

Akut verwirrt

Alexander Offinger^a, Zeno Stanga^a, Markus Reichmuth^b, Christoph Fux^c

^aKlinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern

^bKlinische Mikrobiologie, Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern

^cKlinik und Poliklinik für Infektiologie, Inselspital Bern

Acutely confused

Summary

A 33-year-old woman, an occasional substance abuser, presented with signs of acute encephalitis. Laboratory tests documented acute HIV infection. Undelayed diagnosis at an early stage of the disease is of major epidemiological importance since such patients are highly contagious due to very high viral loads. The leading symptoms, laboratory tests and initial management of acute HIV infection are discussed with reference to the indications for early antiretroviral therapy and resistance testing.

Zusammenfassung

Wir berichten über eine 33jährige, intermittierend drogenkonsumierende Frau mit Zeichen einer akuten Enzephalitis. Laboruntersuchungen belegen eine akute HIV-Infektion. Die unverzügerte Diagnose eines HIV-Primoinfektes ist von grösster epidemiologischer Bedeutung, da Patienten in dieser Phase aufgrund der hohen Viruslast äusserst ansteckend sind. Wegweisende Symptome, Labordiagnostik und initiales Management der akuten HIV-Erkrankung (insbesondere Indikationen für eine antiretrovirale Frühtherapie und Resistenztestung) werden diskutiert.

Fallbeschreibung


Bei einer 33jährigen Frau mit intermittierend intravenösem Drogenkonsum traten innert weniger Stunden Gartenarbeit eine progrediente zeitliche, örtliche und situative Verwirrtheit sowie Wortfindungsstörungen mit Konfabulationen auf. Eine Woche früher hatte sie über Fieber und Gliederschmerzen geklagt; seit drei Tagen war sie wegen als dentogen interpretierter Kopfschmerzen mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt worden. Die persönliche Anamnese war bis auf eine chronisch aktive Hepatitis C unauffällig.

Im Spital präsentierte sich die Patientin febril (38,1 °C), mit älteren kubitalen Injektionsmarken sowie einer zervikalen und nuchalen Lymphadenopathie. Zusätzlich zu den erwähnten neurologischen Befunden bestanden ein lageunabhängiger Schwankschwindel, jedoch keine fokalneurologischen Ausfälle und kein Meningismus. Verwirrtheit und Agitation verstärkten sich innert Stunden in einem Ausmass, dass die Patien-

tin intubiert werden musste. Der übrige Status war mit Ausnahme einer Sinustachykardie unauffällig. Laboruntersuchungen ergaben ein bis auf 3% atypische Lymphozyten normales Blutbild, ein CRP von 15 mg/L sowie geringgradig erhöhte Transaminasen. Das Drogenscreening im Urin war negativ, das Computertomogramm des Schädels unauffällig; die Liquoruntersuchung ergab eine Pleozytose von 200 Zellen/ml (94% mononukleär) bei normaler Glukose sowie erhöhtem Protein (1,56 G/L) und Laktat (3,4 mmol/L). Die HIV-Antikörpertestung (Abbott Axsym HIV Ag/Ab Combo), welche die Patientin seit mehr als fünf Jahren wiederholt abgelehnt hatte, fiel positiv aus.

Anamnese, Klinik und Liquorbefunde waren kompatibel mit einer viralen Meningoenzephalitis (u.a. HI-, Herpes-, Entero-, Adeno- oder Frühsommer-Meningoenzephalitis-Viren). Differentialdiagnostisch schienen eine durch perorale Antibiotika inadäquat therapierte bakterielle Meningoenzephalitis und bei unbekanntem Immunstatus eine zerebrale Kryptokokken- oder Listerieninfektion möglich. Nach Abnahme von Blut- und Liquorproben wurde eine empirische Therapie mit Acyclovir (10 mg/kg Körpergewicht 3mal täglich), Ceftriaxon (einmalig 2mal 2 g/d, dann 2 g/d), Amoxicillin (6mal 2 g/d) und Amphotericin B (1 mg/kg Körpergewicht) eingeleitet. Die weiteren Untersuchungen zeigten eine HI-Virämie von 2,95 Millionen Kopien/ml, einen unklaren HIV-1-Westernblot sowie eine normale CD4-Zellenzahl von 1034/μl (Norm 410–1590/μl). Die Suche nach anderweitigen infektiologischen Ursachen verlief negativ, so dass alle Therapien sistiert wurden. Aufgrund der raschen Regredienz sämtlicher neurologischer Symptome innert sechs Tagen sowie der limitierten Patientencompliance schien eine Behandlung der akuten HIV-Erkrankung verzichtbar.

