

Arthritis und Fieber aus Mauritius

Sarah Tschudin^a, Bettina Khanlari^b, Stefan Schaub^c, Gerd Laifer^{a, d}, Ursula Flückiger^a, Stefano Bassetti^a

Universitätsspital Basel

^a Infektiologie und Spitalhygiene, ^b Innere Medizin A, ^c Innere Medizin B, ^d Interdisziplinäre Notfallstation

Summary

Arthritis and fever from Mauritius

We report the case of a 72-year-old woman admitted to our hospital with fever (39.5 °C), severe joint pains, swelling of the fingers and ankles and a mild rash on abdomen and back. She had returned two days previously from a 15-day stay in Mauritius, and her symptoms had begun during the flight home. She reported sustaining several mosquito bites during her holiday. Laboratory tests showed a normal white blood cell count with a left-shift of 73%, slight thrombocytopenia ($145 \times 10^9/L$) and elevated CRP (122 mg/L). One day after admission the patient developed leukopenia ($1.5 \times 10^9/L$) and neutropenia ($0.8 \times 10^9/L$). Four days after admission the fever had resolved while the joint pains persisted. The suspected diagnosis of chikungunya fever was confirmed by alpha-virus PCR and positive IgM against chikungunya virus. In view of the widespread ongoing epidemics at popular tourist destinations in the Indian Ocean, more imported cases of chikungunya fever are to be expected. Severe arthralgia and arthritis can be useful clues in differentiating chikungunya from dengue virus infection.

Fallbeschreibung

Eine 72-jährige Frau wurde uns mit Fieber, starken Gelenkschmerzen sowie mit Schwellungen der Finger- und der oberen Sprunggelenke zugewiesen. Zwei Tage zuvor war sie von einer zweiwöchigen Reise aus Mauritius zurückgekehrt. Die Symptome hatten auf dem Rückflug eingesetzt. Während der Ferien war sie mehrmals von Mücken gestochen worden.


Die körperliche Untersuchung zeigte eine febrile Patientin (39,5 °C) mit einem diskreten Exanthem am Rücken und am Abdomen, einer Konjunktivitis und geschwollenen proximalen, zum Teil auch distalen Interphalangealgelenken rechts (Abb. 1 ) sowie mit geschwollenen oberen Sprunggelenken auf beiden Seiten.



Abbildung 1
Schwellung der Interphalangealgelenke bei Eintritt.

Die Laboruntersuchungen zeigten eine normale Leukozytenzahl ($8,2 \times 10^9/L$) mit einer eindrucksvollen Linksverschiebung (73% stabkernige Granulozyten), eine diskrete Thrombozytopenie von $145 \times 10^9/L$ und ein erhöhtes C-reaktives Protein von 122 mg/L. Die Nieren- und Leberparameter lagen im Normalbereich. Der Urinstatus war unauffällig. Die Blutkulturen und die Urinbakteriologie blieben negativ.

Differentialdiagnostisch wurde initial unter anderem an Dengue-Fieber, Typhus und an eine Rickettsiose gedacht. Mittels negativem Plasmodiennachweis im Blut wurde auch eine Malaria ausgeschlossen (bei ohnehin minimem Malariarisiko auf Mauritius).

Wir leiteten eine empirische Therapie mit Ceftriaxon und Doxycyclin sowie eine symptomatische Behandlung mit Paracetamol und Ibuprofen ein. Einen Tag nach Eintritt entwickelte die Patientin eine Leukopenie ($1,5 \times 10^9/L$) mit Neutropenie ($0,8 \times 10^9/L$), und die Thrombozytenzahl sank weiter auf $101 \times 10^9/L$. Drei Tage später hatten sich die Leukozyten- und die Thrombozytenzahl wieder normalisiert. Bei negativen Rickettsiensensserologien und Blutkulturen ohne Wachstum wurden die Antibiotika gestoppt. Vier Tage nach Eintritt wurde die Patientin afebril, während die gelenkspezifischen Symptome weiter anhielten.

Aufgrund der typischen Leitsymptome Fieber, Arthritiden und Exanthem bei einer Ferienrückkehrerin aus Mauritius wurde bereits bei Eintritt die Verdachtsdiagnose einer Chikungunya-Virus-Infektion gestellt. Diese Diagnose wurde durch den Nachweis des Virus mittels PCR und durch den Nachweis spezifischer IgM-Antikörper gegen das Chikungunya-Virus in den Eintrittsblutproben bestätigt. Die IgG waren noch negativ (Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg).

