

Myositis mit Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen

Eine folgenschwere Grippe

Stefanie Lea Mosimann^a, Victor Speidel^b, Viktor Wienert^c, Antje Heise^b^a Medizinische Klinik, Spital STS AG, Thun^b Intensivstation, Spital STS AG, Thun^c Orthopädische Klinik, Spital STS AG, Thun

Hintergrund

Wir beschreiben den fulminanten, komplikationsreichen Verlauf einer Influenza-B-Infektion am Ende der Grippesaison 2014/15. Der nicht gegen Grippe geimpfte Patient entwickelte eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz im Rahmen einer viralen Myositis mit Rhabdomyolyse sowie eine protrahiert verlaufende Sepsis mit verschiedenen Superinfektionen einschliesslich einer invasiven Aspergillose, an der er letztendlich verstarb. Der präsentierte Fall unterstreicht die potenzielle Gefährlichkeit einer Influenzainfektion.

Fallbeschreibung

Anamnese

Der 56-jährige Patient stellte sich Anfang April 2015 auf unserer Notfallstation mit Husten, Fieber, Rhinitis und leichtem Schwindel vor. Er wurde mit der Diagnose eines grippalen Infektes und mit einer symptomatischen Therapie wieder nach Hause entlassen.

Am Folgetag wies er sich wiederum selbst zu wegen progredienter Atemnot, Schwitzen, Unwohlsein und Diarrhoe.

Aus der Vorgeschichte des adipösen (BMI 35 kg/m²), bisher leistungsfähigen Patienten ist eine koronare Herzkrankheit mit einem akuten Vorderwandinfarkt 2006,

einer Koronarangiographie und PTCA des Ramus interventricularis anterior sowie eine chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) unklaren Stadiums mit fortgesetztem Nikotinkonsum von 40 Packyears bekannt. Er hat eine BIPAP (*Biphasic Positive Airway Pressure*)-Therapie wegen eines schweren obstruktiven Schlafapnoesyndroms.

Status

Auch bei der zweiten Selbsteinweisung war der Patient in ordentlichem Allgemeinzustand, afebril (36,4 °C), kreislaufstabil und leicht dehydriert. Auskultatorisch fiel ein obstruktives Atemgeräusch mit verlängertem Expirium auf, die restlichen klinischen Untersuchungen waren unauffällig.

Befunde

Die Laborbefunde waren ausser einem diskret erhöhten CRP (5,8 mg/ml, Norm <5 mg/l) normwertig. Die Nierenfunktion war mit einer glomerulären Filtrationsrate von 40 ml/min/1,73 m² mittelschwer eingeschränkt.

Verlauf

Der Patient wurde mit unveränderter Diagnose eines grippalen, viralen Infektes zur Rehydratation und antiviralen Therapie mit Oseltamivir hospitalisiert. In der PCR (*polymerase chain reaction*) des Nasopharyngealabstrichs wurde Influenza B nachgewiesen.

In der folgenden Nacht verschlechterte sich der Zustand dramatisch, und der Patient wurde im hypovolämen Schock mit rasch fortschreitender Rhabdomyolyse (CK 46 000 U/l am zweiten Hospitalisationstag, Maximalwert: 187 000 U/l) auf die Intensivstation verlegt (Abb. 1). Wir haben nach erneuter Kultivierung (Blut, Tracheobronchialsekret) das Oseltamivir mit Piperacillin/Tazobactam ergänzt.

Nach Intubation, Einlage eines PiCCO®-Katheters zum erweiterten hämodynamischen Monitoring und unter forcierter Volumensubstitution sowie hochdosierten Katecholaminen (Noradrenalin, Dobutamin) blieb der Patient in den folgenden 24 Stunden sehr kreislaufinstabil. Als weitere Komplikation der Rhabdomyolyse mit Crush-Symptomatik trat ein anurisches Nierenversagen auf. Ein hämodynamisch relevantes Vorhofflimmern/-flattern erforderte ausser einer medika-

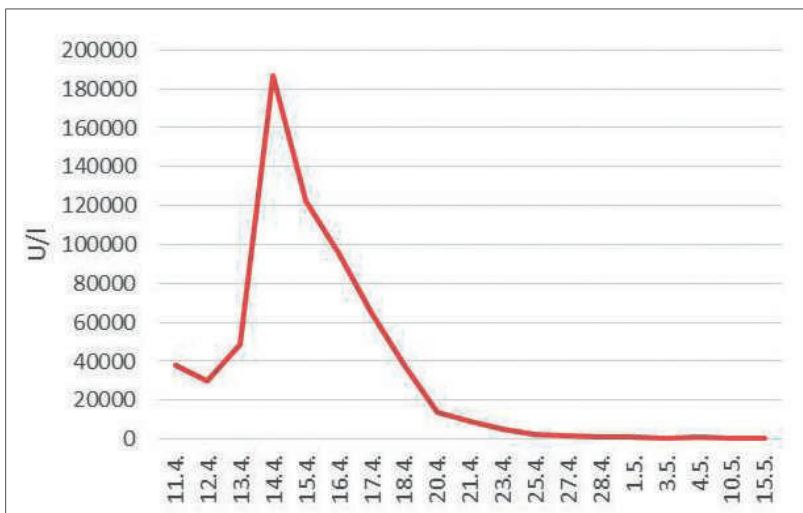


Abbildung 1: CK-Verlauf (Referenz: 20–180 U/l).

