Nach Reiserückkehr aus Kolumbien

Positive Zikavirus-IgG bei schwangerer Schweizerin

PD Dr. med. Andreas Kronenberg[a], Dr. pharm. Susanna Bigler[b]

[a] Praxis Bubenberg, medix Praxis-Netzwerk, Bern
[b] Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, 3097 Liebefeld-Bern

Hintergrund

Das Zikavirus (ZIKV) gehört zur Gruppe der Flaviviren und wurde 1947 erstmals in einem Rhesusaffen aus Uganda isoliert. Obwohl diverse serologische Studien auf eine weitere Verbreitung des ZIKV in Afrika und Südostasien schliessen liessen, wurden lange nur sporadische Fälle rapportiert [1, 2], bis 2007 ein grösserer Ausbruch auf der mikronesischen Insel Yap beschrieben wurde. Im Mai 2015 wurde erstmals eine autochthone Übertragung in Südamerika beschrieben, die der Startpunkt einer global weitgestreuten Epidemie darstellte, die auch in der Laienpresse ihr Echo fand und schliesslich die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in Amerika dazu bewog, am 15.1.2016 eine Reisewarnung für schwangere Frauen zu erlassen.
ZIKV wird normalerweise durch die tagesaktive Mücke *Aedes aegypti* übertragen, vereinzelt wurden auch sexuelle Übertragungen beschrieben, und eine Übertragung durch Bluttransfusion erscheint zumindest möglich [2].

Fallbericht

Anamnese

Am 19.1.2016 stellte sich eine 28-jährige Schweizerin in unserer Praxis vor mit moderaten («visual anlogue scale» 4/10), aber konstanten frontalen und bitemporalen Kopfschmerzen seit drei Tagen und Nausea ohne Erbrechen seit einem Tag. Die Patientin hat keine bekannte Migräne, sie habe noch nie ähnliche Kopfschmerzen gehabt, und die Schmerzen sprächen auf 1000 mg Paracetamol nicht an.
Während ihres vorgängigen Ferienaufenthaltes in Kolumbien vom 23.12.2015–15.1.2016 (= Tag 0) war die Patientin beschwerdefrei, insbesondere hatte sie weder Kopfschmerzen, Fieber noch einen Hautausschlag. Da die Kopfschmerzen einen Tag nach dem Rückflug aus Kolumbien auftraten und die Patientin in der 16. Schwangerschaftswoche war, haben wir sie zum Ausschluss einer Sinusvenenthrombose direkt auf die Neurologie des Inselspitals Bern verlegt.

Andreas Kronenberg

Status und Befunde im Verlauf

Im Inselspital fand sich eine kardiopulmonal stabile Patientin, Blutdruck 115/75 mm Hg, Puls regelmässig 75/min, mit einem GCS von 15. Eine detaillierte neurologische Untersuchung zeigte keine fokalen Ausfälle, eine Angio-Magnetresonanztomographie (MRT) war unauffällig.
Mit Verdacht auf Spannungskopfschmerzen wurde die Patientin schliesslich gleichentags mit Paracetamol als Reservemedikation wieder entlassen.
Im Verlauf (27.–29.1.2016, 12 Tage nach Rückkehr aus Kolumbien) entwickelte die Patientin einen febrilen Infekt mit Fieber bis 39,5 °C, Halsschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie trockenem Husten, jedoch ohne Hautausschlag. In Annahme einer Influenzainfektion behandelte sie sich primär selbst mit Paracetamol, stellte sich jedoch am Tag 17 nach Rückkehr aus Kolumbien in der Praxis vor, um eine ZIKV-Infektion ausschliessen zu lassen. Am Tag 17 war die Patientin beschwerdefrei, serologische Untersuchungen mittels indirekten Immunofluoreszenztestes (Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany) ergaben einen positiven Anti-ZIKV-IgG-Titer von 1:640 (Norm: negativ <1:20), ZIKV-IgM war negativ.
Nach Erhalt dieser Resultate kontaktierten wir die Patientin erneut, um die Reiseanamnese zu ergänzen. In der Tat hatte sie auch schon früher wiederholt Südamerika bereist (Ecuador 2001, Bolivien 2013, Brasilien 2014) und wurde deshalb am 24.11.2010 gegen das Gelbfiebervirus (YFV) geimpft. Zusätzlich erfolgte 1993–1994 die Grundimmunisierung gegen Frühsommermeningoenzephalitis (FSME, total drei Dosen), mit Rapell 2006.
Bei Verdacht auf eine Kreuzreaktion wiederholten wir die serologischen Untersuchungen in einem asservierten Serum vom 18.12.2015, das heisst vor ihrer Reise nach Kolumbien. Diese Untersuchung ergab folgende Resultate: Anti-ZIKV-IgG IIF 1:320, Anti-YFV-IgG IIF 1:160, YFV-IgM negativ, womit eine akute ZIKV-Infektion während der Schwangerschaft ausgeschlossen werden konnte. Die in einer Urinprobe vom 17.2.2016 durchgeführte ZIKV-PCR war ebenfalls negativ (National Centre for New Viral Diseases in Geneva).

