

Auch wenn die Geschichte eines einzelnen Patienten nicht allgemein auf alle anderen Patienten übertragen werden kann, ist sie in der medizinischen Ausbildung dennoch relevant. Aufgrund ihrer konkreten Perspektive sind diese «Case reports» oftmals anschaulicher und aufschlussreicher als ein Lehrbuch. Wir präsentieren hiermit den ersten Artikel einer neuen Serie von «Case reports». Der Artikel ist so aufgebaut, dass er den Ablauf der Ereignisse möglichst gut widerspiegelt und so die Leserinnen und Leser zur Reflexion animiert, je mehr sie über den Fall erfahren. Wir möchten Sie zudem einladen, uns Ihre eigenen Fallberichte zu senden, seien es Fälle ambulanter oder hospitalisierter Patienten, um auch andere von Ihren Erfahrungen profitieren zu lassen. Die Richtlinien zur Einreichung eines Fallberichts sind auf unserer Website unter «Publizieren» verfügbar (<https://primary-hospital-care.ch/de/publizieren/>).

Jacques Donzé
Mitglied der Redaktion

Case report

Fieber in einer Art Achterbahn

Claudia Scheuter^a, Jacques Donzé^{a,b}

^a Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; ^b Mitglied der Redaktion



Vorgeschichte und erste Notfallkonsultation

Eine bisher gesunde, 54-jährige Patientin stellte sich aufgrund von seit zwei Wochen rezidivierend auftretendem Fieber und Asthenie auf unserer Notfallstation vor. Die Patientin verbrachte einen vierwöchigen Urlaub bei Verwandten in Kosovo. Anamnestisch traten zwei Wochen vor der ersten Hospitalisation ein trockener Husten, gefolgt von einem Exanthem mit rötlichen Flecken an Armen, Dekolleté, und Wangen auf, begleitet von ausgeprägtem Juckreiz. Aufgrund des Fiebers konsultierte die Patientin einen Arzt in Kosovo, der ihr zweimalig eine gluteal applizierte i.m.-Spritze mit nicht eruierbarem Wirkstoff verabreichte.

Hierunter sei das Fieber für zwei Tage verschwunden, bevor es wiederkam. Aufgrund des Fiebers trat die Patientin vorzeitig die Heimreise an und konsultierte elf Tage vor der Hospitalisation ihren Hausarzt in der Schweiz. Von ihm erhielt die Patientin Co-Amoxicillin p.o., worauf während zwei bis drei Tagen eine Beschwerdebesserung zu verzeichnen war. Bei erneutem Fieber konsultierte die Patientin fünf Tage später (sechs Tage vor der Hospitalisation) eine andere Notfallstation in der Region. Dort erfolgte bei erhöhtem CRP (107 mg/l) die Umstellung der antibiotischen Therapie auf Clarithromycin. Bei darunter weiterhin persistierenden Temperaturen um 37,5–39 °C und weiter ansteigenden Entzündungszeichen (CRP 200 mg/l) erfolgte die Zuweisung auf unsere Notfallstation.

Klinisch präsentierte sich uns eine kreislaufstabile, febrile Patientin (Temperatur 39,2 °C) in leicht reduziertem Allgemeinzustand. Herz- und Lungenauskultation, Abdomenuntersuchung und ein Neurostatus waren unauffällig. Bei Adipositas Grad II (BMI 37,7 kg/m²) war keine zervikale, axilläre oder inguinale Lymphadenopathie zu palpieren. Von dem von der Patientin geschilderten Exanthem war nichts mehr zu sehen.

In den Laboruntersuchungen fanden sich eine CRP-Erhöhung von 171 mg/l, eine diskrete normochromnormozytäre Anämie und diskrete Lymphopenie. In der CT des Thorax fanden sich bipulmonale Transparenzminderungen mit Groundglass-Muster sowie Bronchialwandverdickungen. Weiter zeigten sich ein vergrößerter Lymphknoten axillär rechts (2 cm Durchmesser) sowie ein mediastinales Lymphknotenkonglomerat (Ausdehnung von 7 × 3 cm; Abb. 1) und akzentuierte, nicht vergrößerte Lymphknoten hilär beidseits.