Diskussion

Die HI-Virämie im Millionenbereich bei erhaltener CD4-Zellenzahl ist typisch für eine HIV-Primoinfektion (Abb. 1 ). Obwohl 40–90% aller Infizierten Symptome einer akuten HIV-Infektion aufweisen [1] und diese sehr häufig einen Arzt aufsuchen, wird die Diagnose in zumindest 75% verpasst [2]. Dieses Versagen ist epidemiologisch relevant, da Betroffene wegen der hohen Viruslast äusserst ansteckend sind [3]. Die aktuell

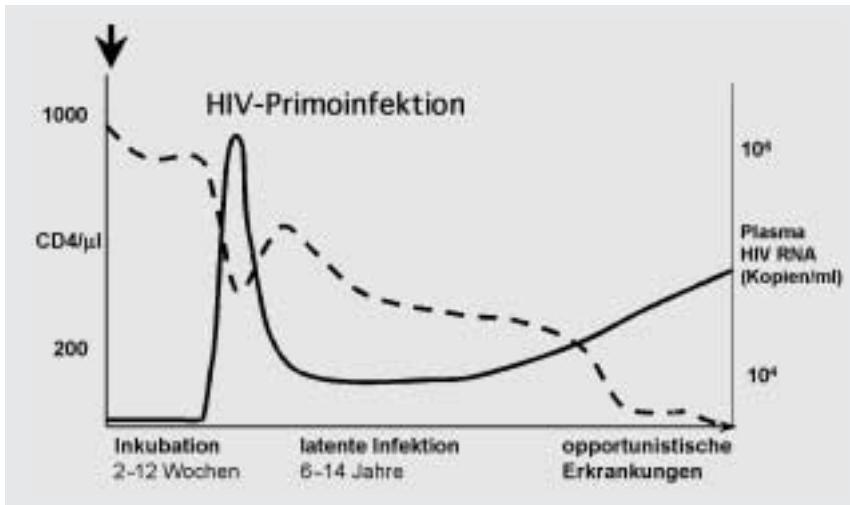


Abbildung 1. Verlauf von Virämie (ausgezogene Linie) und CD4-Zahl (gestrichelte Linie) während einer HIV-Infektion. Der Pfeil markiert den Ansteckungszeitpunkt.

beobachtete Zunahme aller sexuell übertragbaren Krankheiten als Ausdruck einer erneut wachsenden Risikobereitschaft bei Sexualkontakten macht eine frühe Diagnose um so dringlicher. Beschwerden treten meist innerhalb weniger Wochen nach Ansteckung auf, manifestieren sich wie bei unserer Patientin typischerweise abrupt und dauern durchschnittlich ein bis zwei Wochen [2]. Eine kurze Inkubationszeit sowie eine ausgeprägte und lang anhaltende Symptomatik korrelieren mit einer schnelleren Progression zu AIDS [4]. Typische Beschwerden sind in Tabelle 1 [↩](#) aufgelistet. Die unspezifischen

Tabelle 1. Häufigkeit ausgewählter Symptome einer akuten HIV-Infektion [1].

Fieber	>80–90%
Müdigkeit	>70–90%
Exanthem	>40–80%
Kopfschmerzen	32–70%
Lymphadenopathie	40–70%
Pharyngitis	50–70%
Myalgien/Arthralgien	50–70%
Nausea/Erbrechen, Diarrhoe	30–60%
Nachtschweiss	50%
Aseptische Meningitis	24%
Orale Ulzera	10–20%
Genitale Ulzera	5–15%

Symptome gestalten die Abgrenzung zu Beschwerden im Rahmen banaler viraler Erkrankungen oft schwierig. Wegweisend sind der protrahierte (mehr als einwöchige) Verlauf und anamnestische Hinweise auf eine Risikoexposition. Die hier beschriebenen Kopfschmerzen (konstatiert in 32 bis 70% der Fälle) und enzephalitischen Beschwerden (konstatiert in 6%

der Fälle) sind klassische Manifestationen einer HIV-Primoinfektion [1–5]. Weiter dokumentiert sind Meningismus, Photophobie und Neuropathien (wie z.B. Hirnnervenausfälle) [5]. Die spontane Regredienz von Virämie und Symptomen wird mit dem Auftreten HIV-spezifischer zytotoxischer T-Lymphozyten erklärt [4].

