

Fieber, Myalgie und Exanthem nach Tropenrückkehr

Simone Farese, Ronald A. Schoenenberger, Thomas C. Stoekli

Fall 1

Ein 44-jähriger Mann stellte sich mit seit drei Tagen bestehendem Fieber bis 39 °C, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und generalisierten Myalgien in der Notfallstation vor. Diarrhoe, Meläna, Hämatochezie, Erbrechen sowie Dyspnoe oder Husten wurden verneint. Er war am Vortag aus Indien (nahe Neu Delhi) zurückgekehrt und geschäftlich in den letzten zwei Monaten auch in Japan und Korea unterwegs gewesen. Eine Malariaprophylaxe hatte er nicht eingenommen. Es bestand ein positiver Impfstatus für Hepatitis A und B. Wir fanden einen Patienten in leicht reduziertem allgemeinem Zustand, der Blutdruck betrug 115/65 mm Hg, der Puls 64/min und die Temperatur 37,4 °C. Bis auf ein feines, stammbetontes, makulöses Exanthem war die körperliche Untersuchung völlig normal. Der Röntgenthorax war unauffällig. Die Laboruntersuchungen ergaben eine Leukopenie von 3300/µl mit 35% Linksverschiebung (zwei Tage später 2200/µl), initial normale Thrombozytenwerte (zwei Tage später 82000/µl), CK 884 U/l (Norm 38–200 U/l), CRP 6 mg/l (Norm <5 mg/l) sowie normale Nieren-, Leber-, Gallen- und Pankreas-Werte. Bei den geschilderten Symptomen und positiver Reiseanamnese haben wir differentialdiagnostisch in erster Linie an Malaria, Dengue-Fieber, Leptospirose, Typhus, Enterovirose sowie an Influenza, Masern oder Rubeola gedacht. Zwei Untersuchungen auf Malaria (dicker Tropfen) waren im eigenen Labor sowie im Tropeninstitut Basel negativ, die Blutkulturen zeigten kein Wachstum. Ein Dengue-Schnelltest war initial negativ, nach Verlängerung der Inkubationszeit über die vom Hersteller des Testkits empfohlene Dauer hinaus jedoch schwach positiv für IgM. Nach zwei Tagen Hospitalisation konnte der Patient ohne Fieber, aber noch mit Myalgien, Müdigkeit, und einer schmerzhaften Überempfindlichkeit der Haut das Spital verlassen.

Die Nachkontrolle drei Wochen später zeigte jetzt einen deutlich positiven Schnelltest für Dengue-IgM sowie einen positiven Immunoblot für IgM und Immunfluoreszenznachweis für IgG (Institut für klinische Mikrobiologie und Immunologie, St. Gallen). Der Patient berichtete zu diesem Zeitpunkt über anhaltende Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

Fall 2

Eine 24-jährige Patientin wurde aus Neu Delhi in unser Spital repatriert. Sie war wegen Abdominalschmerz, Erbrechen und Fieber, mit initialem Verdacht auf Appendizitis in Kalkutta hospitalisiert und anschliessend zur weiteren Diagnostik nach Neu Delhi verlegt worden. Im Verlauf waren Kopfschmerzen und generalisierte Myalgien aufgetreten. Klinisch wurde bei Eintritt in Neu Delhi ein reduzierter Allgemeinzustand, ein Blutdruck von 110/70 mm Hg, ein Puls von 84/min und eine Temperatur von 37,0 °C beschrieben; der Status war zu diesem Zeitpunkt unauffällig. Sonographisch zeigte sich eine leichte Hepatosplenomegalie bei gleichzeitig leicht verdickter Gallenblasenwand. Die Laboruntersuchungen ergaben eine leichte Thrombopenie (115000/µl), erhöhte Transaminasen (ASAT 535 U/l, Norm 11–41 U/l, ALAT 630 U/l, Norm 11–41 U/l), ein normales Bilirubin, eine erhöhte alkalische Phosphatase (78 U/l, Norm 31–108 U/l) und γ -GT (70 U/l, Norm 1–64 U/l). Die Nieren- und Elektrolytwerte waren im Normbereich.

