

Es muss nicht immer Fieber sein

Thrombopenie und Angstattacke nach Reiserückkehr

Anna-Maria Henning

Hausarztpraxis / Hausärztin, Affoltern am Albis

Erstkonsultation in der Hausarztpraxis

Ein 65-jähriger Schweizer kam im Frühsommer nach einer Reise durch Costa Rica und Kuba für eine Kontrolle in die hausärztliche Sprechstunde. Er war in der Praxis langjährig bekannt und bis auf eine arterielle Hypertonie, die mittels ACE-Hemmer gut eingestellt war, gesund.

Der Rentner war mit seiner Partnerin zwei Monate lang durch die beiden Länder gereist, weshalb die Ferien erlebnisreich aber auch anstrengend waren. Am zweitletzten Tag fühlte er sich plötzlich unwohl, schwach, elend und von Schwindel, Kopfschmerzen hinter den Augen und leichten Bauchschmerzen geplagt. Die nächsten Tage war er anhaltend müde, unmotiviert und appetitlos mit gelegentlicher Diarrhoe. Fieber habe er nicht gemessen, seines Empfindens nach aber nie gehabt. Bereits einen Tag nach dem Flug von Havanna zurück in die Schweiz trat das Paar eine weitere Reise nach Barcelona für drei Tage an, um sich mit allen Kindern zu treffen. Leider kam es dort zu einem Familienstreit und der bereits erschöpfte Patient erlitt einen Zusammenbruch und wurde in ein Spital gebracht. Bei zusätzlicher Angstsymptomatik auf der

Notfallstation wurde eine psychosoziale Überlastung als Ursache der Beschwerden vermutet. Nebenbefundlich fand man eine Hyponatriämie von 127 mmol/l, die mittels Infusion physiologischer Kochsalzlösung korrigiert wurde. Bei gebessertem Allgemeinzustand und einem Natrium von 130 mmol/l wurde der Patient gleichentags wieder entlassen. Am nächsten Tag flog er zurück in die Schweiz und stellte sich einen Tag später in unserer Praxis vor.

Der Patient und seine Partnerin sahen die Beschwerden auch im Rahmen der psychosozialen Überlastung; es habe neben der Reise noch weitere Belastungsfaktoren gegeben, und er wolle sich nun zurücknehmen. Der Blutdruck war auf Nachfrage nie erhöht, in Barcelona sogar tiefer als gewöhnlich (<130/90 mm Hg).

Klinisch präsentierte sich der Patient in einem leicht reduzierten Allgemeinzustand, afebril, kardio-pulmonal kompensiert, nicht dehydriert, hypoton bei 100/70 mm Hg und normokard mit 65/min. Das Abdomen war weich und indolent mit regelrechten Darmgeräuschen, ohne Hepatomegalie. Auffallend war eine generalisierte stammbetonte Rötung der Haut im Sinne eines wegdrückbaren Erythems (Abb. 1).

In den Laboruntersuchungen fanden sich Leukozyten ($4,5 \times 10^9/l$), Hämoglobin (14,9 g/dl), Hämatokrit (43,1%) in der Norm, aber eine Thrombopenie von $61 \times 10^9/l$. Das Natrium war noch leicht erniedrigt (132 mmol/l) bei normalem Kalium (4,4 mmol/l). Das Kreatinin (106 $\mu\text{mol/l}$), ALAT (72 U/l) und Gamma-GT (95 U/l) waren leicht erhöht, das CRP normwertig (1,94 g/l).

Nach Durchsicht des Arztberichtes aus Barcelona zeigte sich bereits dort eine nicht beachtete Thrombopenie von $99 \times 10^9/l$.

Kommentar

Die vorliegenden Befunde lassen sich nicht allein durch eine psychische Überlastung erklären. Aufgrund des plötzlichen Auftretens der Symptomatik bei zuvor gesundem Patienten ist trotz fehlender Fieberanamnese in erster Linie an eine infektiöse Genese zu denken. Die Reiseanamnese erweitert die Zahl der Differentialdiagnosen zusätzlich.



Abbildung 1: Generalisiertes wegdrückbares Erythem.