Abbildung 1: CT Thorax mit mediastinalem Lymphknotenkonglomerat.

Kommentar

Aufgrund der relativ kurzen Anamnese liegt eine infektiöse Genese weit oben auf der Liste der möglichen Differentialdiagnosen. Der Husten, die diskrete Lymphopenie, sowie die Bronchialwandverdickungen und die Ground-glass-Transparenzminderungen in der Computertomographie weisen auf eine Bronchitis resp. Bronchiolitis hin. Diese sind meist viralen Ursprungs. Das Exanthem und der trockene Husten könnten einer atypischen Pneumonie mit *Mycoplasma pneumoniae* entsprechen. Differentialdiagnostisch wäre aufgrund des Exanthems ein adulter M. Still möglich, wobei dies ohne korrespondierende Arthritis unwahrscheinlich scheint. Falls die Patientin Medikamente einnimmt, sollte an ein Drug Fever gedacht werden. Die mediastinale Lymphadenopathie und die unspezifische Klinik lassen auch an eine Sarkoidose im Stadium I denken. Die schiere Grösse des mediastinalen Lymphknotenkonglomerats macht eine Neoplasie (Lymphom, Lymphknotenmetastase) jedoch wahrscheinlicher.

Erweiterte Anamnese und 1. Hospitalisation

Die Patientin wurde zur weiteren Abklärung hospitalisiert. In der mit Dolmetscher geführten Anamnese wurden Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Erkältungssymptome, Dysurie, Nachtschweiss oder Schüttelfrost verneint. Die Patientin gab einen Gewichtsverlust von 1–2 kg in dem Monat vor der Hospitalisation an. Bis auf

einmal jährliche Reisen in den Kosovo zu Verwandten bestanden keine Auslandsreisen. Kein Kontakt zu Tieren, keine Zeckenbisse. Die Umgebungsanamnese war bezüglich Infektionskrankheiten bland. Die Familienanamnese war unauffällig. Nikotin- oder Alkoholgebrauch wurden verneint. Beruflich war die Patientin als Reinigungskraft tätig und lebte seit knapp 20 Jahren in der Schweiz.

In der persönlichen Anamnese waren eine arterielle Hypertonie und eine intermittierende Schmalcomplextachykardie (am ehesten AV-Knoten-Reentrytachykardie) bekannt, die mit Amlodipin resp. Metoprolol medikamentös eingestellt waren.

Die Lymphadenopathie wurde als reaktiv im Rahmen einer viralen Infektion der unteren Luftwege interpretiert und die antibiotische Therapie gestoppt. Infekt- und Rheumaserologien (HIV, CMV, EBV, ANA, ANCA, Rheumafaktor) waren negativ, es zeigte sich einzig eine asymptomatische Bakteriurie (*Escherichia coli* mit ESBL-Aktivität). Eine CT des Abdomens ergab nur eine unspezifische Vermehrung von retroperitonealen Lymphknoten normaler Grösse ohne Hinweis auf eine lymphoproliferative Erkrankung oder Splenomegalie. Während der Hospitalisation war die Patientin stets afebril. Das CRP war spontan regredient auf 60 mg/l. Am 3. Hospitalisationstag drängte die Patientin bei vollständig wiedererlangtem Wohlbefinden auf eine Entlassung nach Hause. Es wurde eine klinische und computertomographische Verlaufskontrolle in sechs Wochen vereinbart.

Kommentar

Eine virale Bronchitis als Ursache einer Lymphadenopathie dieses Ausmasses scheint eher unwahrscheinlich. Da die Klinik sich ohne antibiotische Therapie spontan verbesserte, ist eine bakterielle Ursache sehr unwahrscheinlich. Der Nachweis von ESBL-produzierenden *Escherichia coli* in der Urinkultur dürfte durch die vorgängig verabreichten Antibiotika verursacht sein und hat bei fehlender Klinik keinen Krankheitswert (Kolonisation). Kosovo ist bezüglich nosokomialen Infektionen und multiresistenter Keime ein Hochrisikoland [1, 2]. Es ist daher auch vorstellbar, dass die Patientin den Keim während eines Aufenthaltes dort erworben hat.

