

Eine seltene und schwierige Diagnose, die eine rasche Behandlung erfordert

Ein Zahnradphänomen mit Fieber

Angelica Anichini^a, Julie Delaloye^b, Arseny A. Sokolov^c, Vanessa Kraege^a

^a Abteilung für Innere Medizin, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne; ^b Abteilung für Infektionskrankheiten, CHUV, Lausanne;

^c Neurologische Abteilung, Departement für klinische Neurowissenschaften, CHUV, Lausanne

Fallbeschreibung

Ein 72-jähriger Patient kommt in die Notaufnahme, weil er seit drei Tagen an einer verlangsamten Psychomotorik sowie Bewegungsschwierigkeiten mit diffuser Rigidität leidet. Beim Patienten bestehen eine arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie, die beide behandelt sind, sowie eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium III und eine Arteriopathie der unteren Extremitäten. Der Patient konsumiert fünf Einheiten Alkohol pro Tag und leidet seit sieben Jahren an sich progressiv verschlechternden Kognitionsstörungen. Seine Medikation umfasst überdies Acetylsalicylsäure und Johanniskrautpräparate.

Bei der Hospitalisierung werden Fieber (38,5°C), eine normale Herzfrequenz (74/min), Tachypnoe (32/min) und Sauerstoffsättigung bei Raumluft von 88% und ein erhöhter Blutdruck (160/90 mm Hg) festgestellt. Der Patient ist bradypsychisch und zeitlich desorientiert. Seine Vigilanz schwankt und ist durch Phasen von Somnolenz und Benommenheit gekennzeichnet. Bei der Untersuchung werden eine plastische Rigidität am Rumpf und an den Extremitäten mit asymmetrischem Zahnradphänomen (vor allem am linken Arm) sowie ein Haltetremor der linken Hand beobachtet. Es liegt kein Meningismus vor. Der übrige Befund liefert keine weiteren Hinweise, ausser einer kleinen erythematösen Läsion am Rücken.

Bei der Laboruntersuchung werden Elektrolytstörungen festgestellt: Magnesium 0,59 mmol/l (Norm 0,65–1,10), Kalium 3,3 mmol/l (Norm 3,5–4,6), Phosphat 0,70 mmol/l (Norm 0,80–1,40), Vitamin B₁₂ 112 pmol/l (Norm 133–678) sowie ein relativer Folatmangel (8,2 nmol/l, Norm 7–45,1). Blutzucker, Ammonämie und TSH-Wert sind normal, die Nierenfunktion ist im Vergleich zu den üblichen Werten stabil (Kreatinin 150 µmol/l, Norm 62–106), der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) beträgt 8 mg/l (Norm <10) und die Sedimentationsgeschwindigkeit 15 mm/h (Norm <10) ohne Leukozytose. Blutbild und Hämostaseparameter liegen im Normbereich. Die Blutgasanalyse ergibt eine leichte respiratorische Alkalose mit Hypoxie. Die Urinuntersuchung mittels Teststreifen, das Elektrokardiogramm und die Röntgen-Thorax-Untersuchung ergeben unauffällige Befunde. Bei der Abdomenübersichtsaufnahme wird ein Fekalom festgestellt.



Angelica Anichini

Frage 1: Initiale Differentialdiagnose:

Was ist am wenigsten wahrscheinlich?

- Dekompensation eines Parkinson-Syndroms oder einer Parkinson-Krankheit
- Serotonerges Syndrom
- (Meningo-)Enzephalitis (infektiös, autoimmun oder paraneoplastisch)
- Metabolische Enzephalopathie
- Psychogene Ursache (maligne Katatonie)

Eine psychogene Ursache ist eine Ausschlussdiagnose, für die nur wenige Argumente vorliegen. Die Dekompensation einer idiopathischen Parkinson-Krankheit oder eines Parkinson-Syndroms anderer Ursache ist möglich. Von einem Parkinson-Syndrom des Patienten ist jedoch nichts bekannt, und die Vigilanzstörungen entsprechen nicht dem typischen Bild einer Dekompensation einer Parkinson-Krankheit. Die Muskelrigidität könnte durch ein serotonerges Syndrom erklärbar sein: Es wird klassischerweise als eine Trias kognitiv-behavioraler, neurovegetativer und neuromuskulärer Symptome beschrieben, die häufig symmetrisch und vornehmlich an den unteren Extremitäten auftreten. Das Johanniskraut, von dem angenommen wird, dass seine klinische Wirkung auf der Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin beruht, kann dieses Syndrom bei Patienten, die mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandelt werden, verursachen. Es wird deshalb abgesetzt. Eine infektiöse oder durch andere Ursachen bedingte Enzephalitis kann verschiedene neurologische Symptome auslösen. Als atypisches Symptom kann etwa ein extrapyramidales Syndrom auftreten, besonders im Rahmen einer Virusinfektion [1]. Darüber hinaus können eine systemische Infektion oder metabolische Störung eine Enzephalopathie mit Verwirrheitszustand verursachen.

