

# Interstitielle Nephritis durch ein Hantavirus nach Auslandsaufenthalt

Detlev Schultze<sup>a</sup>, Walter Fierz<sup>a</sup>, Urs Winiger<sup>b</sup>, Markus Schmidli<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institut für Klinische Mikrobiologie und Immunologie, St. Gallen

<sup>b</sup> Allgemeine Medizin FMH, Waldstatt

<sup>c</sup> Kantonales Spital, Herisau

## Fallschilderung

Ein 32-jähriger Mann erleidet eine bislang nie gekannte Müdigkeit und körperliche Schwäche, 18 Tage nach Rückkehr von einem Finnlandaufenthalt. Nach weiteren drei Tagen tritt hohes Fieber auf (39,4 °C axillär) mit Schüttelfrost und Erbrechen. Die anfänglichen Kopfschmerzen werden von starken Nackenschmerzen abgelöst. Am vierten Tag mit hohem Fieber konsultiert er seinen Hausarzt, der ihn aufgrund der Thrombopenie ( $64 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Norm 150–390  $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), leichten Erythrozyturie und erhöhten akuten Entzündungsparametern (CRP 54 mg/l, Norm <5 mg/l, BSR 37 mm/h) zur stationären Abklärung einweist.

Bei Eintritt findet sich sonographisch eine Splenomegalie (Durchmesser 15 cm), aber kein Fokus für den Status febrilis. Die Laboranalysen zeigen ein CRP von 51 mg/l (Norm <5 mg/l), eine Lymphopenie (800/ $\mu\text{l}$ , Norm 1300–2900/ $\mu\text{l}$ ) und leichte Monozytose (1200/ $\mu\text{l}$ , Norm 300–1000/ $\mu\text{l}$ ) sowie erneut eine Thrombopenie ( $85 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Norm 130–400  $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) und leichte Erythrozyturie. Der 24-Stunden-Sammelurin zeigt eine Polyurie (10 Liter/24 h) mit Proteinurie (Totalprotein 0,61 g/Sz, Norm 0,05–0,1 g/Sz), Erhöhung des  $\alpha$ -1-Mikroglobulins (9,8 mg/l; Norm <8 mg/l), bei normaler Kreatinin-Clearance. Insbesondere das Serumkreatinin ist nicht erhöht. Es wird die Diagnose einer interstitiellen Nephritis gestellt. Die Befunde sowie der vorgängige Aufenthalt des Patienten in Finnland passen zu einer Hantavirus-Infektion.

Die Serologie auf Hantavirus spezifische IgM- und IgG-Antikörper (Hantavirus ELISA, MRL Diagnostics, USA) fällt in der ersten Blutprobe vom fünften Tag nach Einsetzen des Fiebers positiv aus (Hantavirus-IgM positiv; Hantavirus-IgG positiv, Index = 2,5; Normindex <1,2). Mit Einsetzen der Polyurie tritt eine klinische Besserung des Patienten ein und er kann am siebten Krankheitstag entlassen werden.

Beim Follow-up 26 Tage nach Krankheitsbeginn ist der Patient beschwerdefrei, alle abnormal ausgefallenen Laborparameter haben sich normalisiert. Die Hantavirus-spezifischen IgG fallen in den Folgeproben am 13. und am 55. Krankheitstag höher aus (Index 19 bzw. 23). Eine Differenzierung der Hantavirus-Antikörper mit dem Immunoblot (*recomline* Bunyavirus,

Mikrogen, Deutschland) deckt das Puumala-Virus als ursächlichen Hantavirus-Serotyp auf.

## Kommentar

In Finnland treten alljährlich 1000 Fälle der sogenannten Nephropathia epidemica auf, eine durch den Hanta-Typ Puumala-Virus verursachte Erkrankung mit vier Charakteristika [1].

- plötzlicher Krankheitsbeginn,
- Fieber >38 °C
- Kopf-, Rücken- und / oder Bauchschmerzen,
- Proteinurie und Hämaturie sowie Anstieg des Serumkreatinins.

Die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose mit der spezifischen Hantavirus-Diagnostik ermöglicht den Ausschluss anderer Erkrankungen, eine angemessene Überwachung und Behandlung sowie Prognose des Patienten. Die Letalität beträgt 0,1% [2, 3]. Wichtigstes diagnostisches Mittel ist dabei die auf Hantavirus spezifische Serologie. Die Diagnostik mit Zellkultur und Reverse-Transcription-Polymerase-Chain-Reaction(RT-PCR)-Assay ist mangels Sensitivität von beschränktem Wert [4].

Hantaviren gehören zu den «emerging viruses» mit wachsender medizinischer Bedeutung, die weltweit und jährlich zu 60 000–100 000 Hospitalisationen führen [4]. Die natürlichen Wirte von Hantaviren sind Mäuse und Ratten. Insgesamt wurden drei Dutzend Hantavirus-Typen beschrieben. Vier Hantavirus-Typen in Europa/Asien und fünf in Nord-/Südamerika haben sich bislang als humanpathogen herausgestellt [4] (Tab. 1 [↔](#)).