Erneute notfallmässige Vorstellung 30 Tage nach Spitalaustritt

Die Patientin suchte bei erneutem Fieber bis 40 °C 30 Tage nach dem ersten Spitalaustritt selbständig unsere Notfallstation auf. Husten, Halsschmerzen, Dysurie, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Veränderungen

Tabelle 1: Die Laborergebnisse der Patientin.

Laborparameter	Referenz	Hospitalisation	
		1. Hospitalisation Tag 1	2. Hospitalisation Tag 1
CRP (mg/l)	<5 mg/l	170	79
Kreatinin (µmol/l)	45–84	62	55
Laktatdehydrogenase (U/l)	<480	412	369
ASAT (U/l)	<35	27	20
ALAT (U/l)	<35	33	23
Alkalische Phosphatase (U/l)	35–52	95	–
GGT (U/l)	<40	77	44
Bilirubin (µmol/l)	<17	6	3
Hämoglobin (g/l)	121–154	115	113
Thrombozyten (G/l)	140–380	213	294
Leukozyten (G/l)	3,5–10,0	6,8	6,2
Neutrophile (G/l)	1,6–7,40	4,8	4,06
Eosinophile (G/l)	0,02–0,4	0	0,05
Basophile (G/l)	0,0–0,15	0,04	0,04
Monozyten (G/l)	0,2–0,93	1,05	1
Lymphozyten (G/l)	1,1–3,50	0,88	1,03

des Stuhlgangs, Gewichtsverlust oder die Einnahme neuer Medikamente wurden verneint.

Auf Nachfrage gab die Patientin an, seit dem letzten Spitalaufenthalt immer wieder subfebrile Temperaturen mit Kältegefühl verspürt zu haben. Die dabei gemessene Temperatur habe bei maximal 37,6 °C gelegen. Klinisch präsentierte sich eine febrile, kardiopulmonal kompensierte Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand. In der körperlichen Untersuchung ergaben sich keine wegweisenden Befunde bezüglich Infektfokus oder Neoplasie. Laboranalytisch imponierten ein erhöhtes CRP und eine normochrom-normozytäre Anämie (Tab. 1). Das CT des Thorax wurde wiederholt und zeigte im Vergleich zur Voruntersuchung eine stationäre mediastinale und axilläre Lymphadenopathie sowie weiterhin Zeichen einer Bronchitis/Bronchiolitis.

Verlauf 2. Hospitalisation

Aufgrund der Vorbehandlung mit diversen Antibiotika, vorgängigem Spitalaufenthalt und der persistierenden Groundglass-Transparenzminderungen im CT wurde eine nosokomiale Pneumonie als Differenzialdiagnose erwogen und eine antibiotische Therapie mit Piperacillin-Tazobactam über fünf Tage verabreicht. Im Verlauf traten jeden Abend Fieberzacken bis maximal 40 °C auf. Tagsüber waren meist subfebrile, vereinzelt afebrile Temperaturen zu verzeichnen.

Während der 2. Hospitalisation war die Patientin während sechs kontinuierlichen Tagen fieberfrei. Danach zeigte sich wieder das vorherige Fiebertypus mit abendlichen Temperaturspitzen bis maximal 40 °C (Abb. 2).

Die bei Eintritt abgenommenen Blutkulturen sowie Serologien (*Coxiella burnetii*, Toxoplasmose, Brucellen, Lues, Bartonellen, Hepatitis B und C) brachten keine Hinweise für eine akute Infektion, Piperacillin-Tazobactam wurde sistiert. Es erfolgte die symptomatische antipyretische Therapie.

Eine Bronchoskopie mit BAL (bronchoalveoläre Lavage) ergab einen unauffälligen endoluminalen Befund, kein Keimnachweis, und in der mittels EBUS-TBNA (endobronchiale, Ultraschall gesteuerte, transbronchiale Nadelaspiration) gewonnenen Zytologie des infrakarinären Lymphknotens keine malignen Zellen oder Granulome.