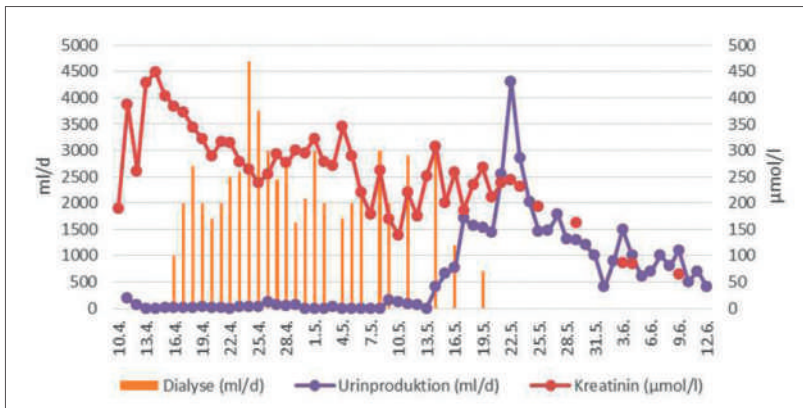


Abbildung 2: Nierenfunktion, Flüssigkeitsentzug per Hämodialyse in ml/d, Urinproduktion in ml/d, Verlauf Kreatininwert (Referenz: 45–84 µmol/l).

mentösen Aufsättigung mit Amiodaron wiederholte Elektrokardioversionen.

Zusammenfassend bestand trotz initial oligosymptomatischer Influenza-B-Infektion ein rasch fortschreitender distributiver Schock als Folge einer viralen Myositis mit Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen. Zunächst wurde täglich veno-venös hämodialysiert. Nach einem Monat setzte die Diurese wieder ein (Abb. 2). 48 Stunden nach Verlegung auf die Intensivstation musste ein schweres Kompartmentsyndrom beider Unterschenkel fasziotomiert werden. Während der gesamten Hospitalisation waren wiederholte operative Débridements notwendig, die zusammen mit den ausgedehnten Muskelnekrosen zum Funktionsverlust beider Unterschenkel führten.



Abbildung 3: Verlaufsrontgen Thorax ap liegend.

Aggraviert durch die anhaltende systemische Minderperfusion und den langdauernden und hochdosierten Katecholaminbedarf sowie die einwöchige Therapie mit Hydrocortison 200 mg/d traten als weitere Komplikationen eine anämisierende obere gastrointestinale Blutung und ein tiefer sakraler Dekubitus auf.

Nach mehreren Wochen Intensivtherapie und Gabe von insgesamt 27 Erythrozytenkonzentraten über diesen Zeitraum stabilisierte sich der Zustand trotz einer schweren *critical-illness*-Polyneuro- und -myopathie. Der Patient klarte auf und wurde zunehmend kooperativer.

Zwei Tage nach Beendigung der Therapie mit Oseltamivir und Piperacillin/Tazobactam fieberte der Patient wieder auf. Radiologisch zeigte sich eine progrediente Bronchitis/Peribronchitis mit infiltrativen, pneumonischen Lungenveränderungen im rechten Ober- und Unterlappen, die erneut antibiotisch empirisch mit Meropenem behandelt wurde (Abb. 3).

Am 39. Hospitalisationstag trat eine Lungenblutung im apikalen und posterobasalen Unterlappensegment auf, die nach bronchoskopischer Applikation von Adrenalin sistierte. Eine Biopsie aus einer weisslichen, knorpelartigen Auflagerung im Mittellappen zeigte uniforme und septierte Pilzhypen, am ehesten einem *Aspergillus* entsprechend. Im Tracheobronchialsekret wurde bereits vor Auftreten der Lungenblutung einmalig *Aspergillus fumigatus* kultiviert.

Trotz des langen und komplikationsreichen Krankheitsverlaufs konnte der Patient am 45. Hospitalisationstag dekanüliert werden. Er blieb allerdings anhaltend desorientiert und delirant. Die invasive Mykose war auch nach insgesamt 30 Tagen Therapie mit Voriconazol nicht beherrscht mit wieder zunehmender respiratorischer Insuffizienz. Im Einvernehmen mit den Angehörigen erfolgte zunächst eine inhaltliche Therapiebegrenzung und im Verlauf die Umstellung auf eine maximale Komforttherapie. Der Patient verstarb nach wenigen Tagen. Eine Autopsie wurde von den Angehörigen abgelehnt.

