt zu jucken, und somit werden die Erreger entweder direkt in die Wunde oder über andere Wege in den Organismus gerieben. Etwa in 90% der Fälle bildet dabei das Auge die Eintrittspforte des Erregers [12, 13, 16]. Die Parasiten dringen transkonjunktival in Mesenchymzellen ein oder werden von Makrophagen phagozytiert, in denen sie sich rasch vermehren können. Das in etwa 5–10% der Fälle daraus resultierende sog. Romaña-Zeichen stellt das klassische Bild der Akutphase der Chagas-Krankheit dar und betrifft meist nur 1 Auge (Abb. 4). Es kann bis zu 2 oder

4 Monate dauern und besteht aus einer Trias von Konjunktivitis, Ödem der Augenlider sowie Schwellung der regionalen Lymphknoten [3, 6, 9, 11, 16, 17]. Das Romaña-Zeichen ist deshalb von großer prognostischer Bedeutung, da es durch sein auffälliges äußeres Erscheinungsbild auf die akute Erkrankung aufmerksam macht, welche die einzige Phase darstellt, während der die Erreger mit anti-trypanosomalen Medikamenten wie Benznidazol und Nifurtimox im Blut erreichbar und bekämpfbar sind [1, 4, 18].

Zwischen 10 und 30% der infizierten Bevölkerung entwickeln nach Jahrzehnten Komplikationen der chronischen Chagas-Krankheit, bei der die Parasiten sich nicht mehr in der Blutzirkulation befinden, sondern sich bereits im Gewebe vermehren. Dazu gehören die durch Zerstörung der intramuralen Nervenplexus zustandekommenden Megasyndrome des Verdauungsapparats sowie eine dilatative Kardiomyopathie mit resultierender Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen. Bei dieser chronischen Phase der Krankheit steht die symptomatische Therapie im Vordergrund.

Der wichtigste Infektionsweg der Chagas-Krankheit ist, wie beschrieben, der Vektor-vermittelte. Des weiteren bestehen Möglichkeiten der kongenitalen In-

* Referat gehalten auf der 94. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

S.J. Fröhlich
Augenklinik, LMU München, Mathildenstraße 8,
D-80336 München

S. J. Fröhlich · H. Miño de Kaspar · R. Perán ·
N. Vera de Bilbao · A. Schinini · A. Rojas de Arias ·
N. Sanchez Insfran · R. Moreno Azorero ·
P. Heidenkummer · V. Klauß

Intraocular manifestations in patients with Chagas' disease (American trypanosomiasis) – examinations in Paraguay

Summary

Background: In Central and South America, Chagas' disease is of great epidemiologic importance. The epidemiologic agent is represented by *Trypanosoma cruzi*, a monocellular parasite, instrumental in human infection is the presence of vectors, which are various species of hematophagous bugs. The eye is one of the most important entrance sites of the parasite, and relatively little information about the relationship between Chagas' disease and eye complications is available.

Patients and methods: We examined 79 chagasic patients in order to detect changes in the retina. As a control group, we examined 48 patients with negative serology within the same age range and from the same regions. For every patient we completed a routine ophthalmologic examination, with inspection of the retina using direct and indirect ophthalmoscopy.

Results: In most of the chagasic patients, the ocular fundus was unobtrusive; in only 6 out of 79 cases (7.6%) we did observe small parafoveolar retinal pigment epithelium defects and in 1 case (1.3%) distinct pigment epithelium atrophy of the posterior pole. No comparable findings were observed in the control group.

Conclusion: Compared with the examination results of the control group, in the patients with intermediate and chronic Chagas' disease we observed an accumulation of retinal pigment epithelium defects, which, however, did not cause a significant loss of vision.

Key words

Chagas' disease · Parasitic infection ·
Romaña's sign · Retinal pigment epithelium

fektion sowie der Infektion über Bluttransfusionen. Letztere stellt die Ursache von sporadischen Erkrankungen in den USA dar [10].

Die einzig sichere Prävention der Krankheit liegt in der Expositionsprophylaxe, im Aussprühen von Insektiziden und in einer Modernisierung der traditionellen Hütten.