Schliesslich erfolgte die Mediastinoskopie mit Lymphknotenbiopsie. In der Histologie fanden sich eine gestörte Architektur mit eingestreuten uni- und multinukleierten atypischen Zellen und umgebendem gemischtzellulärem Infiltrat, bestehend aus Histiozyten, eosinophilen Granulozyten und Plasmazellen sowie reichlich reaktiven T-Lymphozyten (CD3). Die atypischen Zellen zeigten immunhistochemisch starke Positivität für CD30 und CD15 bei schwacher bis mässiger Positivität für Pax5. Nachweis von Positivität in einer EBV-in-Situ-Hybridisierung (EBER).

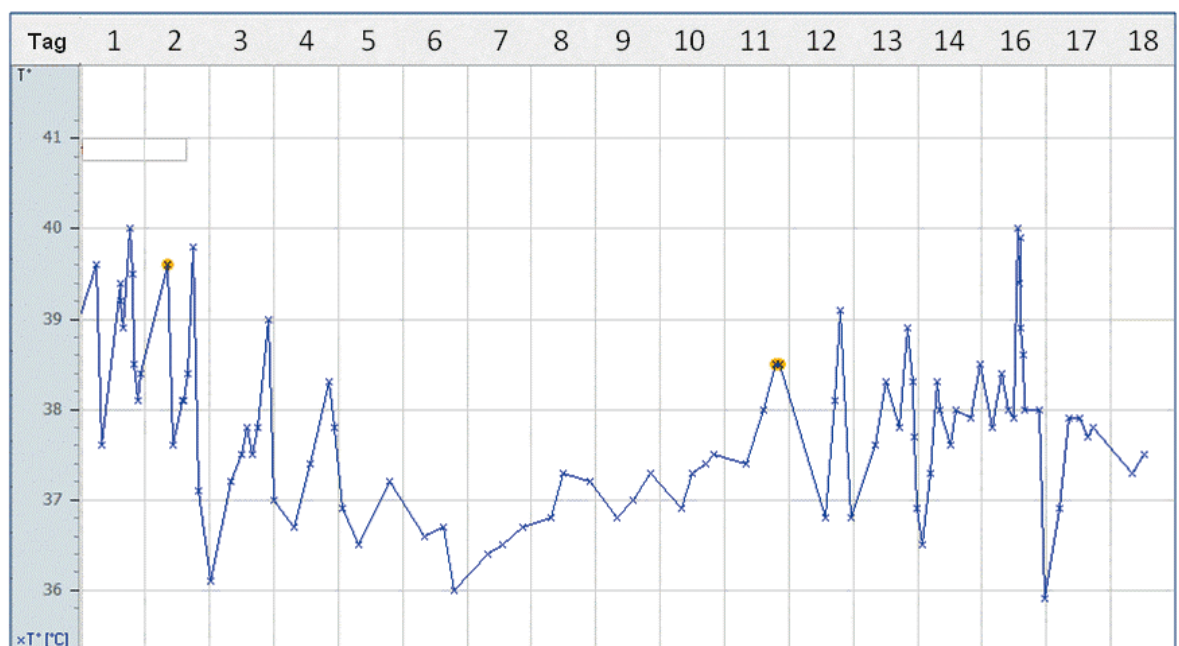


Abbildung 2: Die Fieberkurve der 2. Hospitalisation.

Es wurde die Diagnose eines klassischen Hodgkin-Lymphoms mit interfollikulärem Wachstumsmuster gestellt. Nach Vervollständigung der Staging-Untersuchungen (unter anderem Knochenmarkpunktion) wurde eine Chemotherapie mit 6 Zyklen BEACOPP-esskaliert verabreicht. Der weitere Verlauf war favorabel, die initialen Beschwerden sowie die Lymphadenopathie waren unter der Chemotherapie vollständig regredient.