Diskussion

Zu den charakteristischen Symptomen einer Influenza-Infektion zählen Fieber, respiratorische Symptome sowie Myalgien. Die Myalgien sind typischerweise eine Reaktion auf Zytokine, insbesondere TNF- α , ohne dass eine direkte virale Infektion der Muskulatur vorliegen muss. Bei Infektionen mit *Herpes simplex*-Virus (HSV), Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und auch Influenza wurden ausgeprägte Myositiden beschrieben, die in schweren Fällen zu Rhabdomyolyse führen können [1]. Der genaue Pa-

Korrespondenz:
 Dr. med. Antje Heise
 Leitende Ärztin
 Interdisziplinäre Intensiv-
 station, Spital STS AG Thun
 CH-3600 Thun
 antje.heise[at]spitalstsag.ch

thomechanismus ist unbekannt, vermutet wird eine direkte Schädigung der Myozyten durch das Eindringen der Viren, die Ausschüttung myotoxischer Substanzen sowie immunologische Phänomene. Eine Myositis bei Influenzainfektion ist mit erhöhter Morbidität, insbesondere pulmonalen und renalen Komplikationen, vergesellschaftet. Leichte CK-Erhöhungen lassen sich in bis zu 35% der Influenzafälle nachweisen, Rhabdomyolysen mit CK-Werten über 10 000 U/l erleiden jedoch nur etwa 1% der Patienten [2]. Eine Muskelbeteiligung ist bei Infektionen mit Influenza B deutlich häufiger als mit Influenza A. Die meisten publizierten Fälle betreffen Kinder im Schulalter [3].

Im beschriebenen Fall führte die massive Myositis mit Rhabdomyolyse, aggraviert durch die initiale Volumentherapie, zu einem ausgeprägten Ödem der Unterschenkelmuskulatur mit einem Kompartmentsyndrom sowie zu einer Crush-Symptomatik mit Nierenversagen. Es bestand ein langandauernder therapierefraktärer, kombiniert septischer und hypovolämer Schock mit Multiorganversagen.

Die sich im weiteren Krankheitsverlauf manifestierende und letztendlich letale invasive pulmonale Aspergillose mit Hämoptoe war Ausdruck der anhaltenden Organdysfunktion und der Immunsuppression durch die kritische Erkrankung. Die einwöchige supportive Behandlung des septischen Schocks mit Hydrocortison am Anfang des Aufenthalts auf der Intensivstation hat wahrscheinlich zusätzlich immunsupprimierend gewirkt.

Aspergillusarten kommen ubiquitär vor, und deren Sporen werden häufig eingeatmet. Ein Gewebsbefall mit einer invasiven Aspergillose ist äusserst selten. Diese

tritt in erster Linie bei schwer immunsupprimierten Patienten, vor allem bei anhaltender Neutropenie oder nach Organtransplantationen auf. Allerdings wurden in den letzten Jahren auch zunehmend Patienten auf Intensivstationen als Risikogruppe beschrieben.

Die Lunge ist der häufigste Manifestationsort einer invasiven Aspergillose, die bei vaskulärer Beteiligung pleuritische Schmerzen aufgrund von Lungeninfarkten sowie Hämoptysen verursachen kann. Bei fehlender Infektkontrolle kann es zu einer Beteiligung des Mediastinums sowie einer hämatogenen Dissemination kommen [4].

Risikogruppen sollten gemäss den Empfehlungen des *Bundesamtes für Gesundheit* (BAG) konsequent gegen Grippe geimpft werden. Das Influenza-B-Virus, das nur für etwa ein Viertel der Influenzainfektionen verantwortlich ist, weist eine geringere Mutationsrate auf als das Influenza-A-Virus. Die entsprechenden Antigene sind in der saisonalen Grippeimpfung enthalten. Dennoch muss auch nach Immunisierung bei typischen Symptomen an eine Influenzainfektion gedacht werden, da gegen Influenza-B-Viren gelegentlich ein ungenügender Impfschutz besteht [5, 6].

Verdankungen

Wir danken Frau Dr. med. M. de Roche, Infektiologie Spital Thun, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und dem Institut für Radiologie, Spital Thun, für die Bereitstellung der Röntgenaufnahme.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Abe M, Higuchi T, Okada K, et al. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol.* 2006;66:166.
- 2 Borgatta B, Pérez M, Rello J, Vidaur L, Lorente L, Socías L, et al. Elevation of creatine kinase is associated with worse outcomes in 2009 pH1N1 influenza A infection. *Intensive Care Med.* 2012 Jul;38(7):1152–61.
- 3 Crum-Cianflone N F. Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral Myositis. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, July 2008, p. 473–494. Vol. 21, No. 3, 0893-8512/08/\$08.00 doi:10.1128/CMR.00001-08
- 4 Segal BH. Aspergillosis. *Engl J Med.* 2009;360(18):1870.
- 5 Chaves SS et al. Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010–2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J Infect Dis.* 2013 Oct 15;208(8):1305–14.
- 6 Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999–2012. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 1;59(11):1519–24.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Obwohl der hier vorgestellte Patient letztendlich an einer invasiven pulmonalen Aspergillose verstarb, war der Auslöser für den komplikationsreichen Verlauf eine zunächst typisch verlaufende Influenzainfektion. Diese bleibt eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, auch für Patienten mit nicht offensichtlichen Risikofaktoren, wie es Pflegeheimbewohner oder Patienten hohen Alters sind. Im vorliegenden Fall waren es die Adipositas, der Nikotinkonsum und die koronare Herzkrankheit [5].