Bisher liegen lediglich 2 Publikationen vor, die, abgesehen vom Romaña-Zeichen, weitere ophthalmologische Komplikationen der Chagas-Krankheit mitteilen: eine Veröffentlichung aus Chile aus dem Jahr 1992 hat erwiesen, daß sich die parasymphatische Denervierung nicht nur in den Komplikationen Megaösophagus und Megakolon äußert, sondern auch die Iris Muskulatur des Auges betrifft, welche auf die Gabe von Pilocarpin überschießend reagiert [7].

Eine weitere Arbeit aus Chile stammt aus dem Jahr 1985 und befaßt sich speziell mit Neugeborenen, bei denen die Krankheit auf konnatalem Weg übertragen wurde (Chagas Congénito). In 9 von 11 untersuchten Fällen wurden hierbei Veränderungen am Augenhintergrund (geringes Papillenödem, kleine retinale Hämorrhagien, Chorioretinitis von unterschiedlichem Ausmaß, Pigmentverschiebungen in der Makularegion sowie Glaskörpertrübungen) festgestellt [2]. Atías et al. forderten deshalb routinemäßige Augenuntersuchungen bei Kindern, bei denen Chagas Congénito entweder in Frage kommt oder sicher bekannt ist.

Auf diesen Kenntnissen aufbauend soll diese Arbeit untersuchen, ob sich aufgrund des generalisierten Vorkommens des Parasiten im Blut und der Fähigkeit von *Trypanosoma cruzi*, Nervengewebe zu zerstören, Veränderungen am Augenhintergrund von Patienten mit Chagas-Krankheit zeigen, welche wiederum Augenuntersuchungen der Patienten in der akuten und chronischen Phase indizieren könnten.

Patienten und Methode

Es handelt sich um eine prospektive, klinische Fall-Kontroll-Studie, die im Zeitraum von Juli bis November 1995 in Paraguay durchgeführt wurde. Sie wurde von der Augenklinik der LMU München initiiert und in 2 verschiedenen Institutionen in Asunción/Paraguay durchgeführt. Im Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud wurden die Patienten mit Chagas-Krankheit diagnostiziert sowie deren Einbestellung zur ophthalmologischen Untersuchung organisiert, welche

Tabelle 1

Übersicht über das bei dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv: Patienten mit Chagas-Krankheit (experimentelle Gruppe) und Patienten ohne Chagas-Krankheit (Kontrollgruppe)

Stadium	Anzahl n (w, m)
Patienten mit Chagas-Krankheit	
Intermediäre und chronische Phase	77 (44, 33)
Akute Phase	2 (1, 1)
Patienten ohne Chagas-Krankheit Kontrollgruppe	
	48 (41, 7)

dann in der Augenabteilung des Hospital de Clínicas in Asunción stattfand.

Insgesamt wurden 79 Patienten mit Chagas-Krankheit, die alle aus endemischen Regionen Paraguays kamen, untersucht (Tabelle 1). Davon befanden sich 77 Patienten (darunter 44 weiblich, 33 männlich) in der intermediär-chronischen Phase und 2 Patienten in der akuten Phase (darunter 1 weiblich, 1 männlich). Abb. 5 zeigt eine graphische Darstellung über die Altersverteilung der Patienten mit Chagas-Krankheit. Die Patienten waren zwischen 4 und 89 Jahre alt, kamen also aus fast allen Altersstufen mit Häufigkeitsgipfeln im Kindes- und jungen Erwachsenenalter.

Das Einschlusskriterium für Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, war eine positive Serologie für eine Infektion mit *Trypanosoma cruzi*. Infizierte Patienten wurden in erster Linie mit Hilfe der IgM- und IgG-Fractionen der indirekten Immunfluoreszenz diagnostiziert. Die Patienten der Kontrollgruppe kamen aus den gleichen Regionen und wiesen eine ähnliche Altersverteilung auf. Die negative Serologie wurde bei ihnen mittels ELISA-Test bestätigt.

Die Patienten wurden zunächst mit Hilfe eines Informationsblatts über die Untersuchungen aufgeklärt, mit ihrer Unterschrift gaben sie das Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie. Es schloß sich eine komplette ophthalmologische Untersuchung an mit Bestimmung von Visus, intraokularem Druck, Begutachtung der vorderen Augenabschnitte an der Spaltlampe sowie des Augenhintergrunds mit direkter und indirekter Ophthalmoskopie. Auffällige Befunde dokumentierten wir mit Retinographie und Fluoreszenzangiographie.



