

Unklarer Entzündungszustand

Dieses Fieber liegt uns am Herzen

Anita P. von Dahlen^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Leonardo Aceto^b; Dr. med. Gerhard Eich^b; PD Dr. med. Lars C. Huber^a; Dr. med. Elisabeth Weber^a

^a Klinik für Innere Medizin Triemli, Departement Innere Medizin Stadtspital Waid und Triemli, Zürich

^b Abteilung für Infektiologie, Departement Innere Medizin Stadtspital Waid und Triemli, Zürich



Fallbericht

Anamnese

Eine 65-jährige Philippinin, seit 1994 in der Schweiz wohnhaft, wurde uns bei unklarem Entzündungszustand mit Fieber, Halsschmerzen, Myalgien im Schulter- und Beckenbereich und seit zirka einer Woche zunehmenden Schmerzen in beiden Knien zugewiesen. Der Symptombeginn fiel mit dem Ende einer zweiwöchigen Israelreise zusammen. Die persönliche Anamnese war bis auf eine unbehandelte arterielle Hypertonie unauffällig. Insbesondere wurden keine Gelenkschmerzen, Hautausschläge oder unklare Fieberepisoden berichtet.

Status

Bei Eintritt war die Patientin febril (39 °C) und hypoton (minimal 76/42 mm Hg); Herzfrequenz (64/min) und Atemfrequenz (12/min) waren normal. Klinisch zeigte sich ein 3/6-Systolikum mit Punctum maximum über Erb. Die schmerzhaften Gelenke wiesen keine Rötung oder Überwärmung auf.

Befunde

In der Blutentnahme zeigten sich deutlich erhöhte Entzündungswerte (CRP 234 mg/l [$<5,0$ mg/l], Leukozyten 14,4 G/l [3,6–10,5 G/l], BSR >140 mm/h [<20 mm/h]). Im Elektrokardiogramm (EKG) wurde ein transienter AV-Block-Grad-I dokumentiert. Eine Computertomographie von Thorax und Abdomen ergab keine Hinweise auf einen Infektfokus. Echokardiographisch bestanden eine normale systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels ohne Hinweise auf Klappenvitien oder einen Perikarderguss.

Aufgrund der Expositionsanamnese, der Herkunft der Patientin und des akuten Beginns ohne eindeutig lokalisierbare Symptome erfolgte eine ausgedehnte Erregerdiagnostik (unter anderem Hepatitis, Malaria, Leishmaniose), die vollständig negativ ausfiel. Auch konnten eine Epstein-Barr-Virus (EBV)- oder Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektion serologisch ausgeschlossen werden. Für andere Viruserkrankungen wie Parvovirus B19 oder Chikungunya bestanden klinisch keine Anhaltspunkte. In den Blut- und Urinkulturen wurde

zu keinem Zeitpunkt ein bakterielles Wachstum nachgewiesen. Ein Gruppe-A-Streptokokken (GAS)-Schnelltest, abgenommen nach Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure (Co-Amoxicillin intravenös 1,2 g 3×/d), war negativ.

Im Verlauf kam es zu einer bilateralen Gonarthrit und wandernden Gelenkschmerzen, insbesondere an den Ellbogen. Die Kniegelenkpunktion ergab einen sterilen Erguss mit polynukleärer Pleozytose (Zellzahl 15250/μl [50–200/μl], 88,5% PMN). Eine «polymerase chain reaction» (PCR)-Untersuchung auf Chlamydien, Gonokokken und *Tropheryma whipplei* war negativ, Kristalle wurden nicht nachgewiesen. Serologisch bestanden keine Hinweise auf eine Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis.

Bei im Verlauf zunehmenden klinischen Herzinsuffizienzzeichen ergab die echokardiographische Verlaufskontrolle neu eine mittelschwere Mitralklappeninsuffizienz und eine leichte Aortenklappeninsuffizienz.

