

Fieber und vaskulitische Hautläsionen nach Afrikaaufenthalt

Ein nicht alltägliches klinisches Bild

N. Tomasek^a, Th. Hess^b, Ch. Strässler^a, P. E. Ballmer^a, R. Imoberdorf^a

Zusammenfassung

Wir beschreiben den Fall einer Patientin, die sich nach einem Ferienaufenthalt in Südafrika mit Fieber, Lymphknotenschwellung und typischen Hautläsionen auf unserer Notfallstation präsentierte. Wir stellten klinisch die Diagnose eines Fièvre boutonneuse, einer Form der Rickettsiose, welcher die Infektion mit dem Erreger *Rickettsia conori* zugrunde liegt. Rickettsien sind gramnegative Bakterien, welche durch Zecken auf den Menschen übertragen werden. Serologisch konnte eine Rickettsienkrankung durch einen Titeranstieg für IgG-Antikörper bestätigt werden. Bei den Rickettsiosen handelt es sich um febrile Erkrankungen mit Lymphadenopathie und typischen Hautveränderungen, die in unseren Breitengraden fast ausschliesslich bei Personen mit einer Reiseanamnese in endemische Gebiete zu sehen ist. Da Rickettsiosen in seltenen Fällen schwer verlaufen können, ist es wichtig, sie zu erkennen und rechtzeitig zu behandeln.

Einleitung

Rickettsiosen bezeichnen die klinische Manifestation einer Infektion mit einem obligat intrazellulären gramnegativen Bakterium. Rickettsiosen werden eingeteilt in die Gruppe der Fleckfieber, Zeckenbissfieber und Tsutsugamushi-Fieber [1].

Die Erreger werden durch Arthropoden, im Falle der *Rickettsia conori* durch Zecken, auf den Menschen übertragen. *Rickettsia conori* gehört zu der Gruppe der Zeckenbissfieber auslösenden Erreger, denen ein charakteristisches klinisches Bild zugrunde liegt, die Erkrankung wird «Mediterranean spotted fever» oder auch «Fièvre boutonneuse» genannt. Eine Infektion mit Rickettsien manifestiert sich in einer akuten fieberhaften Erkrankung, welche häufig selbstlimitierend ist, in seltenen Fällen jedoch zum Multiorganversagen selten mit Todesfolge führen kann [2–4]. Ein ähnliches klinisches Bild zeigt sich bei der Infektion mit *Rickettsia afri-*

cae, dem Erreger des «Tick bite fever» [5]. Vor allem die Infektion mit *Rickettsia rickettsii*, einem weiteren Erreger der Zeckenbissfiebergruppe, Auslöser des «Rocky mountain spotted fever», kann unbehandelt schwere Folgen mit letalem Ausgang in bis zu 20% zur Folge haben. Endemiegebiete sind Südeuropa, der afrikanische Kontinent sowie Südwest- und Zentralasien [6–8].

Fallbeschreibung

Die 59jährige Patientin, ursprünglich aus Deutschland stammend, hatte in früheren Jahren längere Zeit in Südafrika gelebt. Acht Tage vor Spitaleintritt war sie von einer zweiwöchigen Urlaubsreise aus Südafrika zurückgekehrt. Sie war während mehrerer Tage auf einer Safarireise im Krüger-Nationalpark unterwegs gewesen. Die Selbstzuweisung auf unsere Notfallstation erfolgte wegen seit fünf Tagen andauernden Fiebers, jeden zweiten Tag stiegen die Temperaturen bis 39° Celsius. Das Fieber war begleitet von starken Gliederschmerzen, Übelkeit und Inappetenz. Der Patientin war eine «Stichverletzung» im Bereich des rechten Oberbauches aufgefallen, begleitet von stechenden Schmerzen, die in die rechte Achselhöhle ausstrahlten. Dort tastete sie einen vergrösserten Lymphknoten. Die Patientin dachte an eine Malariainfektion, obwohl sie anlässlich der Reise eine adäquate Malariaphylaxe durchgeführt hatte. Bei Eintritt war sie in gutem Allgemeinzustand, afebril und kreislaufstabil. Klinisch fanden sich multiple kleinste papulöse Hautläsionen von wenigen Millimetern Durchmesser an allen Gliedmassen (Abb. 1). Im Bereich des rechten Oberbauches imponierte eine grössere Läsion von etwa 0,5 cm Durchmesser, zentral nekrotisierend (Abb. 2). Rechts axillär sowie supraklavikulär beidseits waren dolente, vergrösserte, verschiebliche Lymphknotenkonglomerate tastbar. Der übrige Status war unauffällig. Am ersten Hospitalisationsstag erneuter Fieberschub bis 38,2 °C, in den Blutkulturen kein Wachstum von Mikro-