Die heute verwendeten HIV-Suchtests der vierten Generation fallen bei symptomatischen Patienten meist (aber nicht immer!) positiv aus, da nicht nur die mit Latenz gebildeten HIV-Antikörper, sondern auch das HIV-p24-Antigen erfasst werden. Zum Ausschluss von Kreuzreaktionen muss jeder positive oder grenzwertige Suchtest in einem Bestätigungslabor mittels Westernblot und/oder Antigentest und/oder HIV-PCR validiert werden [6]. Der Westernblot bestätigt den Suchtest durch Nachweis unterschiedlicher, gegen spezifische HIV-Antigene gerichteter Antikörper im Patientenserum. Wie bei unserer Patientin ist der Westernblot bei symptomatischer Primoinfektion meist noch nicht konklusiv, da die Antikörper noch nicht in genügender Zahl vorhanden sind. In diesem Fall erfolgt die Validierung mittels Quantifizierung der HI-Virämie.

Die antiretrovirale Behandlung einer Primoinfektion ist umstritten. Eine im Jahr 2000 publizierte Studie beschreibt ein kleines Kollektiv, in dem ein Therapiebeginn während der Seroconversion die HIV-bedingte Zerstörung des Immunsystems in einem Ausmass reduzierte, das im Verlauf das Absetzen der antiretroviralen Therapie ermöglichte [7]. Diese positiven Resultate hielten einer längeren Beobachtungszeit und weiteren Studien jedoch nur teilweise stand [8]. Deshalb wird – unter Berücksichtigung der Spontanregredienz der Symptome sowie der unklaren Spätfolgen einer langjährigen Therapie – eine antiretrovirale Behandlung der Primoinfektion gegenwärtig nicht universell empfohlen [9]. Hingegen sollte bereits bei Diagnosestellung eine Resistenzprüfung durchgeführt werden [9]. Meistens wird dabei mittels Sequenzierung relevanter HIV-Genomabschnitte nach Mutationen gesucht, die Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente bewirken. Untersuchungen im Rahmen der Schweizerischen HIV-Kohorte haben gezeigt, dass 9% der übertragenen Viren Resistenzen gegen Zidovudin und 4% gegen Proteasehemmer aufweisen [10]. Resistente Viren können nach Wegfallen des medikamentösen Selektionsdruckes durch zurückmutierte, schneller replizierende Viren aus dem Blut verdrängt werden und sind somit bei späteren Testungen nicht mehr erfassbar. Trotzdem müssen diese archivierten Varianten bei jeder Therapiewahl mitberücksichtigt werden, da sie unter entsprechendem Selektionsdruck aus lymphatischen Geweben reaktiviert werden können.

Schlussfolgerung

Obwohl die Mehrzahl der symptomatischen Patienten einen Arzt aufsuchen, wird die Diagnose einer HIV-Primoinfektion in zumindest 75% verpasst. Die unspezifischen Symptome gestalten die Abgrenzung zu banalen viralen Erkrank-

kungen oft schwierig. Wegweisend sind der protrahierte (mehr als einwöchige) Verlauf und anamnestische Hinweise auf eine Risikoexposition. Die unverzügerte Diagnose eines HIV-Primoinfektes ist von grösster epidemiologischer Bedeutung, da Patienten in dieser Phase aufgrund der hohen Viruslast äusserst ansteckend sind.

Literatur

- 1 Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998;339:33–9.
- 2 Schacker TW, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1998;128:613–20.
- 3 Yerly S, Vora S, Rizzardì P, Chave JP, Vernazza PL, Flepp M, et al. Acute HIV infection. Impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *Aids* 2001;15:2287–92.
- 4 Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1447–53.
- 5 Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection. Review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993;168:1490–501.
- 6 BAG. Fachkommission Labor und Diagnostik. Diagnostische Empfehlung. HIV-Testkonzept 2004. Neue Richtlinien zum Screening. *BAG Bulletin* 2004;10:168–70.
- 7 Rosenberg ES, Altfield M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407:523–6.
- 8 Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfield M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med* 2004;1:e36.
- 9 BAG. Subkommission Klinik der Eidgenössischen Kommission für Aids-Fragen (EKAF). Empfehlungen zur antiretroviralen HIV-Therapie 2001. *BAG Bulletin* 2000;51:994–1000.
- 10 Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999;354:729–33.

Korrespondenz:

Dr. med. Zeno Stanga
Allgemeine Innere Medizin
und Klinische Ernährung
Inselspital
CH-3010 Bern
Tel. 031 632 42 46
zeno.stanga@insel.ch