Diagnose

Aufgrund der Trias Entzündungszustand, Polyarthrit und echokardiographisch neu dokumentiertem Mitralklappeninsuffizienz postulierten wir ein rheumatisches Fieber. Gut vereinbar damit fand sich ein deutlich erhöhter Anti-Streptolysin-O (ASO)-Titer von >1600 U/ml (<200 U/ml). Gemäss den Jones-Kriterien [1] waren zwei Major- und zwei Minor-Kriterien erfüllt, zwei weitere Minor-Kriterien (Polyarthralgien, AV-Block) wurden aufgrund ihrer Duplizität nicht gezählt. Eine Chorea minor, ein Erythema marginatum oder Noduli rheumatica lagen als weitere Major-Kriterien nicht vor.

Therapie und Verlauf

Auf die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (Ibuprofen 400 mg 3×/d) gingen Fieber, Entzündungswerte und Gelenksbeschwerden rasch zurück. Nach sechs Wochen konnte die entzündungshemmende Therapie ausgeschlichen werden, ohne dass es zu einem erneuten Aufflammen der Symptomatik kam. Der ASO-Titer sank nach rund sechs Monaten auf 540 U/ml. Die GAS-Eradikation konnte mittels negativer Rachenkultur bestätigt werden und eine Sekundärprophylaxe mit Penicillin V (Ospen®) 500 000 E zweimal täglich



Anita P. von Dahlen

wurde aufgenommen. In der Verlaufsechokardiographie nach vier Monaten war die Mitralklappeninsuffizienz auf ein leichtes Ausmass zurückgegangen, die leichtgradige Aortenklappeninsuffizienz blieb stabil. In den weiteren Verlaufskontrollen blieb die Patientin bisher (>12 Monate nach Akuterkrankung) asymptomatisch.

Diskussion

Das akute rheumatische Fieber (ARF) ist eine autoimmunvermittelte, entzündliche Folgekrankheit nach einer Gruppe-A-Streptokokken(GAS)-Infektion. Mit einer Latenz von 10–35 Tagen nach stattgehabter Streptokokkentonsillitis kommt es dabei zu Fieber (90%) und einer wandernden Polyarthrit (75%). 50–70% der Fälle entwickeln eine klinisch manifeste Karditis, in 12–21% wird echokardiographisch eine subklinische Karditis festgestellt. Seltener und im Verlauf einiges später kommt es zu einer Chorea Minor Sydenham (10–30%) infolge Beteiligung der Basalganglien, zu einem Erythema marginatum (<6%) oder zu subkutanen Noduli (0–10%) [1, 2].

Das ARF ist in unseren Breitengraden äusserst selten, die «Swiss Paediatric Surveillance Unit» (SPSU) fand zwischen 2000 und 2010 nur 24 Fälle. In weniger entwickelten Regionen, insbesondere Südasien und Zentralafrika, ist das ARF aber nach wie vor verbreitet. Betroffen sind vor allem Kinder, Fälle bei über 30-jährigen sind äusserst rar [3]. In unserem Fallbericht stammt die Patientin aus einer Region mit hoher Prävalenz, sie ist jedoch seit 24 Jahren nicht mehr in ihrer Heimat gewesen. Die Israelreise hat in ein Land mit niedriger Prävalenz geführt. Aufgrund des Alters und der Herkunft der Patientin ist nicht ausgeschlossen, dass es sich um ein Rezidiv eines in der Kindheit erworbenen ARF handelt.

