

Same same, but different ...

Ein unerwartetes Souvenir aus Thailand

Dr. med. Jasmin Hiestand^a; Sandra Mätzler^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Matthias Greulich^a; Dr. med. Philipp Eisermann^b; PD Dr. med. Andrea Zbinden^c

^a Stadtspital Triemli, Zürich, Abteilungen für Innere Medizin und Neurologie; ^b Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland;

^c Institut für Medizinische Virologie, Universität Zürich



Hintergrund

Die Schweiz gehört zu den reisefreudigsten Nationen auf der Welt, vor allem für Reisen in tropische und subtropische Länder. Thailand gehört zu einem der beliebtesten Reiseziele. Wir berichten über einen Reiserückkehrer aus Thailand, der ein unerfreuliches Souvenir mitbrachte.

Anamnese

Der 61-jährige Patient stellte sich mit zunehmender Anstrengungsdyspnoe (NYHA III) und Husten mit zähem Schleim auf dem Notfall vor.

Zu den respiratorischen Symptomen kamen gürtelförmige Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule und der Hüfte mit rasch progredienten motorischen Ausfallerscheinungen sowie Koordinationsstörungen und Parästhesien beider unterer Extremitäten, die zu einer Gangstörung führten. Im Verlauf traten Schluck- und Sprechstörungen sowie eine beidseitige Gesichtsnervenlähmung auf.

Der Patient hatte sich bis kurz zuvor drei Monate lang in Thailand aufgehalten. Am Ende seines Thailandaufenthaltes litt der Patient etwa fünf Tage an einem fieberhaften Infekt (bis 38,5 °C) mit produktivem Husten, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Konjunktivitis. Nach Einnahme von Co-Amoxicillin, das er von einem Arzt in Thailand erhalten hatte, sei ein stammbetontes, juckendes Exanthem aufgetreten.

Klinischer Status

Es präsentierte sich ein wacher, afebriler, hypertoner (171/105 mm Hg), tachykarder (109/min) Patient mit normaler Sauerstoffsättigung (98%). Die Lungenauskultation war unauffällig. Die Untersuchung der Hirnnerven zeigte eine bilaterale periphere Fazialisparese, intermittierende Diplopie bei gestörter Adduktion des linken Auges, Dysphagie und Dysarthrie. Die Untersuchung der Extremitäten ergab eine proximale Muskelschwäche M4 und erloschene Muskeleigenreflexe beider unterer Extremitäten. Die Muskeleigenreflexe der oberen

Extremitäten und der Händedruck beidseits waren abgeschwächt (M4).

Befunde

Das Blutbild bei Eintritt zeigte Normwerte für Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten, jedoch eine Lymphopenie (0,86 G/l, Norm: 1,1–4,5). Das CRP war leicht erhöht (11 mg/l, Norm: <5,0). Das Kreatinin und die weiteren Laborwerte waren ausser einer leichten Erhöhung der ALAT (52 U/l, Norm: <41) unauffällig.

In der Liquoruntersuchung (Tab. 1) fanden sich ein erhöhtes Protein (1010 mg/l, Norm: 200–400), ein erhöhtes Laktat (2,7 mmol/l, Norm: 1,2–2,1) und eine Pleozytose (Gesamtzellzahl 28/μl, Norm: <5).

HIV- und Borrelien-Serologien waren negativ, serologische Untersuchungen für Epstein-Barr-Virus und Zytomegalovirus zeigten einen Zustand nach länger zurückliegender Infektion. Spezifische PCR («polymerase chain reaction») für den Nachweis von Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 und Varizella-Zoster-Virus im Liquor waren negativ, die Bakterienkultur aus dem Liquor blieb negativ. Da der Patient keine Diarrhoe aufwies, wurde auf eine Diagnostik für *Campylobacter* spp. und andere enteropathogene Keime verzichtet.

Eine zerebrale Magnetresonanztomographie ergab keine entzündlichen Veränderungen oder andere Pathologien.