Aufgrund der hämatologischen Auffälligkeiten mit progredienter Thrombopenie und fehlender Leukozytose bei normalem CRP ist eher von einer viralen Erkrankung auszugehen und eine bakterielle Infektion unwahrscheinlicher. Transaminasenerhöhungen können ebenso bei viralen Infekten, insbesondere bei viralen Hepatitiden und Epstein-Barr-Virus(EBV)-Infektionen, gelegentlich bei Influenza beobachtet werden. Da Influenza-Viren in den gemässigten Klimazonen wie der Schweiz saisonal auftreten, in tropischen Regionen aber ganzjährig aktiv sein können, ist eine Influenza bei einem Tropenrückkehrer zu jeder Jahreszeit möglich [1]. Bei entsprechender Exposition sollte auch an eine HIV-Primärinfektion gedacht werden. Masern, Mumps oder Röteln sind aufgrund der Klinik und des Alters des Patienten unwahrscheinlich. Ein Zeckenstich war zwar nicht erinnerlich, eine Frühsommer-Meningoenzephalitis(FSME)-Infektion ist dennoch eine mögliche Differentialdiagnose; für eine Borreliose fanden sich keine typischen Hinweise wie ein Erythema migrans.

Nach Aufenthalt in einem tropischen Gebiet ist des Weiteren an die dortigen vektorübertragenen Krankheiten zu denken. Costa Rica und Kuba sind malariafrei, Gelbfieber und Japanische Enzephalitis kommen ebenfalls nicht vor. Häufige Infektionskrankheiten sind Dengue, Chikungunya und Zika. Alle drei Infektionen gehen mit Fieber, Kopf- sowie Muskel- und Gelenkschmerzen und möglichen Exanthenen einher. Bei Dengue-Infektionen sind retroorbitale Kopfschmerzen, generalisierte Rötung der Haut, sowie Leuko- und Thrombopenien typisch, und Komplikationen aufgrund des Plasma-Leaking möglich. Eine Zika-Infektion verläuft meist asymptomatisch oder mild, selten kommt es zu neurologischen Komplikationen (Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom oder Fehlentwicklungen des Fetus bei infizierten Schwangeren). Chikungunya ist seltener und vor allem durch symmetrische Arthritiden der kleinen Gelenke charakterisiert [2].

Weitere Abklärungen und Differenzialdiagnostik

Aufgrund des Impfstatus des Patienten lässt sich die Palette der Differenzialdiagnosen weiter einschränken. Für Hepatitis A und B sowie FSME hatte der Patient einen aktuellen Impfschutz. Aufgrund der Anamnese und Klinik sowie der ausgeprägten Thrombopenie und leichten Transaminasenerhöhung war eine Dengue-, Zika- oder EBV-Infektion am wahrscheinlichsten, sodass diese serologisch gesucht wurden. Unter Beachtung der Hyperämie der Haut und der aufgetretenen Hyponatriämie als typische Veränderungen bei Dengue rückt dieses sogar an die oberste Stelle der Liste der Differenzialdiagnosen.

Die antihypertensive Therapie wurde wegen der Hypotonie gestoppt, und der Patient wurde zu ausreichender Flüssigkeitszufuhr sowie Verzicht auf NSAR wegen möglicher Blutungskomplikationen angehalten.

Der Patient fühlte sich am zweiten Tag weiterhin unwohl und müde, jedoch ohne Verschlechterung. Die Thrombozyten fielen auf $55 \times 10^9/l$ ab, das Hämoglobin, der Hämatokrit und die Leukozytenzahl blieben normwertig. Blutungszeichen fanden sich zu keiner Zeit.

Am dritten Tag berichtete der Patient von einer leichten Besserung mit mehr Appetit und weniger Müdigkeit, der Blutdruck war auf 114/80 mm Hg angestiegen. Die Thrombozyten stabilisierten sich bei $58 \times 10^9/l$. Gleichentags trafen die Ergebnisse der Serologien ein und bestätigten eine Dengue-Virus-Infektion, genauer eine akute Reinfektion bei bereits durchgemachtem Dengue (hohes NS1-Antigen bei bereits erhöhten IgG). Eine akute Zika-Infektion fand sich nicht. Bei erhöhtem ZIKA-IgG war eine durchgemachte Zika-Infektion nicht ausgeschlossen, aufgrund von Kreuzaktivitäten können diese Antikörper aber auch durch Infektionen mit anderen Flaviviren wie Dengue, FSME, Gelbfieber, Japanischer Enzephalitis oder nach entsprechender Impfung auftreten [2, 3]. Die EBV-Serologie zeigte eine durchgemachte, keine aktive Infektion.