Abb. 1 ▲ Verbreitung der Chagas-Krankheit in Mittel- und Südamerika, nach Moncayo [14]

Abb. 2 ▲ Raubwanze *Triatoma infestans* (ca. 3 cm lang), häufigster Vektor des Parasiten *Trypanosoma cruzi* in Argentinien, Brasilien und Paraguay

Abb. 3 ▲ Typisches ländliches Haus in Paraguay: Risse in den Lehmwänden und das Strohdach bieten hervorragende Nistplätze für die Raubwanzenvektoren

Abb. 4 ▲ Romaña-Zeichen am rechten Auge eines 10jährigen Jungen aus dem Landesinneren von Paraguay: unilaterales, bivalpebrales Ödem als typisches Zeichen der akuten Phase der Chagas-Krankheit

Ergebnisse

Die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte zeigte neben dem Romaña-Zeichen keine krankheitstypischen Veränderungen, lediglich eine starke Häufung des Pterygiums (in 17 von 79 Fällen=21,5%), wie es oft in trockenem, subtropischem Klima vorkommt.

Abb. 6 zeigt eine Übersicht über die Anzahl der einzelnen Veränderungen am Augenhintergrund, die wir bei den insgesamt 79 Patienten mit Chagas-Krankheit gefunden haben. Dabei wurde unsere Aufmerksamkeit auf vereinzelte Defekte des retinalen Pigmentepithels gelenkt, die wir bei 6 Patienten in Form von äußerst diskreten, scharf abgegrenzten Aufhellungsherden vorfanden. Diese Defekte lagen in fast allen Fällen parafoveolar und zeigten sich v.a. bei der fluoreszenzangiographischen Darstellung.

Einen ausgeprägteren Befund zeigt die Retinographie einer 31jährigen Chagas-Patientin. Dabei war der Befund am

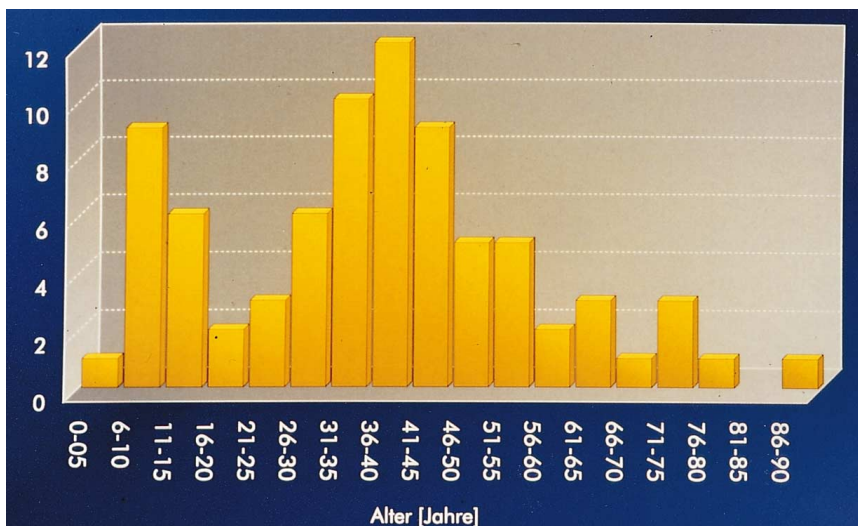


Abb. 5 ◀ Altersverteilung der Patienten mit Chagas-Krankheit (n=79)

