

# Fatale West-Nil-Virus-Enzephalitis

## Eine bedrohliche Differentialdiagnose erreicht die Schweiz!

Lauri Roellin<sup>a</sup>, Olivier Engler<sup>b</sup>, Frank Hillgaertner<sup>a</sup>, Benjamin Preiswerk<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departement Innere Medizin und Spezialdisziplinen, Stadtspital Triemli, Zürich

<sup>b</sup> Labor Spiez, Bundesamt für Bevölkerungsschutz BABS, Spiez

<sup>c</sup> Departement Innere Medizin und Spezialdisziplinen, Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene, Stadtspital Triemli, Zürich

### Fallbericht

Wir berichten über den Fall eines 78-jährigen Mannes, der im September 2012 notfallmässig in unser Spital eingewiesen wurde wegen Fiebers bis 39°C, generalisierter Schwäche seit circa einer Woche und rasch progredienter Vigilanzstörung in den letzten 24 Stunden. Nur ein Tag vor der Hospitalisation war der Patient von einem achtwöchigen Aufenthalt in seinem Heimatland Kosovo zurückgekehrt. Dort hatte er die meiste Zeit in einer ländlichen Gegend in der Nähe der Stadt Gjakova an der albanischen Grenze verbracht. Er konnte sich retrospektiv weder an einen direkten Kontakt mit Tieren noch an einen Insektenstich erinnern. Die persönliche Anamnese des Patienten war bis auf ein B-Zell-Lymphom, das 2009 mittels kombinierter Chemotherapie ohne Splenektomie kurativ behandelt worden war, bland.


Bei Eintritt präsentierte sich uns ein 78-jähriger Patient in leicht reduziertem Allgemeinzustand, kreislaufstabil und febril bis 39°C. Die neurologische Untersuchung ergab eine auffallende Somnolenz ohne mnestiche oder fokale neurologische Defizite, insbesondere auch keine klinischen Hinweise für einen Meningismus. Es zeigte sich kein Hautexanthem. Wir fanden weder thorakal noch abdominal Hinweise für einen Infektfokus. Im Labor auffällig war eine milde Anämie von 10,7 g/dl (Referenzbereich 12,5–17,2 g/dl), eine Leukozytopenie von  $2,9 \times 10^9/l$  (Referenzbereich  $3,6\text{--}10,5 \times 10^9/l$ ) sowie eine leichte Erhöhung des C-reaktiven Proteins von 26,9 mg/l (Referenzbereich <10 mg/l) und der Transaminasen (ASAT 142 IU/l, Referenzbereich <40 IU/l; ALAT 399 IU/l, Referenzbereich <41 IU/l). Blutkulturen blieben ohne Wachstum, eine transthorakale Echokardiographie ergab keine Hinweise für Vegetationen.

Bei persistierendem Fieber >39°C, zunehmender Somnolenz und Verwirrtheit sowie im Verlauf auch neu positivem Meningismus wurde nach Ausschluss von indirekten Hirndruckzeichen mittels Computertomographie eine diagnostische Liquorpunktion vorgenommen. Der Eröffnungsdruck war mit 29 cm H<sub>2</sub>O deutlich erhöht. Die Liquoruntersuchung zeigte eine Pleozytose von 1888 Zellen/ $\mu$ l (90% Neutrophile, 1,5% Lymphozyten und 8,5% Monozyten), ein erhöhtes Protein von 1509 mg/l (Referenzbereich 200–400 mg/l), normale Glukose und eine Erhöhung intrathekaler IgG auf 165 mg/l (Referenzbereich 6,3–33,5 mg/l). Die Gramfärbung fiel negativ aus. Trotz sofortigem Beginn einer empirischen Therapie mit Ceftriaxon 2 g i.v. alle 12 Stunden, Amoxicillin 2 g i.v. alle 4 Stunden und Aciclovir 10 mg/kg alle 8 Stunden verschlechterte sich der neurologische Zustand des Patienten in den folgenden Tagen weiter, so

dass er schutzintubiert werden musste. Ausgedehnte mikrobiologische Analysen (Blutkulturen, Liquorkultur auf Bakterien, Mykobakterien und Pilze, PCR auf *Herpes simplex* I, II und Varizella-Zoster-Virus) blieben negativ. Zytologisch zeigten sich keine atypischen Zellen, ein Vaskulitis-Screening inklusive Bestimmung der Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper war negativ. Ein Schädel-MRI fiel unauffällig aus. Am 18. Tag nach Spitaleintritt erreichte uns aus dem Labor die überraschende Nachricht einer positiven Serologie für das West-Nil-Virus (WNV) mit einem erhöhten IgG-Titer von 3,8 (Referenzbereich 1,3–1,5) und einem erhöhten IgM-Titer von 5,6 (Referenzbereich 0,9–1,1).