Kommentar

Dengue ist eine virale Infektionskrankheit, die in (sub-) tropischen Gebieten über die Gelbfiebermücke (*Aedes aegypti*) und vor allem die asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) übertragen wird und für die bisher keine antivirale Therapie existiert. Die Infektion verläuft meist asymptomatisch, kann aber durch das Dengue-Schock-Syndrom letal verlaufen.

Es gibt vier, möglicherweise sogar fünf verschiedene Serotypen [4]. Kreuzimmunitäten der unterschiedlichen Serotypen bestehen nur kurzzeitig, so dass Dengue-Reinfektionen mit anderen Serotypen möglich sind. Sekundäre Infektionen führen zu einer schnelleren Immunantwort mit raschem IgG-Anstieg und durch noch ungeklärte immunologische Prozesse häufig zu schwereren Verläufen [3].

Nach einer Inkubationszeit von 3–7 Tagen durchläuft die Krankheit drei Phasen. Mit einem plötzlichen Krankheitsgefühl beginnt die febrile Phase: Typisch sind Fieber, retroorbitaler Kopfschmerz, Myalgien, gelegentlich Arthralgien, Erytheme oder Exantheme, Hepatomegalie, auch milde Hämorrhagien (Mukosablutungen, Petechien, Hämatome vor allem nach Traumata). Milde bis moderate Thrombopenie und Leukopenie, leichte Transaminasenerhöhungen und Hyponatriämie als häufigste Elektrolytstörung sind möglich [2]. Häufig leiden Patientinnen und

Patienten auch an psychischen Veränderungen wie Angst oder depressiver Symptomatik [5].

Nach 3–7 Tagen tritt bei den meisten Patientinnen und Patienten spontan die Erholungsphase ohne Komplikationen ein. Einige Verläufe gehen jedoch in eine kritische Phase über. Typischerweise sinkt das Fieber in dieser zweiten Phase ab, den Patientinnen und Patienten geht es aber nicht besser. Es kommt zu einem systemischen vaskulären Leck, was sich in einem steigenden Hämatokrit widerspiegelt. In der Folge können Pleuraergüsse, Aszites, Kreislaufdekompensationen und Schock auftreten. Klinische Warnzeichen sind persistierendes Erbrechen, zunehmender abdomineller Schmerz, Hepatomegalie mit Spannungsschmerz, Lethargie und Unruhe. Schwere Thrombopenien und Hämorrhagien können ebenfalls Hinweise auf ein schweres Dengue sein. Patientinnen und Patienten mit Dengue-Fieber, die eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Urinausscheidung sowie einen stabilen Hämatokrit aufweisen, können ambulant behandelt werden. Bis zum Erreichen der Erholungsphase sind tägliche Blutbildkontrollen empfohlen. Die Patientinnen und Patienten sollten instruiert sein, ihren Flüssigkeitshaushalt zu beachten, auf blutverdünnende Medikamente zu verzichten und wissen, wann eine Spitaleinweisung nötig ist. Hospitalisiert werden sollten Patientinnen und Pati-

enten mit Warnzeichen oder relevanten Komorbiditäten. Bei schwerem Plasma-Leck mit Schock, schweren Blutungen oder Organversagen liegt «schweres Dengue» und damit ein Notfall vor. Die Phase der Permeabilitätsstörung dauert nur 48–72 Stunden an, ist jedoch sehr kritisch und bedarf einer strengen Überwachung mit vorsichtiger Flüssigkeitssubstitution. Da es rasch zu Überwässerungen mit kardiopulmonalen Dekompensationen kommen kann, sollte die Behandlung mit Hilfe des Hämatokrit monitoriert werden. Nach zwei bis drei Tagen kommt es schliesslich zur spontanen Erholung, der dritten Phase. Die Patientinnen und Patienten fühlen sich rasch besser, auch die Laborwerte normalisieren sich, wobei die Leukozyten gegenüber den Thrombozyten schneller wieder ansteigen. Gelegentlich persistiert eine Fatigue-Symptomatik über einige Wochen [2, 3].