Die Inkubationszeit für Hantavirus-Infektionen des Menschen beträgt 2 bis 3 Wochen (Range: 4 Tage bis 6 Wochen). Zwar verläuft die Infektion mehrheitlich asymptomatisch oder unspezifisch-milde; bei einem Teil der Patienten jedoch bewirkt sie schwerwiegende Symptome und kann gar einen fatalen Verlauf nehmen. Chronische Hantavirus-Infektionen wurden bislang nicht bekannt. Unter der vieldeutigen Symptomatik lassen sich zwei Krankheitsbilder klinisch abgrenzen: Das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) und das Hantavirus-pulmonale Syndrom (HPS) [4]. Letzteres tritt in Nord- und Südamerika auf, führt bei rasch fort-

**Tabelle 1. Übersicht der humanpathogenen Hantaviren und der sie übertragenden Nager.**

Kontinente	Europa und Asien		Nord- und Südamerika
Nager-Subfamilie	Murinae	Arvicolinae	Sigmodontinae
Nager-Spezies <sup>1</sup> als Hauptreservoir – Hantavirus-Serotyp <sup>2</sup>	<i>Apodemus agrarius</i> (Brandmaus) Hantaan-Virus <i>Apodemus flavicollis</i> (Gelbhalsmaus) Dobrava-Virus <i>Rattus norvegicus</i> (Wanderratte) Seoul-Virus	<i>Clethrionomys glareolus</i> (Rötelmaus) Puumala-Virus	<i>Peromyscus maniculatus</i> (Hirschmaus) Sin Nombre-Virus <i>Peromyscus leucopus</i> (Weissfussmaus) New York-Virus <i>Sigmodon hispidus</i> (Baumwollratte) Black Creek Canal-Virus <i>Oligoryzomys palustris</i> (Wasserratte) Bayou-Virus <i>Oligoryzomys longicaudatus</i> (Reisratte) Andes-Virus
Klinische Präsentation	mildes/schweres hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom	Nephropathia epidemica	Hantavirus-pulmonales Syndrom
Letalität	5–15%	<1%	≥45%

<sup>1</sup> Die genannten Nager sind die Reservoirs, daneben kann es z.B. bei hoher Populationsdichte auch zur Übertragung («overspill») auf andere Nager-Spezies kommen.

<sup>2</sup> Die Namensgebung des Hantavirus richtet sich nach dem geographischen Ort seines ersten Nachweises.

schreitender und schwerer pulmonaler Kapillarpermeabilitätsstörung zum Atemnotsyndrom, das mit einer hohen Letalität (30–50%) einher geht [3].

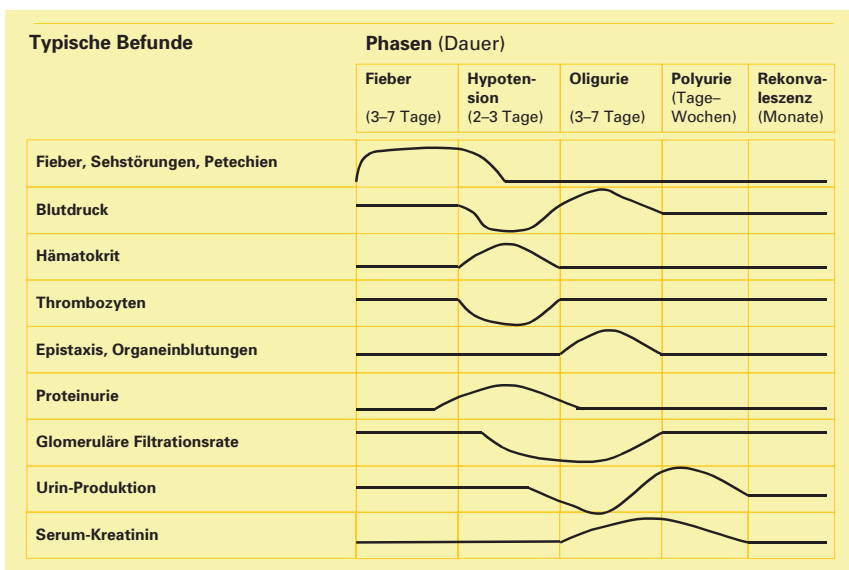
Beim HFRS in Europa und Asien handelt es sich um eine fiebrige Erkrankung mit unterschiedlich ausgeprägter Störung von Hämostase und Nierenfunktion [3, 5]. Die klinische Symptomatik des HFRS, sowohl bei Infektionen mit dem europäischen Serotyp Dobrava-Virus als auch mit dem asiatischen Serotyp Hantaan-Virus, kann in fünf Phasen eingeteilt werden (Abb. 1 [4]). Die mildere Verlaufsform des HFRS, die Nephropathia epidemica, geht zumeist nur

mit einer akuten tubulo-interstitiellen Nephritis und ohne Hämorrhagien einher [3, 5].