Leider persistierte der komatöse Zustand des Patienten, wiederholte EEG-Untersuchungen zeigten eine generalisierte Verlangsamung der basalen Hirnaktivität ohne Hinweise für einen *Status epilepticus*. Nach 24 Tagen intensivmedizinischer Behandlung ohne neurologische Verbesserung wurde in Übereinkunft mit den Angehörigen die Therapie eingestellt und der Patient verstarb.


### Weitere Abklärungen

Eine Autopsie wurde von den Angehörigen leider abgelehnt. Wir führten aber post mortem eine PCR-(polymerase chain reaction-)Untersuchung aus Liquor und Serum auf WNV durch, welche beide positiv ausfielen. Dadurch konnte die Diagnose einer WNV-Enzephalitis bestätigt werden. Sequenz-Analysen von Teilen des Virus-Genoms ergaben eine deutliche Homologie mit einem West-Nil-Virus der Linie 2, welches während einer Epidemie in Griechenland 2010 isoliert worden war (Abb. 1 ). Im Wissen um die hohe Kreuzreaktivität von Antikörpern, die gegen Mitglieder der Familie der Flaviviridae gerichtet sind, wurden sogenannte «BIOCHIP Mosaiken» (Euroimmun) mit Antigenen von TBEV, WNV, JEV, YF und DENV 1–4 verwendet, um die serologischen Resultate zu validieren [1]. Serielle Serumverdünnungen ergaben substantiell höhere IgG- und IgM-Titer für WNV verglichen mit den anderen *Flaviviridae*, so dass, zusammen mit den Resultaten der PCR, die Diagnose einer akuten West-Nil-Virus-Enzephalitis abschliessend bestätigt werden konnte.

### Diskussion

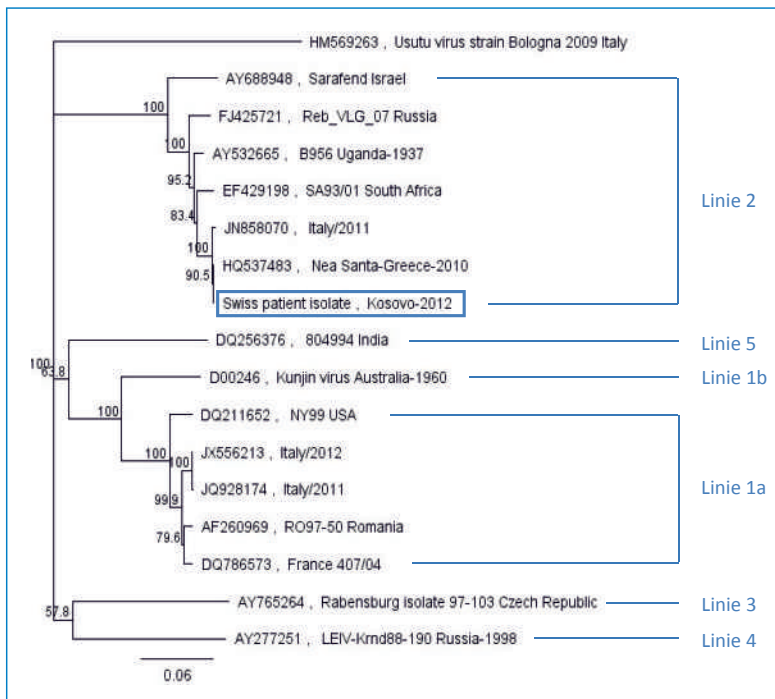
Das West-Nil-Virus (WNV) ist ein durch Gliederfüsser (Arthropoden) übertragenes, einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der *Flaviviridae* (wozu beispielsweise

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

auch das Gelbfieber-Virus gehört), welches durch Mücken auf den Menschen übertragen wird, namentlich durch die Gattung der *Culex pipiens* (Abb. 2 ). Circa 80% aller humanen WNV-Infektionen verlaufen asymptomatisch, während gegen 20% der infizierten Personen an Fieber, Kopfschmerzen und Myalgien leiden. In 25–50% der Fälle kommt es zu einem vorübergehenden, makulopapulösen Exanthem [2]. Hingegen kann sich in circa 1% der WNV-Infektionen eine schwere neuroinvasive Erkrankung mit dem klinischen Bild einer Meningoenzephalitis, einer Polyradikuloneuritis oder einer polioidähnlichen, schlaffen Paralyse entwickeln.