Frage 2: Welche Untersuchung ist in erster Linie durchzuführen?

- Schädel-CT
- Lumbalpunktion
- Elektroenzephalogramm (EEG)
- Fachärztliche Ophthalmoskopie
- Toxikologische Untersuchung des Urins

Angesichts von Vigilanzstörungen und neurologischen Fokalzeichen ist vor einer Lumbalpunktion die Anwendung bildgebender Verfahren zur Untersuchung des zentralen Nervensystems indiziert, um das Risiko sekun-

därer zerebraler Komplikationen auszuschliessen. Auch bei eindeutigen klinischen Hinweisen auf erhöhten intrakraniellen Druck, diagnostischer Unsicherheit, Epilepsie oder einem Infektionsherd, bei dem ein Hirnabszess als Komplikation auftreten könnte (Otitis media, Sinusitis, Zahnabszess, Lungenabszess oder -empyem), werden bildgebende Verfahren empfohlen. Später werden ein Elektroenzephalogramm und eine Ophthalmoskopie durchgeführt. Aktuell liegen wenige Argumente für einen Arzneimittelmisbrauch vor.

Der Schädel-Scan zeigt eine diffuse Atheromatose und multiple Aneurysmen, allerdings ohne hämorrhagische oder ischämische Läsion und ohne Masseneffekt.

Frage 3: Was ist vor der Lumbalpunktion zu tun?

- a) Behandlung mit Ceftriaxon beginnen
- b) Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam beginnen
- c) Behandlung mit Ceftriaxon und Dexamethason beginnen
- d) Lumbalpunktion sofort durchführen
- e) Neurochirurgische Bewertung anfordern

Besteht der Verdacht auf Meningitis, mit Blutdruckabfall, Ateminsuffizienz, rasch fortschreitendem makulopapulösem Hautausschlag, Petechien oder Zeichen disseminierter intravasaler Gerinnung, muss unverzüglich und noch vor der Lumbalpunktion eine intravenöse Behandlung mit Ceftriaxon begonnen werden. In Anbetracht der positiven Wirkung von Dexamethason auf die Morbidität und Mortalität bei Meningitis durch *Haemophilus influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae*, wird in solchen Situationen vor der ersten Antibiotikadosis oder spätestens gleichzeitig eine intravenöse Verabreichung empfohlen. Liegt aufgrund neurologischer Fokalzeichen der Verdacht auf Meningoenzephalitis vor, ist vor der Lumbalpunktion eine zusätzliche Behandlung mit Aciclovir mit oder ohne Amoxicillin in Betracht zu ziehen. Da in diesem Fall dafür keine Anzeichen vorhanden sind, wird die Therapie bis zum Erhalt der Ergebnisse der Lumbalpunktion verschoben. Eine neurochirurgische Bewertung der Aneurysmen ist vor der Lumbalpunktion nicht erforderlich.

Die Hautläsion am Rücken hat sich bläschenförmig verändert und breitet sich innerhalb weniger Stunden aus (Dermatom T10 rechts).

Frage 4: Welcher Schritt ist als Nächstes am dringendsten geboten?

- a) Dermatologische Bewertung anfordern
- b) Untersuchung des Autoimmunstatus einleiten
- c) Behandlung mit Aciclovir beginnen, in Erwartung der Ergebnisse der Lumbalpunktion
- d) Kontaktisolation in der näheren Umgebung des Patienten gewährleisten
- e) Kontakt- und Tröpfchenisolation gewährleisten

Aufgrund des Enzephalitisverdachts mit Nachweis einer Gürtelrose wird eine empirische Therapie durch intravenöse Gabe von Aciclovir begonnen, bevor die Ergebnisse der Lumbalpunktion bekannt sind. Infolge des typischen Aussehens der Läsionen ist weder eine dermatologische Bewertung noch eine Untersuchung des Autoimmunstatus erforderlich. Ein Verdacht auf bakterielle Meningitis bedingt eine Tröpfchenisolation in den ersten 24 Stunden der Antibiotikatherapie. Bei einer Gürtelrose ist zwar keine Isolation vorgeschrieben, der Kontakt mit immunsupprimierten Patienten und Schwangeren ist jedoch unbedingt zu vermeiden.