^a Medizinische Klinik;

^b Frauenklinik;

Kantonsspital Winterthur

Korrespondenz:

Dr. Nicole Tomasek

Medizinische Klinik

Kantonsspital

CH-8401 Winterthur

organismen nachweisbar, eine Malaria wurde ausgeschlossen. Blutresultate: Leukozyten $2,8 \times 10^9/L$ ($3,0-9,6 \times 10^9/L$), C-reaktives Protein 39 mg/L (<3 mg/L), Blutsenkungsreaktion 18 mm/h ($3-5$ mm/h). Die übrigen Laborwerte waren im Normbereich. Wegen des klinischen Verdachts auf eine Rickettsiose wurde initial eine Serologie auf Rickettsien durchgeführt. Der Immunfluoreszenztest konnte keine erhöhten Titer für IgM oder IgG nachweisen. Durch einen 4fachen Titeranstieg im Verlauf wurde die Diagnose einer Rickettsiose schliesslich bestätigt. Anlässlich eines gynäkologischen Konsiliums konnte ein pathologischer Prozess der Mammae, der die Lymphadenopathie erklärt hätte, ausgeschlossen werden.

Abbildung 1.

Vaskulitische Hautläsion. Multiple, kleinste, papulöse Hautläsionen von wenigen Millimetern Durchmesser an allen Gliedmassen.



Abbildung 2.

Primärläsion. Rechter Oberbauch: Läsion von 0,5 cm Durchmesser mit zentraler Nekrose.



Diskussion

Aufgrund der klinischen Trias von Fieber, Lymphadenopathie sowie der typischen Hautveränderungen mit Primärläsion und vaskulitischen Hautveränderungen stellten wir die Diagnose einer Rickettsiose.

Häufig zeigt sich als Erstmanifestation einer Rickettsiose an der Stelle des Zeckenbisses nach einer Inkubationszeit von etwa einer Woche eine papulöse, erythematöse Läsion mit zentraler Nekrose (Abb. 2), auch Primärläsion, Echart oder Tache noire genannt [7, 9, 10]. In der Folge kommt es nach wenigen Tagen zu hohem Fieber, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen und Diarrhö. Es wurden meningitische Symptome beschrieben mit erhöhter Zellzahl im Liquor ohne Nachweis von Mikroorganismen [2]. Klinisch zeigen sich am häufigsten eine Lymphadenopathie [9], kleine vaskulitische Hautläsionen sowie die Primärläsion. Hepato- und Splenomegalie können vorhanden sein. Weiter kann es zu einer Endokarditis kommen [11, 14]. Unspezifische Laborveränderungen wie eine leichte Lymphozytose, Thrombopenie, normozytäre Anämie sowie Erhöhung der Transaminasen können vorhanden sein [2, 9, 12]. Im vorliegenden Fall wurde eine leichte Leukopenie festgestellt, welche in bis zu 75% der Fälle von Rickettsiose-Erkrankungen auftritt [5, 15], mit einem typischerweise nur wenig erhöhten CRP-Wert, in unserem Falle 39 mg/L. Diese Laborbefunde stehen in Diskrepanz zum Befund eines bakteriellen Infektes und sind typisch beim Vorliegen einer Rickettsiose.

Die Rickettsien siedeln sich in den Endothelzellen der kleinen Gefässe an [13, 15]. Dies führt zu einer generalisierten Vaskulitis, die alle Organe betreffen kann. Histopathologisch fin-

Tabelle 1. Differentialdiagnose Fieber/ Lymphadenopathie/Exanthem.