Die Diagnosestellung richtet sich nach den Jones-Kriterien, die seit ihren Anfängen 1944 mehrfach revidiert wurden. In der letzten Version (2015) wurden zwei unterschiedliche Schwellenwerte zur Diagnose bei Populationen mit hohem, respektive niedrigem ARF-Risiko angesetzt (Tab. 1). Zudem wurde die subklinische, also rein echokardiographisch manifeste Karditis als Major-Kriterium eingeschlossen. Für eine erste ARF-Episode müssen entweder zwei Major-Kriterien oder ein Major- plus zwei Minor-Kriterien erfüllt sein. Bei einem Rezidiv sind zwei Major-Kriterien oder ein Major- plus zwei Minor-Kriterien oder drei Minor-Kriterien für die Diagnose erforderlich. Kardiale und Gelenkmanifestationen können jeweils nur einmalig, das heisst entweder als Major- oder als Minor-Kriterium gezählt werden [1, 2].

Zwar ist ein Nachweis einer vorangegangenen GAS-Infektion für die sichere Diagnosestellung erforderlich [1], die Sensitivität des Antigen-Schnelltests ist allerdings niedrig (70–90%), weswegen eine GAS-Infektion mit einem negativen Antigen-Schnelltest nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Zudem wird das ARF häufig erst Wochen nach einer vorangegangenen Tonsillopharyngitis klinisch manifest. In unserem Fall ist die Aussagekraft des durchgeführten Antigen-Schnelltests auch durch die bereits begonnene Antibiotikatherapie limitiert. In solchen Fällen kann eine Streptokokkenserologie hilfreich sein. Der ASO-Titer hat eine Sensitivität von bis zu 73%, bei zusätzlicher Bestimmung des Anti-DNAse-B-Titers wird eine Sensitivität von >95% erreicht.

Das Erkennen einer kardialen Beteiligung einschliesslich subklinischer Fälle ist entscheidend, weshalb alle Patienten mit vermutetem ARF eine Echokardiographie erhalten sollten [4]. Im Falle einer unauffälligen Echokardiographie ist bei hohem Verdacht eine Wiederholung – mit Beachtung der 2015 revidierten echokardiographischen Kriterien – im Verlauf sinnvoll [1]. In unserem Fall fanden sich bei Eintritt ein AV-Block-Grad-I und im Verlauf echokardiographische Befunde, die eine Karditis vermuten lassen.

Das therapeutische Management zielt darauf ab, eine rheumatische Herzkrankheit und ihre Folgen – die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, thromboembolische Komplikationen mit oder ohne Vorhofflimmern (schätzungsweise 4–10% der ischämischen Schlaganfälle in weniger entwickelten Ländern) und infektiöse Endokarditiden – zu vermeiden. Die Mortalität der rheumatischen Herzkrankheit in weniger entwickelten Ländern ohne Zugang zur Sekundärprophylaxe wird auf 1,5% jährlich geschätzt [5].

Die Behandlung des akuten rheumatischen Fiebers beinhaltet im Wesentlichen die GAS-Eradikation, die

Tabelle 1: Major- und Minor-Diagnosekriterien des akuten rheumatischen Fiebers (Jones-Kriterien, revidiert 2015), nach [1, 4].

	Populationen mit <i>niedrigem Risiko</i> Inzidenz $\leq 2/100\,000$ Schulkinder/Jahr RHK-Prävalenz $\leq 1/1000$ /Jahr	Populationen mit <i>hohem Risiko</i> Inzidenz $> 2/100\,000$ Schulkinder/Jahr RHK-Prävalenz $> 1/1000$ /Jahr
Major-Kriterien	Karditis (klinisch oder subklinisch)	dito
	Polyarthrit	Mono-/Polyarthrit oder Polyarthralgie
	Chorea minor Sydenham	dito
	Erythema marginatum	dito
	Subkutane Noduli	dito
Minor-Kriterien	Polyarthralgie	Monoarthralgie
	Fieber ($\geq 38,5$ °C)	Fieber ($\geq 38,0$ °C)
	BSR ≥ 60 mm und/oder CRP $\geq 3,0$ mg/dl Verlängerte PQ-Zeit (altersadaptiert)	BSR ≥ 30 mm und/oder CRP $\geq 3,0$ mg/dl dito

RHK = Rheumatische Herzkrankheit; BSR = Blutsenkungsreaktion; CRP = C-reaktives Protein.