Diskussion

Das Chikungunya-Fieber

Das Chikungunya-Fieber ist ein virales, endemoepidemisches tropisches Fieber, das durch starke Gelenkschmerzen charakterisiert ist, woher auch seine Bezeichnung rührt: «Chikungunya» heisst auf Kisuaheli «der gekrümmt Gehende».

Das Chikungunya-Virus ist ein Arbovirus aus der Familie der Togaviridae (Genus Alphavirus), das vor allem in Afrika, Südostasien und Indien vor-

kommt und sein Reservoir in Primaten und anderen Affen sowie vermutlich auch in Nagetieren hat. Die Übertragung erfolgt meistens durch Stechmücken der Gattung *Aedes*. Der *Aedes aegypti* spielt eine wichtige Rolle in urbanen Epidemien in Afrika und Asien, während der *Aedes albopictus* (die asiatische Tigermücke) der wichtigste Vektor in den aktuellen Epidemien im Indischen Ozean ist. Der *Aedes albopictus* hat sich in den letzten Jahren von Südostasien und dem Westpazifik aus nahezu weltweit verbreitet und kommt heute auch in Europa (Italien, Frankreich, Belgien, Spanien, Schweiz), Afrika, Nord- und Südamerika, im Mittleren Osten und in der Karibik vor. Der *Aedes albopictus* ist ein kompetenter Vektor, unter anderem auch für Dengue-, Gelb- und den West-Nil-Fieber.

Verlaufsformen

Nach einer Inkubationszeit von zwei bis drei Tagen (ein bis zwölf Tage sind möglich) entwickeln die Betroffenen plötzlich hohes Fieber mit starken Gelenkschmerzen. Die Arthralgien stehen im Vordergrund. Sie sind meistens bilateral und manifestieren sich vorwiegend an kleineren, insbesondere vorgeschädigten Gelenken. Die Gelenke sind geschwollen, auch ohne signifikanten Erguss, und stark berührungsempfindlich. Andere häufige Symptome sind Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Myalgien und Konjunktivitis. Ein Teil der Patienten entwickelt auch ein Exanthem, das als Hautrötung von Gesicht und Nacken beginnt und sich dann als makulopapulöses Exanthem am Stamm, an den Extremitäten und im Gesicht ausbreiten kann. Bei ungefähr einem Viertel der Patienten können Petechien oder Nasenbluten auftreten, aber ausgeprägte hämorrhagische Verläufe sind die Ausnahme. Der Fiebertverlauf ist oft biphasisch (vorübergehende Entfieberung und erneuter Fieberanstieg nach ein bis zwei Tagen). In der Regel entfiebern die Patienten rasch (innerhalb einer Woche), und es bleiben keine Schäden zurück.

Nach überstandener Krankheit kommt es zu einer lebenslangen Immunität. Während der Rekonvaleszenz, die auch mehrere Wochen dauern kann, leiden die Patienten jedoch an ausgeprägter Schwäche und Kraftlosigkeit. Zudem können die Arthralgien über Wochen oder Monate bestehen, und die Krankheit kann in eine chronische Phase übergehen, die mit persistierenden, invalidisierenden Arthralgien einhergeht [1].

Eine retrospektive südafrikanische Studie untersuchte 107 Patienten, deren Chikungunya-Virus-Infektion mindestens drei Jahre zurücklag. 87,9% dieser Patienten waren völlig beschwerdefrei, 5,6% klagten aber immer noch über persistierende Arthralgien, Gelenksteifigkeit und häufige Gelenkgüsse [2]. Bis 2005 wurden, abgesehen von diesen chronischen Arthralgien, keine schweren und auch keine tödliche Ver-

laufsformen des Chikungunya-Fiebers beschrieben. Während der laufenden Epidemie auf La Réunion sind aber einige Fälle von Meningoenzephalitis und einige Todesfälle beobachtet worden.

Diagnostik, Therapie und Prävention


Im Labor lässt sich beim Chikungunya-Fieber eine leichte Leuko- und Thrombopenie feststellen. Die Diagnose wird durch den Nachweis spezifischer IgM-Antikörper im Blut, welche im Durchschnitt am fünften Krankheitstag nachweisbar werden, oder durch den Virusnachweis mittels PCR (bereits ab dem dritten Krankheitstag möglich) bestätigt.

Die Therapie ist lediglich symptomatisch (Paracetamol, nichtsteroidale Antirheumatika). In einer Studie bei Patienten mit chronischen Arthritiden wurde die Wirksamkeit von Chloroquin untersucht. Sieben von zehn Patienten berichteten nach einer 20wöchigen Therapie über eine Linderung ihrer Symptome [3].