Mononukleose
Masern
Röteln
Malaria
Hepatitis A
Meningokokkensepsis
Disseminierte Gonokokkeninfektion
Arbovirus
Kongo-Virus-Erkrankung
Hämorrhagisches Fieber
Marburg-Virus-Erkrankung
Typhoides Fieber
Leptospirose

den sich gemischtzellige entzündliche Infiltrate, aus denen durch lysierte Endothelzellen schubweise neue Erreger in die Blutbahn gelangen können. Differentialdiagnostisch müssen die in der Tabelle aufgeführten Erkrankungen abgegrenzt werden.

Während der frühen Fieberphase sind die Rickettsien im Blut anwesend und können im Tierversuch (Mäuse, Meerschweinchen) nachgewiesen werden [2], diese Methode wird jedoch nicht routinemässig angewandt. Weiter können die Erreger immunhistologisch in einer Biopsie von befallenen Gewebe nachgewiesen werden [6, 14]. In vitro sind Rickettsien schwer zu kultivieren [7]. Methode der Wahl ist der Antikörpernachweis im Serum [7, 10]. Die geläufigen Bestimmungsmethoden sind die Immunfluoreszenz, der Weil-Felix-Agglutinationstest oder ein ELISA [14–17]. Durch einen vierfachen IgG-Titeranstieg auf 1:160 (<1:40) im Verlauf konnte bei unserer Patientin die Rickettsiose mittels indirekten Immunfluoreszenztests bestätigt werden, wobei der Test zwar zwischen Zeckenbiss- und Fleckfiebergruppe unterscheiden kann, innerhalb der Gruppen jedoch Kreuzreaktivitäten zwischen den einzelnen Spezies bestehen [7], so dass nicht zwischen *Rickettsia-conori*- und *Rickettsia-rickettsii*-Spezies unterschieden werden kann. Aufgrund des klinischen Verlaufes gingen wir von einem «Fièvre boutonneuse», der Infektion mit *Rickettsia conori*, aus.

Die Erkrankung ist ohne Behandlung in den meisten Fällen selbstlimitierend [7, 13]. Bei selten vorkommendem schwerem Befall kann sie jedoch zum Multiorganversagen und Tode führen [2–4], insbesondere bei Infektion durch *Rickettsia rickettsii*, den Erreger des «Rocky Mountain spotted fever».

Tetrazykline sind Therapie der ersten Wahl [5, 18–20]. Als Alternative sind Chloramphenicol, Rifampicin und Chinolone wirksam. Unsere Patientin wurde mit Doxycyclin (Vibramycin®) 200 mg p.o. am Tag 1, danach mit 100 mg tgl. p.o. behandelt. In der Literatur wird eine Dosis von 200 mg täglich für die Dauer von minde-

stens 1 Woche oder bis 2 Tage nach Entfieberung empfohlen [15, 18, 19]. Die Fieberzustände verschwanden rasch, während die vasculitischen Läsionen initial noch progredient waren, so dass die antibiotische Therapie für insgesamt zwei Wochen durchgeführt wurde. Der weitere Verlauf war komplikationslos.

Das Fièvre boutonneuse ist eine wichtige Differentialdiagnose bei Patienten mit fiebrigen Erkrankungen und entsprechender Reiseanamnese [14]. Marschang und Mitarbeiter [9] berichteten über 22 Fälle von Rickettsiosen in Deutschland über einen Zeitraum von fünf Jahren. Achtzehn Patienten hatten eine Infektion mit *Rickettsia conori*, von diesen kehrten fünfzehn aus Afrika bzw. Südafrika zurück. Der Verlauf einer Erkrankung durch *Rickettsia conori* ist im allgemeinen komplikationslos. Da es jedoch beim Fièvre boutonneuse auch zu einem schweren klinischen Verlauf kommen kann, sollte die Erkrankung erkannt und rechtzeitig behandelt werden. Bei entsprechender Reiseanamnese stützt sich die Diagnose auf klinische Befunde wie Fieber, Lymphadenopathie sowie die typischen Hautläsionen.