Stuhluntersuchungen auf Bakterien und Parasiten waren negativ. Ein Schnelltest ergab jedoch einen positiven Nachweis für IgM gegen Dengue, vereinbar mit einer kürzlich erfolgten Infektion. Die Patientin wurde 16 Tage nach Krankheitsbeginn und 28 Tage nach Einreise in Indien in die Schweiz zurückverlegt. Bei Rückkehr bestanden noch ein leicht reduzierter Allgemeinzustand, erhöhte Leberwerte sowie eine positive Serologie für IgM und IgG gegen Dengue. Ein Tag später wurde die Patientin entlassen.

Diskussion

Ursache des Dengue-Fiebers ist eine Infektion mit dem Denguevirus, das zur Familie der Flaviviren gehört. Es sind 4 verschiedene Serotypen, DEN 1–4, bekannt. Übertragen auf den Menschen wird das Dengue-Fieber durch Stechmücken der Spezies *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus*. Die Inkubationszeit beträgt 3 bis 14 Tage.

Dengue ist endemisch in den meisten tropischen Regionen der Welt, vor allem in Südost-Asien, Zentral- und Südamerika, in der Karibik und in Zentralafrika. Ein Virus als Ursache des «Dengue-Syndromes» wurde erstmals 1940 erkannt, Beschreibungen von Dengue-ähnlichen Krankheiten finden sich jedoch bereits 200 Jahre

früher [1]. Geschätzt werden global jährlich 50 bis 100 Millionen neu infizierte Personen [2]. Im Laufe des letzten Jahrhunderts sind auch viele Epidemien beschrieben worden: Eine der grössten Epidemien dürfte – mit einer Million Erkrankten und 1000 Todesfällen – in Griechenland 1927/8 stattgefunden haben. Im Jahr 2001 sind die Epidemien in Brasilien, Peru, Kolumbien, Ecuador, El Salvador und Honduras zu nennen [3]. Allein im ersten Quartal des Jahres 2002 meldeten die brasilianischen Behörden 318 000 Fälle von Dengue-Fieber.

Eine stete Zunahme der Infektion wird seit den 1980er Jahren beschrieben, dies vor allem in Lateinamerika und in Südost-Asien. Die Gründe für die weltweite Zunahme und die geographische Expansion des Denguevirus in den letzten Dekaden liegen in der unkontrollierten Urbanisation in vielen Ländern der Dritten Welt mit inadäquater Wasserversorgung und Abfallentsorgung und somit idealen Brutbedingungen für die Vektoren. Vielerorts sind auch die Budgets für Kontrollprogramme gekürzt worden [2]. Die Zunahme des internationalen Tourismus mit Verschiebung des Virus oder Vektors in andere Regionen beinhaltet zusätzliche Risiken für die Ausbreitung von Dengue.

Klinisch präsentiert sich die Infektion typischerweise mit Fieber, Kopfschmerzen, generalisierten Myalgien («break-bone fever»), einem zunächst erythematösen, später makulo-papulösen oder scarlatiformen Exanthem, Gelenkschmerzen, Lymphadenopathien sowie Diarrhoe und Nausea [4]. Hämorrhagische Manifestationen wie Petechien, Ekchymosen, Epistaxis und Hämatemesis können vorkommen. Eine Leukopenie und geringgradige Thrombopenie ist häufig, ebenso leicht erhöhte Transaminasen. Die Rekonvaleszenzphase kann mit Müdigkeit, Schwäche und Depression einhergehen. Diese Symptome können, wie im ersten Fall, mehrere Wochen andauern.