Die Wirksamkeit von Chloroquin bei paraviralen Arthropathien resultiert vermutlich aus zwei verschiedenen Mechanismen: Einerseits ist der immunmodulatorische Effekt der Substanz bekannt, der durch die Hemmung der Produktion und Freisetzung von TNF- α und IL-6 zustande kommt. Diese sind ihrerseits verantwortlich für die entzündlichen Komplikationen vieler viraler Erkrankungen. Andererseits ist ein direkter antiviraler Effekt von Chloroquin durch die Hemmung von pH-abhängigen Schritten bei der Virusreplikation für verschiedene Viren wie zum Beispiel für die Mitglieder der Familie der Flaviviren, der Retroviren und der Coronaviren dokumentiert [4]. Eine Wirkung auf das Chikungunya-Virus ist in der Literatur noch nicht beschrieben, aber denkbar.

Auf individueller Ebene ist der Schutz vor Mückenstichen die einzige prophylaktische Option. Ein Impfstoff steht im Moment nicht zur Verfügung.

Aktuelle Situation

Das Chikungunya-Fieber wurde erstmals 1952 in Tansania beschrieben und führte später zu Epidemien in Westafrika, Indien, Südostasien und auf den Philippinen. Aktuell herrscht seit 2005 eine grosse Epidemie im Indischen Ozean. Betroffen sind vor allem die Inseln La Réunion, Mauritius, Mayotte und die Seychellen. Zudem sind Fälle auf den Komoren und Madagaskar bekannt. Das Auftreten der jetzigen Epidemie wird dadurch begünstigt, dass das Virus dort bislang unbekannt war und die Bevölkerung keine Immunität besitzt. Weitere Epidemien bestehen zurzeit in Indien (u.a. in den Staaten Karnataka, Andhra Pradesh und Maharashtra) und in Malaysia (Tab. 1 )

Mittlerweile sind zahlreiche importierte Fälle von Chikungunya-Fieber bei Reisenden, unter

Tabelle 1. Aktuelle Chikungunya-Fieber-Epidemien (Stand am 23. April 2006)
 [Quellen: www.invs.sante.fr; www.promedmail.org; www.who.int].

Land/Region	Einwohnerzahl	Zeitraum	Fälle von Chikungunya-Fieber im angegebenen Zeitraum
La Réunion	777 000	März 2005 bis 16. April 2006	244 000
Mauritius	1 200 000	Januar bis 5. März 2006	6 000
Seychellen	80 000	1. Januar bis 26. Februar 2006	8 818
Mayotte	178 000	Januar bis 16. April 2006	5 834
Indien ¹	524 000 000	Aktuelle Epidemie: 1.1.06–19.10.06	1 360 408
Pérag (Malaysia)	2 000 000	Aktuelle Epidemie	200

¹ 11 Staaten und Territorien, vor allem Karnataka und Maharashtra.

anderem aus Frankreich (307 Fälle), Grossbritannien (93), Belgien (12), Deutschland (17), der Schweiz (3) und Norwegen (1), gemeldet worden. In Frankreich ist bereits auch ein autochthoner Fall aufgetreten. Dabei handelt es sich aber um eine Krankenschwester, die eine Blutentnahme bei einem infizierten Reisenden durchgeführt hat und sich dabei sehr wahrscheinlich durch Kontakt mit Blut angesteckt hat [5].

Zusammenfassend ist mit weiteren importierten Fällen von Chikungunya-Fieber in der Schweiz

zu rechnen. Das Leitsymptom der schweren Arthralgien/Arthritiden bei Chikungunya-Virus-Infektionen kann helfen, diese Krankheit vom Dengue-Fieber zu unterscheiden, das zum Teil in denselben geographischen Regionen vorkommt, durch dieselben Vektoren übertragen wird und sich ähnlich präsentieren kann.

Nachtrag: Im Oktober 2006 wurde am Universitätsspital Basel ein zweiter Chikungunya-Fall bei einer Reiserückkehrerin aus Indien diagnostiziert.

Literatur

- 1 Robert Koch Institut. Chikungunya-Fieber – eine Übersicht. *Epidemiol Bull.* 2006;10:75–6. Available from: www.rki.de.
- 2 Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J.* 1983;63:313–5.
- 3 Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. *S Afr Med J.* 1984;66:217–8.
- 4 Savarino A, Boelaert JR, et al. Effects of Chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:722–7.
- 5 Cordel H, Quatresous I, Paquet C, Couturier E. Imported cases of Chikungunya in metropolitan France, April 2005 – February 2005. *Eurosurveillance.* 2006;11(4):060420. Available from: www.eurosurveillance.org.

Korrespondenz:
 PD Dr. med. Stefano Bassetti
 Medizinische Klinik
 Kantonsspital Olten
 CH-4600 Olten
sbassetti_ol@spital.ktso.ch