Die Analyse des klaren Liquor cerebrospinalis ergibt: Eiweisskonzentration 1306 mg/l (Norm 150–460), Glukosekonzentration 2,3 mmol/l (Norm 2,5–4,4, entspricht >60% der Blutzuckerkonzentration; keine gleichzeitige Blutzuckerbestimmung), L-Laktat 2,88 mmol/l (Norm 1,3–2,6), Pleozytose (165×10^6 Zellen/l, Norm 0–4 Zellen/ μ l), davon 89% Lymphozyten, sowie Abwesenheit gramfärbter Bakterien.

Frage 5: Welche Therapie ist aufgrund dieser Ergebnisse am besten geeignet?

- a) Aciclovir und Amoxicillin
- b) Aciclovir und Ceftriaxon
- c) Keine Änderung der Therapie vor den Ergebnissen der *Polymerase Chain Reaction* (PCR) und der Kulturen
- d) Aciclovir durch Valaciclovir ersetzen
- e) Aciclovir absetzen, Ceftriaxon beginnen

Die lymphozytäre Pleozytose, die erhöhte Eiweisskonzentration und die beinahe normalen Glukose- und Laktatkonzentrationen deuten auf einen viralen Ursprung hin. Auch eine Listeriose ist in Betracht zu ziehen. Deshalb werden PCR-Tests auf Viren (Enteroviren, HSV-1 und -2, VZV) und Listerien durchgeführt. Bis die Ergebnisse vorliegen, werden eine Antibiotikatherapie mit Amoxicillin eingeleitet und weiterhin Aciclovir verabreicht. In zwei Dritteln der Fälle wird *Listeria monocytogenes* bei der Gramfärbung des Liquors nicht sichtbar, sollte indes durch Bakterienkultur nachweisbar sein. Weitere Faktoren, die bei diesem Patienten auf diesen Mikroorganismus hinweisen, sind das Alter von über 50 Jahren und der riskante Alkoholkonsum.

Der PCR-Test auf das Varizella-Zoster-Virus (VZV) im Liquor und jener des Hautabstrichs sind positiv (237 Kopien/ml bzw. 680 Kopien/ml). Die anderen PCR-Analysen fallen negativ aus, und die Zellkulturen des Liquors bleiben steril. Eine Schädel-MRT zeigt eine vaskuläre Leukenzephalopathie und eine ausgeprägte mesenzephalische Atrophie ohne Anzeichen einer Enzephalitis, unter Vorbehalt der schlechten Untersuchungsqualität. Das EEG zeigt eine unauffällige Enzephalopathie, die indes mit keiner Irritation einhergeht. Ein HIV-Test fällt

negativ aus. Das Amoxicillin wird folglich abgesetzt, die Aciclovir-Behandlung zehn weitere Tage fortgesetzt, in deren Verlauf eine günstige Entwicklung zu beobachten ist.

Diskussion

Die VZV-bedingte Meningoenzephalitis tritt vor allem bei immunsupprimierten und nur selten bei immunkompetenten Patienten auf. Sie ist sowohl als Primärinfektion als auch im Rahmen einer Gürtelrose zu beobachten. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass die durch die Reaktivierung der VZV ausgelösten neurologischen Komplikationen häufiger sind als bisher angenommen [2]. Nach Enteroviren und HSV-2 sind VZV die dritthäufigste Ursache viraler Meningoenzephalitiden [2], bei Asiaten sogar die zweithäufigste nach den Enteroviren (Häufigkeit 5–29%). Seit Einführung der PCR-Tests auf VZV zu Beginn der 1990er Jahre ist die Zahl der diagnostizierten Fälle gestiegen, allerdings sind nur wenige epidemiologische Studien verfügbar. In einer aktuellen schweizerischen Studie wird die Inzidenz zerebraler Komplikationen infolge VZV-Infektionen auf 1,02 Fälle pro 100 000 Einwohner geschätzt [2]. Die neurologischen Symptome treten typischerweise einige Tage nach dem Hautausschlag auf. Sie können ihm aber auch vorangehen, erst bis zu sechs Monate danach beginnen oder als Komplikation einer VZV-Reaktivierung ohne charakteristischen Hautausschlag erscheinen (Zoster sine herpete). Die Lumbalpunktion ergibt normalerweise einen klaren Liquor mit Merkmalen einer Virusinfektion (lymphozytäre Pleozytose, leicht erhöhte Protein- und Laktatkonzentration). Die Diagnose beruht auf dem Nachweis durch PCR [3]. Allerdings ist zu bedenken, dass aufgrund eines positiven PCR-Tests auf VZV im Liquor nicht zwangsläufig eine VZV-Meningoenzephalitis zu diagnostizieren ist: Tatsächlich kann eine sehr geringe Zahl von Kopien – wie bei unserem Patienten – mit einer Gürtelrose vereinbar sein. Bevor die Diagnose einer VZV-Meningoenzephalitis gestellt wird, müssen die klinischen Symptome und das Ergebnis des EEG und der MRT berücksichtigt werden.