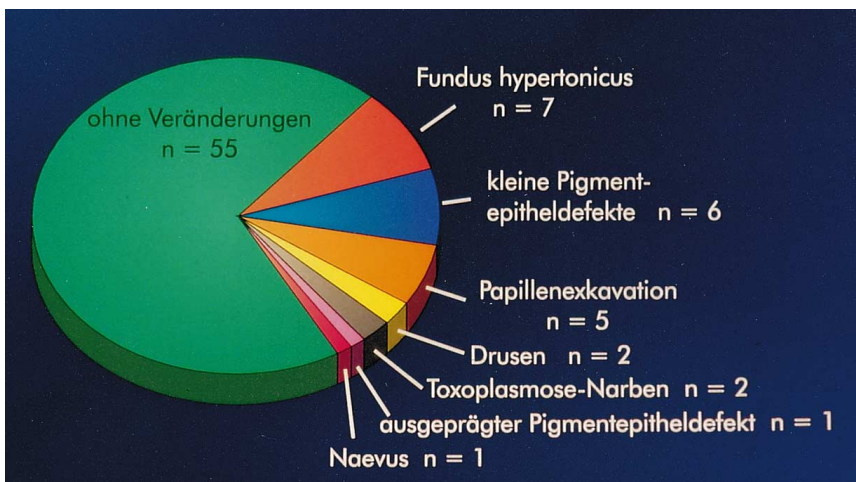


Abb. 6 ▲ Übersicht über die Veränderungen am Augenhintergrund bei den 79 Patienten mit Chagas-Krankheit

rechten Auge (Abb. 7) stärker ausgeprägt als am linken Auge: man sieht über den gesamten hinteren Augenpol verteilte, unscharf begrenzte, konfluierende Aufhellungsherde. Besser sieht man diese Pigmentepithelatrophie auf den fluoreszenzangiographischen Verlaufsbildern (Abb. 8, 9). Beide Augen weisen in der Leeraufnahme am hinteren Augenpol eine Aufhellungszone auf, bestehend aus granulären, z.T. unscharfen, konfluierenden Aufhellungsherden. In den folgenden Aufnahmen zeigen diese Aufhellungszonen Hyperfluoreszenz, die im Verlauf der Untersuchung leicht abnimmt, ihre Charakteristik jedoch nicht verändert. Es handelt sich hierbei um einen reinen Fensterdefekt, wobei die Fluoreszenz der Chorioidea bedingt durch die Atrophie des darüberliegenden Pigmentepithels demaskiert wird.

Die Patientin hatte auf beiden Augen einen Visus von 1,0.

Die übrigen beobachteten Fundusveränderungen bei Patienten mit Chagas-Krankheit, wie Fundus hypertonicus, Papillenexkavation, disseminierte Drusen in 2 Fällen, ausgeprägte zentrale Toxoplasmosenarben in 2 Fällen sowie ein Aderhautnaevus bei 1 Patienten (Abb. 6), können nicht mit einer Infektion mit *Trypanosoma cruzi* in Zusammenhang gebracht werden.

55 Patienten der experimentellen Gruppe (69,6%) zeigten keine Veränderungen am Augenhintergrund.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe konnten wir keine besonderen Auffälligkeiten am Fundus registrieren, insbesondere keine Pigmentepithelverände-

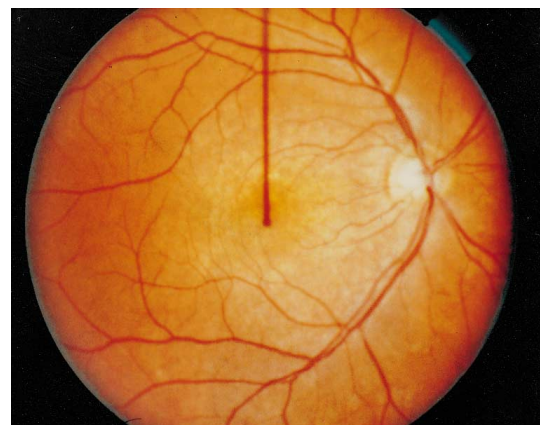
rungen. Bei den 48 untersuchten Patienten mit negativer Serologie stellten wir lediglich eine Papillenexkavation in 3 Fällen, einen Fundus hypertonicus in 2 Fällen sowie Drusen bei 1 Patienten fest.

42 Patienten der Kontrollgruppe (87,5%) zeigten keinerlei Veränderungen am Augenhintergrund.

Diskussion

Diese Arbeit baut auf den Ergebnissen einer chilenischen Arbeitsgruppe auf, die 1985 den Augenhintergrund bei Neugeborenen mit konnatal übertragener Chagas-Krankheit untersuchte [2]. Neben dieser eben genannten Studie gibt es bislang keine weiteren Publikationen, die über Fundusveränderungen bei mit *Trypanosoma cruzi* infizierten Patienten berichten. Über Manifestationen der Krankheit am inneren Auge bei akut oder chronisch erkrankten Patienten lagen noch keine Artikel vor.