Kommentar

Die Patientin stellt sich zum 2. Mal mit seit >3 Wochen persistierendem Fieber und fehlender Ursache trotz extensiven Abklärungen vor, was die Definition eines «Fever of unknown origin» erfüllt [3]. Bei genauerer Inspektion der Fieberkurve unserer Patientin zeigt sich das typische Muster eines Pel-Ebstein-Fieber. Pel-Ebstein-Fieber ist definiert als hohes Fieber während ein bis zwei Wochen, gefolgt von einer afebrilen Periode von ein bis zwei Wochen [4]. Intermittierendes, oft abends auftreten-

des Fieber ist bei ca. 35% der Patienten mit M. Hodgkin vorhanden, das klassische Pel-Ebstein-Fieber ist mit einer Häufigkeit von 5–15% seltener [5].

Eine EBUS-TBNA mit Zytologie ist zur Diagnose eines Lymphoms oft nicht geeignet, da die Beurteilung der Lymphknotenarchitektur entscheidend ist für die Einteilung in Lymphomsubtypen. In einer Studie lagen Sensitivität und Spezifität der EBUS-TBNA bei Lymphomen bei nur 57% resp. 100% [6]. In einer weiteren Studie konnte mittels EBUS-TBNA bei lediglich 67% der Patienten die Diagnose und der Lymphomsubtyp bestimmt werden [7]. Ausserdem ist für weiterführende Analysen (z.B. Flowzytometrie, molekulargenetische Analysen) bei einer Zytologie oft zuwenig Material vorhanden.

Retrospektiv deuteten viele Aspekte der Klinik auf die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms hin: Die erhöhte alkalische Phosphatase, der Juckreiz, das typische Pel-Ebstein-Fieber und der Gewichtsverlust. Zudem liegt das Alter der Patientin mit 54 Jahren nahe beim 2. Peak der bimodalen Altersverteilung beim M. Hodgkin (1. Peak 15–34 Jahre, 2. Peak 55 Jahre).

Literatur

- 1 Raka L, Zoutman D, Mulliqi G, Krasniqi S, Dedushaj I, Raka N, et al. Prevalence of nosocomial infections in high-risk units in the university clinical center of Kosova. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2006;27(4):421–3.
- 2 Raka L, Mulliqi G, Dedushaj I, Krasniqi S, Gjergji T, Krasniqi A, et al. Denial, Media and Endurance in Infection Control in Kosova. *International Journal of Infection Control*. 2009;5(1).
- 3 Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:1–30.
- 4 von Ebstein, W. Das chronische Rückfallsfieber, eine neue Infektionskrankheit. *Berlin Klin. Wochenschr.* 1887;24:565–6.
- 5 Reimann HA. Periodic (Pel-Ebstein) fever of lymphomas. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1977;7(1):1–5.
- 6 Steinfurt DP, Conron M, Tsui A, Pasricha SR, Renwick WE, Antippa P, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the evaluation of suspected lymphoma. *J Thorac Oncol*. 2010;5(6):804–9.
- 7 Grosu HB, Iliesiu M, Caraway NP, Medeiros LJ, Lei X, Jimenez CA, et al. Endobronchial Ultrasound – Guided Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis and Subtyping of Lymphoma. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(9):1336–44.

Korrespondenz:
Dr. med. Claudia Scheuter
Inselspital
Universitätsklinik Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
claudia.scheuter[at]insel.ch

Take home message

- bei rezidivierendem Fieber unklarer Ursache ist eine detaillierte Anamneseerhebung und Dokumentation des zeitlichen Verlaufs des Fiebers essentiell, um die initial meist breite Differentialdiagnose einzuengen und eine rationale Abklärung durchzuführen.
- Bei hohen, intermittierend auftretenden Fieberschüben mit fieberfreiem Intervall ist an ein Pel-Ebstein-Fieber im Rahmen eines M. Hodgkin zu denken.
- Bei Lymphomverdacht sollte die Diagnose mittels Gewebebiopsie erfolgen, die genügend Material für diverse Analysen erbringt. Daher ist die Exzision eines ganzen Lymphknotens oder eine grosszügige Lymphknotenexzisionsbiopsie das diagnostische Mittel der Wahl.