Korrespondenz:
Anita P. von Dahlen,
dipl.Ärztin
Klinik für Innere Medizin
Stadtspital Waid und Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
anita.vondahlen[at]triemli.
zuerich.ch

symptomatische Therapie von Fieber, Arthritis, Herzinsuffizienz und Chorea sowie die Prävention einer Progression zur *chronischen* rheumatischen Herzkrankheit. Eine GAS-Eradikation erfolgt üblicherweise mit oralem Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin, Ospen®) oder Amoxicillin. Entzündliche Beschwerden werden primär mit nicht-steroidalen Antirheumatika im oberen Dosisbereich behandelt. Alternativ kann auch Acetylsalicylsäure verwendet werden. Steroide kommen erst bei Unverträglichkeit oder sehr schwerem Verlauf zum Einsatz [4]. Diese antientzündliche Therapie in der Akutphase zeigte allerdings bislang keinen statistisch untermauerten Vorteil für das kardiale «outcome» [2]. Hingegen minimiert die antibiotische Sekundärprophylaxe erwiesenermassen das Risiko für eine Progression der rheumatischen Klappenveränderungen. Die Standardprophylaxe besteht

in einer intramuskulären Penicillin-G-Injektion alle vier Wochen. Alternativ kann bei guter Medikamentenadhärenz eine orale Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin V (500 000 E 2x/Tag) durchgeführt werden. Kontaktpersonen im Haushalt, die sich als GAS-Träger erweisen (definiert durch positive Rachenkulturen auf GAS ohne klinischen oder serologischen Infektnachweis) erhalten ebenfalls eine Eradikationstherapie. GAS-Infektionen im gleichen Haushalt sollten jeweils prompt behandelt werden. Die Dauer der Antibiotikaprophylaxe richtet sich nach dem Risiko für eine schwere kardiale Beteiligung bei erneuten ARF-Episoden [6].

Entsprechend dieser Empfehlungen wird unsere Patientin sekundärprophylaktisch mit Penicillin V behandelt. Die Dauer sollte gemäss Empfehlungen der «American Heart Association» (AHA) bei rheumatischer Karditis mit/ohne valvuläre Residuen mindestens zehn Jahre betragen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das akute rheumatische Fieber (ARF) ist eine entzündliche Folgekrankheit nach einer Gruppe-A-Streptokokken(GAS)-Infektion. Sie tritt typischerweise bei Kindern auf und ist in unseren Breitengraden sehr selten.
- Die Diagnose wird anhand der Jones-Kriterien gestellt und sollte bei Fieber und Entzündungszeichen im Kontext mit Gelenkbeschwerden und Hinweisen auf eine Karditis erwogen werden.
- Trotz fehlendem Nachweis einer aktiven GAS-Infektion mittels Antigen-Schnelltest oder Rachenkultur ist ein ARF möglich. Ein hoher Anti-Streptolysin-O-Titer kann den Verdacht auf eine Streptokokken-assoziierte Krankheit im klinischen Kontext bekräftigen.
- Bei vermutetem ARF muss eine Karditis echokardiographisch gesucht werden, da sie zur rheumatischen Herzkrankheit mit hoher Mortalität voranschreiten kann.
- Ist eine rheumatische Karditis bestätigt, kommt der GAS-Eradikation sowie der antibiotischen Sekundärprophylaxe grosse Bedeutung zu.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of doppler echocardiography: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2015;131:1806.
- 2 Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2018;392(10142):161–74.
- 3 Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:15084.
- 4 Haller S, Kahlert CR, Strahm C, Albrich WC. Akutes rheumatisches Fieber. *Swiss Med Forum*. 2018;18(4):75–80
- 5 World Health Organization. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. Geneva;2005. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_05_07/en/
- 6 Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis. *Circulation*. 2009;119(11):1541–51.