Abb. 7 ► Retinographie des rechten Auges einer 31jährigen Chagas-Patientin: diffuse Pigmentepithelatrophie des hinteren Augenpols (Visus 1,0)



Im Ergebnis der chilenischen Studie wurde keine einheitliche Veränderung am Fundus der Neugeborenen beschrieben, die geschilderten Defekte hatten vielmehr verschiedene Aspekte, wenngleich sie vermehrt auf der Ebene des Pigmentepithels zu finden waren.

In unserer Studie sollte untersucht werden, welche Affektionen man bei Chagas-Patienten der akuten Phase bzw. der intermediär-chronischen Phase, welche die von der Anzahl her größte Gruppe der mit *Trypanosoma cruzi* infizierten Patienten darstellt, beobachten kann.

In 7 Fällen der insgesamt 79 Patienten mit Chagas-Krankheit (8,9%) wurden auch in unserer Studie Affektionen des Pigmentepithels gefunden. Bis auf 1 Fall (Abb. 7–9) waren diese Pigmentepitheldefekte nur sehr diskret. Die betroffenen Patienten befanden sich alle in der intermediär-chronischen Phase der Krankheit. Da es sich bei der Chagas-Krankheit um eine generalisierte Infektion handelt, bei der sich der Parasit im gesamten Organismus verteilt, können die erwähnten Pigmentepitheldefekte eine lokale postentzündliche oder immunologische Reaktion auf den Erreger darstellen.

In der Kontrollgruppe fanden wir bei keinem der insgesamt 48 untersuchten Patienten derartige Veränderungen am Augenhintergrund.

Aufgrund der Gemeinsamkeiten mit den Ergebnissen der chilenischen Arbeitsgruppe können wir annehmen, daß die beschriebenen Pigmentepitheldefekte nicht nur bei Säuglingen mit Chagas Congénito, sondern auch bei Erwachsenen der intermediär-chronischen Phase der Chagas-Krankheit im Vergleich zur Normalbevölkerung vermehrt auftreten.

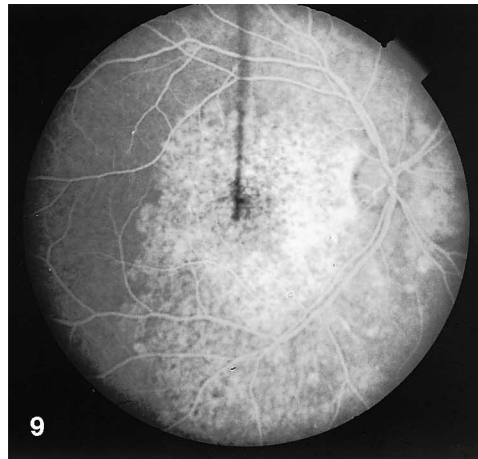
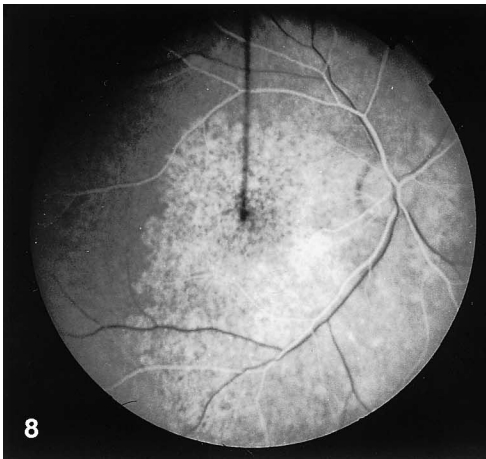


Abb. 8 ◀ Fluoreszenzangiographisches Verlaufsbild des rechten Auges einer 31jährigen Chagas-Patientin (vgl. Abb. 7): arterielle Phase

Abb. 9 ◀ Fluoreszenzangiographisches Verlaufsbild des rechten Auges einer 31jährigen Chagas-Patientin (vgl. Abb. 7): venöse Phase

Bei den in unserer Studie untersuchten Patienten handelte es sich aber nur um morphologische Veränderungen, da die Patienten subjektiv und objektiv keine Visuseinschränkungen aufwiesen.