Die Elektroneurographie zeigte eine überwiegend demyelinisierende Polyneuropathie mit distal betonten Leitungsblöcken.

Die Gangliosid-Antikörper (GQ1b) im Serum fielen negativ aus.

Am Institut für Medizinische Virologie der Universität Zürich wurde eine Diagnostik für Zika-Virus veranlasst. Die Zika-Virus-Serologie (IgM, IgG) und die Zika-Virus-PCR im Urin waren negativ. Hingegen war die Dengue-Virus-Serologie positiv für IgM und IgG. Die Dengue-Virus-PCR im Urin und das Dengue-Virus-NS1-Antigen (Nicht-strukturelles Protein 1) im Blut waren negativ (Tab. 2). Zusätzlich erfolgte aus dem Liquor vom Eintrittstag eine Untersuchung für den Nachweis



Jasmin Hiestand

Tabelle 1: Liquorbefunde.

		Normwert
Gesamtzellzahl	28/µl	<5/µl
Leukozyten		<4/µl
	Mononukleäre Zellen 14	
	Polynukleäre Zellen 14	
Erythrozyten	selten	0
Differenzierung		
Granulozyten		≤15%
	Neutrophile 0,0%	
	Eosinophile 0,0%	
	Basophile 0,0%	
Monozyten	19%	10–50%
Lymphozyten	80%	50–90%
Erythrozyten	selten	0
Protein	1010 mg/l	200–400 mg/l
Glucose	3,6 mmol/l	2,2–3,9 mmol/l
Laktat	2,7 mmol/l	1,2–2,1 mmol/l
Albumin-Quotient	15,8	<8,00
Virusnachweis mittels PCR		
Herpes-simplex-Virus 1	negativ	
Herpes-simplex-Virus 2	negativ	
Varicella-Zoster-Virus	negativ	
Virus-Serologie		
Dengue-Virus-IgG	nicht nachweisbar	

Tabelle 2: Labordiagnostik für Dengue Virus.

	Resultat	Grenzwert	Interpretation
Urin			
Virusnachweis (RT-PCR)	negativ	–	negativ
Serum			
IgG (ELISA)	150,7 AE/ml	<20 AE/ml	positiv
IgG-Bestätigung (Immunfluoreszenz EIA)	positiv	–	positiv
IgM (ELISA)	5,9 Index (S/CO)	>1,0 Index (S/CO)	positiv
IgM-Bestätigung (Immunfluoreszenz EIA)	positiv	–	positiv
NS1-Antigen (ELISA)	0,8 AE/ml	>10 AE/ml	negativ

RT-PCR = «reverse transcription polymerase chain reaction», ELISA = «enzyme-linked immunosorbent assay», AE = arbiträre Einheiten, S/CO = «sample/cut-off», NS1 = Nicht-strukturelles Protein 1.

spezifischer intrathekalen Antikörper für Dengue-Virus-IgG, welche negativ ausfiel.

Am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM) in Hamburg, Deutschland, wurde ein Plaque-Reduktions-Neutralisations-Test (PRNT) für das Japanische Enzephalitis-Virus im Serum durchgeführt, der negativ war.

Diagnose

Bei zytoalbuminärer Dissoziation im Liquor und symmetrischer distal- und beinbetonter Tetraparese mit Hirnnervenbeteiligung und bulbären Symptomen diagnostizierten wir eine akute inflammatorische de-

myelinisierende Neuropathie (AIDP) im Sinne eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) nach vorausgehender Dengue-Virus-Infektion.

Therapie und Verlauf

Bei progressiven, komplexen neurologischen Symptomen und respiratorischer Insuffizienz wurde der Patient auf die Intensivstation aufgenommen und eine Therapie mit Privigen® (IVIg, humanes Immunglobulin G) für die Dauer von fünf Tagen begonnen. Trotz dieser Therapie kam es im Verlauf zur weiteren Verschlechterung der neurologischen Symptome und respiratorischen Erschöpfung mit insuffizientem Hustenstoss, sodass eine endobronchiale Schutzintubation durchgeführt werden musste. Erfreulicherweise konnte der Patient nach drei Tagen extubiert werden.