Diskussion

Die von unserer Patientin beschriebenen Symptome Fieber, Kopfschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen sind kompatibel mit der ZIKV-Falldefinition der *Pan American Health Organization*, sind aber unspezifisch. Da die febrile Erkrankung bei unserer Patientin 12 Tage nach Rückkehr aus einem Endemiegebiet begann, musste – bei einer bekannten Inkubationszeit von 3 bis 12 Tagen [3] – eine akute ZIKV-Infektion differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Die ZIKV-Infektion verläuft üblicherweise harmlos und selbstlimitierend und in bis zu 80% der Fälle sogar asymptomatisch, weshalb weitere Abklärungen bei einer nicht schwangeren Person nicht erforderlich gewesen wären. Diverse mit ZIKV assoziierte Komplikationen in der Schwangerschaft, wie Mikroenzephalopathie, intrauteriner Fruchttod, Wachstumsretardierung und Plazentainsuffizienz [4], machten in unserem Fall weitere Abklärungen jedoch notwendig.

Da die klinische Präsentation sehr unspezifisch ist, beruht die definitive Diagnose auf direkten und indirekten Virusnachweismethoden. Mehrere Antiköpertests wurden entwickelt [1]. Typischerweise kommt es einige Tage nach Krankheitsbeginn zu einem Anstieg der IgM-Antikörper, IgG-Antikörper entwickeln sich bereits einige Tage später und bleiben für Monate bis Jahre nachweisbar.

Aufgrund der serologischen Konstellation bei unserer Patientin (IgG positiv, IgM negativ fünf Tage nach Krankheitsbeginn) war eine akute ZIKV-Infektion eher unwahrscheinlich. Trotzdem hielten wir – gerade weil nicht bekannt ist, ob eine Schwangerschaft die Immunreaktion verändert [1] – weitere Abklärungen aufgrund der Bedeutung dieser Diagnose in der aktuellen Situation für angezeigt.

Obwohl die Patientin bereits früher wiederholt in südamerikanische Länder gereist ist, halten wir eine frühere ZIKV-Infektion für unwahrscheinlich, da autochthone Übertragungen in Südamerika vor Mai 2015 nicht beschrieben wurden. Als Ursache für die wahrscheinlich falsch positiven ZIKV-IgG-Antikörper kam deshalb am ehesten eine Kreuzreaktion mit anderen Flaviviren in Betracht, was durch den Nachweis von positiven Antikörpern sowohl gegen ZIKV als auch gegen YFV bereits vor Reiseantritt auch weitgehend bestätigt werden konnte.

Wegen serologischer Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen *Flavidiridae* sind frühere Impfungen unbedingt zu beachten.

Obwohl Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen *Flaviviridae*, namentlich YFV, Dengue- und West-Nil-Virus bekannt sind [1], wurde bisher argumentiert, dass dies im Gegensatz zu Ländern mit hoher Prävalenz an Flavivirusinfektionen bei europäischen Reiserückkehrern weniger relevant ist [1].

Unsere Fallbeschreibung zeigt jedoch eindrücklich, dass vor allem frühere Impfungen gegen *Flaviviridae* auch bei Europäern bei der Interpretation der ZIKV-Serologie unbedingt beachtet werden müssen. Nebst der bekannten Kreuzreaktion mit der Gelbfieberimpfung erscheint auch eine Kreuzreaktion mit FSME möglich, Daten dazu fehlen aber bisher.

Die definitive Diagnose einer ZIKV-Infektion beruht auf dem direkten Erregernachweis mittels ZIKV-RNA. Bisher wurden keine Antigentests entwickelt. ZIKV-RNA lässt sich im Blut üblicherweise bis 3 bis 5 Tage nach Krankheitsbeginn nachweisen, im Urin ist die ZIKV-RNA mit bis zu >20 Tagen länger nachweisbar [5], weshalb diese Untersuchung in der Regel zu bevorzugen ist.