Aufgrund der Wirksamkeit bei anderen Manifestationen des VZV wird als Therapie die intravenöse Gabe hoher Dosen von Aciclovir empfohlen, auch wenn die Wirksamkeit dieser Behandlung noch in keiner bedeutenden klinischen Studie nachgewiesen wurde [4]. Die Mortalität der VZV-Enzephalitis beträgt 5–15%; bei 10–50% der Überlebenden treten chronische Folgeschäden auf [2]. Zostavax®, ein Varizellen-Lebendimpfstoff, ist seit 2008 in der Schweiz erhältlich und wird als Einzeldosis subkutan verabreicht. Anders als in den USA und

zahlreichen europäischen Ländern wird er jedoch noch nicht empfohlen, sondern zurzeit evaluiert. In mehreren Studien wurden die Wirkung, die Sicherheit und das positive Kosten-Nutzen-Verhältnis nachgewiesen, besonders bei immunkompetenten über 70-Jährigen. Die neurologischen Symptome einer VZV-Meningoenzephalitis sind vielfältig [2]. Darüber hinaus ist eine mit sekundären ischämischen Zerebralläsionen einhergehende Vaskulopathie häufig [5]. Es liegen Berichte über ein extrapyramidales Syndrom im Zusammenhang mit einer VZV-Enzephalitis vor [1], allerdings aufgrund primär-entzündlicher oder sekundär-ischämischer Läsionen des Striatums, die bei diesem Patienten nicht nachzuweisen waren. Die extrapyramidale Störung wird also im Zusammenhang mit einer beginnenden, noch ohne strukturelles Korrelat auftretenden VZV-Meningoenzephalitis gesehen oder im Rahmen der Dekompensation eines vorbestehenden Parkinson-Syndroms aufgrund einer Infektion. Die asymmetrische Manifestation und die mesenzephalische Atrophie sprechen für die zweite Interpretation. Darüber hinaus wird der weitere Verlauf dazu beitragen können, die Ursache der extrapyramidalen Symptomatologie zu klären. Als Fazit ist festzuhalten, dass eine VZV-Meningoenzephalitis äusserst selten ist. Die Diagnose ist sehr schwierig, vor allem, weil die PCR im Liquor positiv ausfallen und auf eine Gürtelrose ohne Störung des Zentralnervensystems hindeuten kann. Angesichts der ungünstigen Prognose und besonders bei immunsupprimierten Patienten muss die Indikation für eine Behandlung rasch evaluiert werden.

Danksagung

Die Autoren möchten sich bei Prof. G. Waeber für seine wertvollen Ratschläge und Kommentare bedanken.

Disclosure statement

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

Literatur

- Jantsch J, Schmidt B, Bardutzky J, Bogdan C, Eckardt K, Raff U. Lethal varicella-zoster virus reactivation without skin lesions following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:365–8.
- Becerra JCL, Sieber R, Martinetti G, Costa ST, Meylan P, Bernasconi E. Infection of the central nervous system caused by varicella zoster virus reactivation: a retrospective case series study. *Int J Infect Dis*. 2013; 17(7):e529–34.
- Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):1015–28.
- Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O. Viral meningoenzephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2010;17:999–1009.
- Gilden D, Cohrs R, Mahalingam R, Nagel M. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8:731–40.

Antworten auf die Fragen

Frage 1: e. Frage 2: a. Frage 3: d. Frage 4: c. Frage 5: a.

Korrespondenz:
Dr. med. Angelica Anichini
Médecin Assistant
Service de médecine interne
CHUV, Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Angelica.Anichini[at]
chuv.ch