Eine autonome Dysregulation im Rahmen der AIDP führte zu einem paralytischem Ileus und hypertensiven Entgleisungen, die vorübergehend einer sechsfachen antihypertensiven Medikation bedurften. Als weitere Komplikationen entwickelte der Patient eine passagere akute prärenale Niereninsuffizienz und einen katheterassoziierten Harnwegsinfekt mit *Escherichia coli*, der mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Bactrim®) behandelt wurde.

Im weiteren Verlauf kam es zu einer Verbesserung der neurologischen Symptome, sodass der Patient zu einer stationären neurologischen Rehabilitation verlegt werden konnte. Zu diesem Zeitpunkt konnte er mit dem Rollator einige Schritte gehen, es bestanden eine linksbetonte periphere Fazialisparese, eine distal betonte Schwäche der oberen Extremitäten sowie bilateral erloschene Patellarsehnen- und Achillessehnenreflexe.

Bei einer neurologischen Verlaufskontrolle etwa drei Monate nach Erstvorstellung war der Patient ohne Gehhilfe mobil und beklagte noch eine residuelle Gangunsicherheit mit Mühe beim Treppensteigen sowie eine leichte Feinmotorikstörung der Hände.

Diskussion

Das Guillain-Barré-Syndroms (GBS) ist eine akut entzündliche, postinfektiöse, immunvermittelte Polyradikulopathie, die durch eine Reihe von Bakterien und Viren getriggert werden kann. Eine Kreuzreaktion von mikrobiellen und neuronalen Antigenen (axolemmale und Schwann'sche Zellen) beschädigt die peripheren Nerven und führt zu einer entzündlichen Neuropathie. Die klassische Manifestation ist eine symmetrische, proximal betonte Schwäche mit Beginn in den Beinen und reduzierten oder fehlenden Muskeleigenreflexen. Die Gesichts- und oropharyngealen Muskeln

Korrespondenz:
 Dr. med. Jasmin Hiestand
 Stadspital Triemli
 Birmensdorfer Strasse 497
 CH-8063 Zürich
 drjasminhiestand[at]
 gmail.com

sind in 50% der Fälle mitbetroffen. Zeichen einer autonomen Regulationsstörung sind unter anderem extreme Blutdruckschwankungen und gastrointestinale Störungen [1].

Seit 2013/2014 in Französisch-Polynesien eine Häufung von GBS mit Zika-Virus beobachtet wurde, hat sich die Assoziation von Zika-Virus mit GBS in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten bestätigt. Vor diesem Hintergrund hat man bei unserem Fallbeispiel aufgrund der Reiseanamnese (Aufenthalt in Thailand für drei Monate) an ein GBS verursacht durch Zika-Virus gedacht [2]. Aus epidemiologischen und differentialdiagnostischen Gründen wurde aber auch eine Untersuchung für Dengue-Virus durchgeführt. Das Dengue- und Zika-Virus gehören zu den Flaviviren und werden vorwiegend durch *Aedes aegypti* (ägyptische Tigermücke) und *Aedes albopictus* (asiatische Tigermücke) übertragen, die in Thailand endemisch sind.