Bei Behandlung mit Tetrazyklingen muss auf die photosensibilisierende Wirkung des Medikamentes hingewiesen werden. Alternative Behandlungsmöglichkeiten sind Chloramphenicol, Rifampicin und Chinolone. Im Falle einer vorliegenden Schwangerschaft sind Tetrazykline aufgrund der maternalen Hepatotoxizität sowie der fetalen Beeinträchtigung der Zahnentwicklung kontraindiziert. Therapie der Wahl in der Schwangerschaft ist Chloramphenicol 50–75 mg/kg Körpergewicht/Tag in vier Tagesdosen [18].

Abschliessend folgen einige praktische Empfehlungen zum Schutz vor einer Rickettsioseerkrankung.

Diese sind im wesentlichen das Vermeiden von blossen Körperstellen durch entsprechende Kleidung sowie das rasche Entfernen der Zecke bei einem allfälligen Biss, weil dadurch die Infektiosität gesenkt werden kann.

Literatur

- 1 Hackstadt T. The Biology of Rickettsiae. Review. *Infectious Agents and Disease* 1996;5:127-43.
- 2 Gear J, Miller G, Martins H. Tick bite fever in South Africa – the occurrence of severe cases in Witwatersrand. *S Afr Med J* 1983;63:807-10.
- 3 Devriendt J, Staroukine M, Amson R, Crockaert F, Dratwa M, Karmali R, et al. Malignant Mediterranean spotted fever. *Arch Intern Med* 1985;145:1319-21.
- 4 Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P. Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35:845-50.
- 5 Kelly PJ, Mason PR, Raoult D. Spotted fever group rickettsiae in southern Africa – a review and current concepts. *Central Afr J Medecine* 1998, 44:111-8.
- 6 Walker DH, Fishbein DB. Epidemiology of Rickettsial diseases. *Eur J Epidemiol* 1991;7:237-45.
- 7 Raoult D, Roux V. Rickettsioses as Paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:694-719.
- 8 Parola P, Raoult D. Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:80-3.
- 9 Marschang A, Nothdurft HD, Kumlén S, von Sonnenburg F. Imported Rickettsioses in German travelers. *Infection* 1995;23:94-7.
- 10 Scaffidi L, Ferrigno V. Rilievi e considerazioni sulla «tache noire» della «febbre bottonosa». *Min Med* 1981;72:2079-84.
- 11 Bosch T, Hacker H, Höfling B, Löscher T. Fever, pericardial and pleural effusion in a 27-year-old patient after a stay in Thailand. *Internist* 1990;31:291-4.
- 12 McDonald JC, MacLean JD, McDade JE. Imported Rickettsial disease: clinical and epidemiological features. *Am J Med* 1988;85:799-805.
- 13 Brezina R, Kazar J. Rickettsial diseases. In: Goldsmith R, Heynemann D (eds.). *Tropical medicine and parasitology*. Norwalk: Appleton & Lange: 1989:64-84.
- 14 Kostman JR. Laboratory diagnosis of Rickettsial diseases. *Clinics in Dermatology* 1996;14:301-6.
- 15 Laubenberger CM, Berger B, Hegenscheid B, Mmravak S, Friedrich-Jänicke B, Bienzle U. Fièvre boutonneuse (Zeckenbissfieber) bei Südafrikareisenden. *ZFA* 1994;70:843-7.
- 16 Kass EMJ, Szaniawski WK, Levy H, Leach J, Srinivasan K, Rives C. Rickettsial pox in a New York City Hospital, 1980 to 1989. *N Engl J Med* 1994;331:1612-7.
- 17 Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, Jensenius M, Prieo T, de Pina JJ, et al. Rickettsia Africae, a Tick-Borne Pathogen in Travelers to Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2001; 344:1504-10.
- 18 Raoult D, Brouqui PH, Roux V. A new spotted-fever-group Rickettsiosis. *The Lancet* 1996;348:412.
- 19 Stallings SP. Rocky Mountain Spotted Fever and Pregnancy: a Case Report and Review of the Literature. *Obstetr and Gyn Surv* 2001; 56:37-42.
- 20 Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2001.