Verlauf

Dem Reiserückkehrer ging es täglich besser, er hatte wieder Appetit, konnte längere Spaziergänge unternehmen und spürte keine psychischen Veränderungen mehr. Die Thrombozytenzahl fiel nicht weiter ab, und der Hämatokrit blieb stabil, so dass der Patient nicht hospitalisiert werden musste. Innerhalb drei wei-



Asiatische Tigermücke, *Aedes albopictus*, Überträger von Krankheitserregern wie dem Zika-Virus, Chikungunya-Virus und Dengue-Virus. Bildnachweis: CDC/ James Gathany.

terer Tage hatte sich die Thrombozytenzahl vollständig erholt und das Kreatinin (80 µmol/l) und Natrium (140 mmol/l) haben sich normalisiert. Die Transaminasen (ALAT 105 U/l, ASAT 44 U/l) und Gamma-GT 84 U/l waren noch leicht erhöht und normalisierten sich nach einer weiteren Woche. Zwei Wochen später war der Patient beschwerdefrei und hatte seine gewohnte Leistungsfähigkeit wieder erreicht. Hinsichtlich seiner psychosozialen Situation hatte er sich aber trotzdem etwas zurückgenommen, was ihm sehr gutgetan habe.

Kommentar

Pro Jahr treten geschätzt 50 Millionen Dengue-Virus-Infektionen in etwa 100 Ländern mit zunehmender Verbreitung auf [3]. Die asiatische Tigermücke hat sich in den letzten Jahren sogar in Europa inklusive der Schweiz ausgebreitet, für eine Übertragung des Dengue-Virus sind die

Anzahl der Erkrankungen und die Anzahl der Mücken hierzulande aber zu gering [6]. Dennoch ist Dengue auch in der Schweiz ein Thema in der hausärztlichen Sprechstunde, bei der Behandlung von erkrankten Reiserückkehrenden oder bei der Beratung vor einer Reise. Aufgrund der unterschiedlichen Verläufe der Dengue-Infektion sind die Differenzialdiagnosen zahlreich und je nach Krankheitsphase variabel. Um eine gezielte Diagnostik sowie adäquate Betreuung und Beratung der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten, sind Verständnis des Dengue und seiner Besonderheiten notwendig.

Da es bisher keine antivirale Therapie und keine geeignete Impfung gibt, ist die Patienteninstruktion zur Prävention mittels Mückenschutz und zum korrekten Verhalten bei dennoch erfolgter Dengue-Infektion besonders wichtig.

Informed consent

Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten.

Literatur

- 1 Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013;8(2):e54445–e54445.
- 2 WHO/TDR. Handbook for clinical management of dengue. 2012. English.
- 3 Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, et al. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1423–32.
- 4 Taylor-Robinson A. A Putative Fifth Serotype of Dengue – Potential Implications for Diagnosis, Therapy and Vaccine Design. *International Journal of Clinical & Medical Microbiology*. 2016 03/03;1.
- 5 Bhatia M, Saha R. Neuropsychiatric manifestations in dengue fever [Commentary]. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2017 March 1, 2017;10(2):204–6.
- 6 Blum JA, Hatz CF. Dengue- und Chikungunya-Fieber in der Allgemeinpraxis. Die zwölf wichtigsten Fragen. *Schweiz Med Forum*. 2009;9(35):610–4.

Korrespondenz:

Anna-Maria Henning,
prakt. med.
Praxis im Rosenfeld
Betpurstrasse 32
CH-8910 Affoltern am Albis
anna-maria.henning[at]
hin.com

Take-home-message

- Dengue ist auch in der Schweiz ein Thema: bei der Behandlung von Reiserückkehrenden und bei der Beratung vor der Reise.
- Die gezielte und frühzeitige Diagnostik durch Kenntnisse der potenziell letalen Krankheit mit ihren Besonderheiten, inklusive psychischer Symptomatik, kann gefährliche Verläufe abwenden und unnötige Abklärungen vermeiden.
- Durch gute Aufklärung und Instruktion können die meisten Patient/innen ambulant behandelt und Präventionsmassnahmen gefördert werden.