Auf den Menschen werden Hantaviren durch Kot, Urin und Speichelabsonderungen von Mäusen und Ratten übertragen, welche mit Hantaviren infiziert sind. Eine Übertragung der Hantaviren von Mensch zu Mensch erfolgt nicht – mit Ausnahme des in Südamerika vorkommenden Serotyps Andes-Virus. Das Hauptreservoir für den Serotyp Puumala-Virus ist die Rötelmaus (*Clethrionomys glareolus*). Sind die virushaltigen Absonderungen der Mäuse einmal eingetrocknet, so können sie aufgewirbelt und inhaliert werden. Auch kann es zur Schmierinfektion durch Gegenstände kommen, die mit Ausscheidungen von Nagern kontaminiert sind. Oft geschieht dies beim Aufenthalt oder der Reinigung von lange geschlossenen Räumen wie Scheunen, Garagen oder Abstellplätzen, die von Mäusen und Ratten besiedelt wurden. Eine Infektion über die Haut ist bei Rissen und anderen Hautverletzungen möglich, ebenso die Übertragung durch kontaminierte Speisen [3, 4]. Fallbeschreibungen deuten darauf hin, dass die Infektion auch durch Bisse übertragen wird [6].

Vertreter von Berufen mit häufigerem Kontakt zu Nagern – Waldarbeiter, Bauern, Militär und Fallensteller – sind mit einem höheren Infektionsrisiko behaftet [4].

Unser Patient hatte in Finnland im Mai 2003 eine Woche mit Trekking verbracht; wobei er auch ein altes verstaubtes Haus inspizierte, das über den Winter leer gestanden war. Genächtigt wurde immer in einem Schulhaus und an Kontakte zu Nagern konnte er sich nicht erinnern. Wegen ihres gutartigen Verlaufs wird die Nephropathia epidemica zumeist symptomatisch



**Abbildung 1.** Fünf charakteristische Phasen des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom.

behandelt. Eine spezifische Therapie mit dem Virustatikum Ribavirin wird insbesondere bei schwereren Hantavirus-Infektionen mit anderen Typen, wie dem Hantaan-Virus, durchgeführt. In Europa ist zurzeit kein zugelassener Impfstoff verfügbar [1].

Infolge zunehmender internationaler Reisen ist künftig häufiger mit importierten Hantavirus-Infektionen zu rechnen. Zwar sind Hantaviren weltweit verbreitet und seit Jahrzehnten bekannt, doch in der Schweiz erworbene Hantavirus-Infektionen wurden bislang erst einmal beschrieben [6, 7]. In Deutschland, wo Erkrankungen mit Hantaviren meldepflichtig sind, werden

sie mittlerweile als häufigste, von Nagern übertragene Zoonose geführt, häufiger noch als Leptospirose, Tularämie und lymphozytische Choriomeningitis [1]. In der Schweiz kann die Hantavirus-Serologie am Institut für Klinische Mikrobiologie und Immunologie (IKMI) in St. Gallen durchgeführt werden.

#### Danksagung

Herrn Christoph Sennhauser, IKMI, danken wir für die kompetente Durchführung der Hantavirus-Serologie und Herrn Prof. Dr. G. Siegl, IKMI, für hilfreiche Kommentare zum Manuskript.

#### Literatur

- 1 Faulde M, Sobe D, Kimmig P, Scharninghausen J. Renal failure and Hantavirus infection in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:751-3.
- 2 Kunz A, Susset MA, Szczepanski B, Braun B. Hantavirus nephropathy («epidemic nephropathy»). *Dtsch Med Wochenschrift* 2002;127:1685-9.
- 3 Kanerva M, Mustonen J, Vaheri A. Pathogenesis of Puumala and other Hantavirus infections. *Rev Med Virol* 1998;8:67-86.

- 4 McCaughey C, Hart CA. Hantaviruses. *J Med Microbiol* 2000;49:587-99.
- 5 Papadimitriou M. Hantavirus nephropathy. *Kidney International* 1995;48:887-902.
- 6 Schultze D, Lundkvist A, Blauenstein U, Heyman P. Tula virus infection associated with fever and exanthema after a wild rodent bite. *Eur J of Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:304-6.
- 7 Troillet N. Hantavirus: an ignored pandemic in Switzerland? *Rev Méd Suisse Romande* 1997;117:3-11.

Korrespondenz:  
Dr. med. Detlev Schultze  
Leitender Arzt  
Institut für Klinische  
Mikrobiologie und Immunologie  
CH-9001 St. Gallen  
[Detlev.Schultze@ikmi.ch](mailto:Detlev.Schultze@ikmi.ch)