Das hämorrhagische Dengue-Fieber (DHF) ist gekennzeichnet durch erhöhte vaskuläre Permeabilität («capillary leak syndrome») mit hämorrhagischen Manifestationen, Pleuraergüssen, Aszites sowie einer Hepatomegalie. Typische Laborveränderungen sind eine schwere Thrombopenie, Zeichen einer aktivierten Gerinnung und ein Anstieg des Hämatokrits. Der Verlauf ist meist dramatisch und erfordert intensivmedizinische Betreuung zum Flüssigkeits- und Elektrolyt-Management und Transfusionen von Blutpro-

dukten. Bei ungünstigem Verlauf oder verzögerter Therapie kann es zu einem Dengue-Schock-Syndrom (DSS) mit einer Mortalität von 12 bis 44% kommen [5].

Die Diagnose des Dengue-Fiebers wird nach anamnestischem und klinischem Verdacht aufgrund positiver Serologie (Nachweis von IgM und/oder IgG) gestellt. Häufig sind zu einem früheren Zeitpunkt der Infektion noch keine Antikörper nachweisbar [5], wie der erste Fall illustriert. In diesem Fall sollte zur Sicherung der Diagnose die Antikörperbestimmung in der Rekonvaleszenz wiederholt werden. Häufig verwendete serologische Nachweismethoden sind immunchromatographische Antikörpertests («Schnelltest»), ELISA, auf Immunfluoreszenz basierende Nachweisverfahren sowie ein Hämagglutinationshemmtest. Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren sind beschrieben, ebenfalls nach Gelbfieberimpfung. Der Nachweis der Dengue-Infektion mittels PCR oder Viruskultur ist ebenfalls möglich, jedoch aufwendiger und Speziallabors vorbehalten.

Eine spezifische Therapie des Dengue-Fiebers existiert nicht, supportive Massnahmen wie Hydratation, Substitution von Thrombozyten und Erythrozyten sind je nach klinischem Verlauf angezeigt. Die Myalgien können mit Paracetamol behandelt werden. Vorsicht ist hingegen geboten mit Azetylsalicylsäure und nichtsteroidalen Antirheumatika wegen möglicher Blutungskomplikationen.

Präventiv stehen in erster Linie Insektenschutzmassnahmen (Kleidung, Insektenschutzmittel) im Vordergrund, zudem Vermeiden von stehendem Wasser im Wohnbereich. Zur Zeit ist eine Schutzimpfung in klinischer Erprobung. Da bei vorbestehenden Antikörpern und Reinfektion mit einem anderen Serotyp das Risiko für einen ungünstigen Verlauf mit DHF oder DSS erhöht ist, müsste eine effektive Impfung einen möglichst hundertprozentigen Schutz gegen alle vier Serotypen bieten.

Dengue ist eine wichtige Differentialdiagnose bei Fieber nach Tropenrückkehr [4, 6]. Dies verdeutlicht auch eine retrospektive Studie aus der Schweiz, die eine Prävalenz von Antikörpern gegen Dengue bei 8% von symptomatischen Tropenrückkehrern zeigte [7]. Wegen der Zunahme der weltweiten Prävalenz und des internationalen Tourismus dürfte diese Krankheit auch hierzulande in Zukunft häufiger diagnostiziert werden.

Literatur

- 1 Rush, AB. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. Medical enquiries and observations. Prichard and Hall, Philadelphia, 1789:104–17.
- 2 Gubler DJ. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998;11:480–96.
- 3 Halstead SB. Dengue. Curr Opin Infect Dis 2002;15:471–6.
- 4 Jelinek T. Dengue fever in international travelers. Clin Infect Dis 2000;31:144–7.

5 Rigau-Perez J, Clark G, Gubler DJ, Reiter P, Sanders E, Vornadam A. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Lancet 1998;352:971–7.

6 Centers for Disease Control and Prevention. Imported dengue – United States, 1999 and 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:281–3.

7 Setthah SG, Vernazza PL, Morant R, Schultze D. Imported dengue fever in Switzerland: Serological evidence for a hitherto unexpectedly high prevalence. Schweiz Med Wochenschr 1995;125:1673–8.

Korrespondenz:

Dr. Thomas Stoeckli

Medizinische Klinik

Bürgerspital

CH-4500 Solothurn

tstoeckli_so@spital.ktso.ch