Das West-Nil-Virus wurde erstmals 1937 im sogenannten «Western Nile District» in Uganda beschrieben [3]. WNV tritt seither endemisch in Teilen von Afrika, Asien und des Mittleren Ostens, aber zunehmend auch in Europa und – seit dem «Import» nach New York 1999 – in Nordamerika auf [4]. In Eurasien wurde erstmals in Israel und Frankreich während der 1950er Jahre über die Infektion eines Menschen mit WNV berichtet. Zu einem ersten grösseren Ausbruch in Europa kam es 1996 in Rumänien. In den letzten Jahren ist es in verschiedenen europäischen Ländern wie Griechenland, Rumänien und Italien zu gehäuften WNV-Fällen gekommen. Wir publizieren hiermit den ersten Fall einer in die Schweiz importierten WNV-Infektion bei einem Reiserückkehrer aus dem Kosovo. Gemäss dem Bundesamt für Veterinärwesen (BVET) handelt es sich absolut um den zweiten importierten Fall in die Schweiz (nach einem importierten Fall aus Ägypten 2010).

Der Fall ist aus unserer Sicht aus mindestens drei Gründen bemerkenswert: Erstens ist davon auszugehen, dass die WNV-Infektion im Kosovo erworben wurde, einem wichtigen Reiseziel einer zahlenmässig bedeutenden Bevölkerungsgruppe in der Schweiz («visiting friends and relatives»). Zweitens sind bis heute (noch) keine autochthonen WNV-Infektionen in der Schweiz aufgetreten, trotz Vorhandenseins des potentiellen Vektors (Stechmücken) auch nördlich der Alpen [5]. Drittens zeigt unser Fall exemplarisch, dass eine WNV-Infektion selten, aber gerade bei älteren oder immunsupprimierten Patienten auch mit schwerem neuroinvasivem Verlauf einhergehen kann und deshalb in die differentialdiagnostischen Überlegungen bei einem Patienten mit febriler Meningoenzephalitis auf einer Notfallstation eines Schweizer Spitals gehört. Eine kausale Therapie gegen WNV-Infektionen existiert nicht, ebenso wenig wie eine wirksame Schutzimpfung.



**Abbildung 1**

Phylogenetische Analysen des Patienten-Isolates (Swiss patient isolate Kosovo-2012) zeigen eine nahe Verwandtschaft zu den in Italien und Griechenland isolierten West-Nil-Viren der Linie 2. Der phylogenetische Stammbaum wurde aufgrund von Variabilität im viralen Genomabschnitt NS5 mittels «Neighbor-Joining Methode in Geneious 6.0.5.» erstellt.



**Abbildung 2**

Gemeine Stechmücke (*Culex pipiens*), potentieller WNV-Überträger.

#### Korrespondenz:

Lauri Röllin  
 Departement Innere Medizin  
 See-Spital  
 Asylstrasse 19  
 CH-8810 Horgen  
[lauri.roellin\[at\]see-spital.ch](mailto:lauri.roellin[at]see-spital.ch)

#### Literatur

- Sanchini A, Donoso-Mantke O, Papa A, Sambri V, Teichmann A, Niedrig M. Second International Diagnostic Accuracy Study for the Serological Detection of West Nile Virus Infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2184. Published online 2013 April 25. doi: 0.1371/journal.pntd.0002184. PMID: PMC3636139.
- Bode AV, Sejvar JJ, Pape WJ, Campbell GL, Marfin AA. West Nile virus disease: a descriptive study of 228 patients hospitalized in a 4-county region of Colorado in 2003. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1234–40.
- Smithburn, KC, Hughes TP, Burke AW, et al. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 1940;20:471–2.
- Kilpatrick AM. Globalization, land use and the invasion of West Nile virus. *Science*. 2011;334(6054):323–7.
- Bundesamt für Veterinärwesen. Konzept zur Überwachung und Prävention von West-Nil Fieber. 2013 <http://www.bvet.admin.ch/themen/02794/02829/02913/index.html?lang=de>.