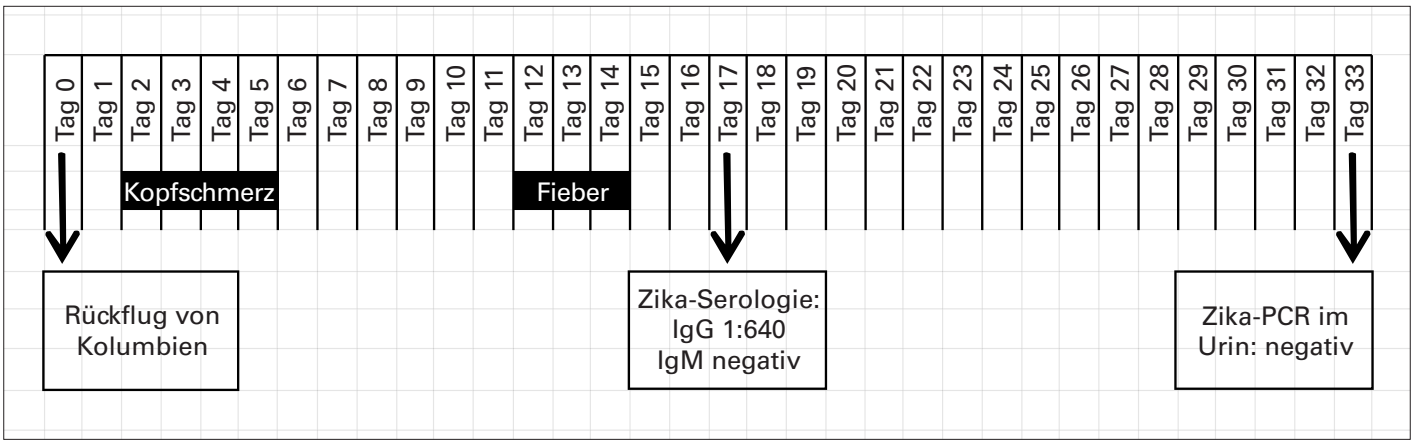

Abbildung 1: Zeitskala der Symptome und mikrobiologischen Resultate nach Rückkehr der Patientin aus Kolumbien (= Tag 0).

Korrespondenz:
PD Dr. med. A. Kronenberg
Facharzt für Innere Medizin
und Infektiologie
Mitglied der FMH
Praxis Bubenberg 8+11
Bubenbergplatz 11
CH-3011 Bern
andreas.kronenberg[at]
praxis-bubenberg.ch

Zusammenfassend konnte bei unserer Patientin mit febrilem Infekt 12 Tage nach Rückkehr aus Kolumbien eine akute ZIKV-Infektion aufgrund bereits vorbestehender positiver Antikörper ausgeschlossen werden. Kreuzreaktionen in serologischen Untersuchungen zwischen verschiedenen Flaviviren kommen vor und müssen auch bei Europäern berücksichtigt werden. Die Gelbfieberimpfanamnese gehört deshalb bei jeder ZIKV-Serologie dazu. Inwieweit eine FSME-Impfanamnese von Bedeutung sein kann, ist zur Zeit unklar.

Das Wichtigste für die Praxis

- Serologische Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen *Flaviviridae* sind häufig, eine gezielte Reise- und Impfanamnese ist deshalb von zentraler Bedeutung.
- Bei akut erkrankten Personen ist der direkte Nachweis von Zikaviren der Serologie vorzuziehen. Im Gegensatz zum Blut sind Zikaviren im Urin bis zu >20 Tage nach Infektion nachweisbar. In der Schweiz kann die Urin-PCR im *National Centre for New Viral Diseases* in Genf durchgeführt werden.

Informed consent
Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Patientin.

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

Literatur

1 Charrel RN L-GI, Pas S, de Lamballerie X, Koopmans M, Reusken C. State of knowledge on Zika virus for an adequate laboratory response (submitted). Bull World Health Organ. 2016.
2 Basarab M, Bowman C, Aarons EJ, Cropley I. Zika virus. Bmj. 2016;352:i1049.
3 Barrera-Cruz A, Diaz-Ramos RD, Lopez-Morales AB, Grajales-Muniz C, Viniegra-Osorio A, Zaldivar-Cervera JA, et al. [Technical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Zika virus infection]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(2):211–24.
4 Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. N Engl J Med. 2016;374(10):951–8.
5 Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. Emerg Infect Dis. 2015;21(1):84–6.