Bei unserem Patienten wurden spezifische IgM- und IgG-Antikörper gegen Dengue-Virus nachgewiesen, die RT-PCR («reverse transcription polymerase chain reaction») für Dengue-Virus im Urin und das Dengue-Virus-NS1-Antigen im Serum waren negativ. Das Dengue-Virus ist nur bis etwa sechs Tage nach Infektion mittels RT-PCR im Blut nachweisbar (im Urin bis zirka zwei Wochen), dagegen ist das Dengue-Virus-NS1-Antigen im Blut bis zu neun Tage nach Infektion detektierbar [3]. Da spezifische Antikörper der Klasse IgM oder IgG ab 4–8 Tagen nach Infektion synthetisiert werden, ist davon auszugehen, dass die Infektion mit Dengue-Virus bei unserem Patienten mindestens zehn Tage zurücklag. Die Inkubationszeit für Dengue-Virus beträgt 3–14 Tage. Somit war der am Ende des Thailandaufenthaltes aufgetretene fieberhafte Infekt mit einer akuten Dengue-Virus-Infektion erklärbar, die postinfektiös zu den neurologischen Symptomen geführt hatte.

Dengue- und Zika-Virus sind aufgrund ihrer antigeneischen Ähnlichkeit sehr nahe verwandt. Aus diesem Grund kann es auch zu serologischen Kreuzreaktionen innerhalb des Flaviviren-Serokomplexes, wie zum Beispiel mit Gelbfieber, dem West-Nil-Virus oder Japanische-Enzephalitis-Virus kommen. Aus differentialdiagnostischen Überlegungen wurde auch eine Infektion mit dem Japanischen-Enzephalitis-Virus in Betracht gezogen, die aber mit dem negativen PRNT ausgeschlossen werden konnte.

Um die Dengue-Diagnose serologisch festzulegen und mit letzter Sicherheit eine Kreuzreaktion mit anderen neurotrophen Flaviviren wie beispielsweise dem Zika- oder West-Nil-Virus auszuschliessen, hätte man zur Vervollständigung der virologischen Befunde einen PRNT auf diese Viren initiieren müssen, der europaweit nur an sehr wenigen Referenzlaboratorien durchgeführt wird.

Der Patient wurde in der Vergangenheit nicht gegen Japanische Enzephalitis oder Gelbfieber geimpft, sodass eine mögliche Kreuzreaktion gegen Dengue-IgG im Rahmen der Impfmunität entfällt.

Laut der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation von 2009 wird der Schweregrad einer Dengue-Infektion nach Vorhandensein von Warnzeichen und Kriterien für eine schwere Infektion (Plasmaleak, Hämorrhagien, Organschäden) eingeteilt. In diesem Sinne klassifizieren neurologische Komplikationen für eine schwere Dengue-Virus-Infektion. Diese sind Enzephalopathie (durch Lebersversagen oder metabolische Komplikationen bedingt), Enzephalitis (durch direkte Virusinvasion), neuromuskuläre Komplikationen, wie zum Beispiel GBS, und neuro-ophthalmische Komplikationen [4].

In der Literatur sind etwa 20 Fälle von GBS nach Dengue-Fieber beschrieben. Die neurologischen Symptome traten meistens mindestens eine Woche nach Beginn der Dengue-Fieber-Symptome auf [5]. Aufgrund niedriger Titer im Liquor sind intrathekale Dengue-Virus-Antikörper kein zuverlässiger Marker für eine Beteiligung des Zentralnervensystems [4].

Unser Fall ist ein schönes Beispiel dafür, dass man in der Medizin oft findet, was man nicht in erster Linie sucht, und dass durchaus auch in der Schweiz exotische Diagnosen gestellt werden können.

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Rasch auftretende, beinbetonte symmetrische motorische Ausfälle sind suggestiv für eine akute inflammatorische demyelinisierende Neuropathie (AIDP).
- Eine zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor ist wegweisend für die Diagnose.
- Bulbäre Symptome und eine autonome Dysregulation können schnell zu einer Intensivpflichtigkeit der Patienten führen.
- Bei Tropenrückkehrern mit unspezifischen Infektsymptomen muss differentialdiagnostisch an verschiedene Flaviviren gedacht werden.
- Aufgrund der Zika-Virus-Hysterie besteht die Gefahr, dass bei Tropenrückkehrern mit neurologischen Symptomen primär nur an Zika-Virus und nicht an andere Pathogene, wie zum Beispiel das Dengue-Virus gedacht wird.