Aufgrund der Tatsache, daß auch die bei dieser Studie gefundenen Fundusdefekte vollkommen verschiedene Aspekte haben, können auch wir sagen, daß es keine pathognomonische Augenhintergrundveränderung gibt, die typisch für eine Infektion mit *Trypanosoma cruzi* ist. Auffällig ist lediglich die bevorzugte Lage der Defekte auf der Ebene des Pigmentepithels und im Zentrum der Netzhaut. Auch scheint es weder einen Zusammenhang zwischen den Ausprägungen anderer klinischer Symptome der Chagas-Krankheit und den intraokularen Manifestationen noch zwischen der Zeit, über die sich die Krankheit entwickeln konnte, und den dabei gefundenen Läsionen am inneren Auge zu geben.

Die Untersuchung von mehr Patienten könnte in Zukunft aufdecken, ob solche Veränderungen des Pigmentepithels in der mit *Trypanosoma cruzi* infizierten Bevölkerung zahlenmäßig tatsächlich von Bedeutung und somit definitiv mit der Chagas-Krankheit in Zusammenhang zu bringen sind.

Literatur

1. Arias AR de (1990) **Epidemiología y vectores de la enfermedad de Chagas en el Paraguay**. Annual Reports del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Asunción, pp 3–21
2. Atías A, Morales M, Muñoz P, Barria M (1985) **El compromiso ocular en la enfermedad de Chagas Congénita**. Rev Chil Pediatr 56:137–141
3. Atías A, Neghme A (1988) **Parasitología clínica**, 2nd edn., Publicaciones Técnicas Mediterráneo Santiago de Chile, pp 238–249
4. Bialasiewicz AA (1995) **Infektionskrankheiten am Auge**, 1. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart, S 216–218
5. Gómez FE (1993) **Patología tropical – parasitología, virología**, 1st edn. Masson, Barcelona, pp 51–75
6. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow N (1992) **Infectious diseases**, 1st edn. W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp 1987–1991
7. Idiaquez J (1992) **Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease**. Clin Auton Res 2:22–24
8. Kanski JJ (1994) **Clinical ophthalmology**, 3rd edn. Butterworth Heinemann, London, pp 384–389
9. Katz M, Despommier DD, Gwadz RW (1989) **Parasitic diseases**, 2nd edn. Springer, New York, pp 170–175
10. Kirchhoff LV (1993) **American trypanosomiasis (Chagas' disease) – a tropical disease now in the United States**. N Engl J Med 329:639–643
11. Leonard J (1991) **Carlos Chagas, pionero de la salud en el interior del Brasil**. Bol Oficina Sanit Panam 110:185–198
12. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (1990) **Principles and practice of infectious diseases**, 3rd edn. J. B. Lippincott, New York, pp 2077–2084
13. Manson-Bahr PEC, Bell DR (1987) **Manson's tropical diseases**, 19th edn. W. B. Saunders Company, London, pp 74–85, 1285–1291, 1470–1482
14. Moncayo A (1993) **Chagas' disease. Tropical disease research-progress 1991–1992**. 11th Programme Report of the WHO, pp 67–75
15. Rabinovich JE, Wisnivesky-Colli C, Solarz ND, Gürtler RE (1990) **Probability of transmission of Chagas' disease by triatoma infestans in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina**. Bull World Health Organ 68:737–774
16. Storino R, Milei J (1994) **Enfermedad de Chagas**, 1st edn. Mosby-Doyma Argentina, Buenos Aires, pp 209–217
17. Strickland GT (1991) **Hunter's tropical medicine**, 7th edn. W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp 628–637
18. Van Voorhis WC (1990) **Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections**. Drugs 40:196–198
19. Zingirian M, Cardillo Piccolino F (1989) **Retinal pigment epithelium**, 1st edn. Kugler & Ghedini, Berkeley, pp 184–188

Copyright of Der Ophthalmologe is the property of Springer Science & Business Media B.V. and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.