

Erste in der Schweiz erworbene Nephropathia epidemica

Detlev Schultze^a, Beatrice Schumacher Rojanawisut^b, Detlev H. Krüger^c, Pascal Meylan^d, Günter Dollenmaier^a

^a Institut für Klinische Mikrobiologie und Immunologie, St. Gallen, ^b Médecine générale FMH, Gland, ^c Institut für Virologie, Helmut-Ruska-Haus, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, ^d Pascal Meylan, Institut de Microbiologie, CHUV, Lausanne

Summary

First case of nephropathia epidemica contracted in Switzerland

The patient, a 43-year-old male living in western Switzerland, presented with unprecedented prostration, fever, vomiting, diarrhoea, gastric pain, dysuria and severe thrombocytopenia. After wide-ranging differential diagnosis comprising urosepsis among others, the patient was diagnosed as having rapid progressive renal failure due to acute tubulointerstitial nephritis. Extensive laboratory investigations finally revealed hantavirus-specific positive IgM and IgG by immunoblot technique. The diagnosis of nephropathia epidemica was confirmed by a hantavirus serotype-specific focus reduction neutralisation test performed on the convalescent serum obtained 4½ months after the onset of symptoms, revealing serotype Puumala virus as the causative agent. The patient was treated symptomatically and could be discharged in good health 10 days after disease onset. Hantaviruses are rodent-borne. This patient must have been infected in Switzerland since his last stay abroad had been prior to the upper limit of incubation time. Hantavirus infection should therefore be considered in Swiss patients with acute nephritis of unknown origin.

Fallschilderung

Ein 43jähriger Mann leidet seit Mai 2007 unter diffusen Myalgien, Fieber, gefolgt von wässrigen Durchfällen mit Erbrechen und Bauchschmerzen. Am vierten Krankheitstag wird er wegen zusätzlicher Dysurie und schwerer Thrombopenie (16; Referenz 150–350 G/L) in Nyon hospitalisiert. Unter der Verdachtsdiagnose einer Urosepsis aufgrund einer Pyelonephritis wird zunächst eine Antibiotikatherapie mit Ceftriaxon begonnen. Aufgrund der rasch fortschreitenden Niereninsuffizienz mit Proteinurie und Hypoalbuminämie sowie diskreten Zeichen eines Leberzellzerfalls wird der Patient am siebten Krankheitstag ans CHUV nach Lausanne verlegt. Bei Eintritt ist der Patient in reduziertem Allgemeinzustand, subfebril (37,4 °C) und hyperten (150/100 mm Hg) bei Normokardie (72/min). Das Abdomen ist diffus druckdolent, jedoch nicht peritonitisch, die Leber 3 cm unter dem Rippenrand palpabel. Auskultatorisch ist eine bilaterale Hypoventilation hörbar mit beidseitig basalen Pleuraergüssen und diskretem perihepatischen Aszites in der thorakoabdominalen Computertomographie. Unter den Laboranalysen finden sich erhöhte Werte von CRP (84; Referenz <5 mg/L), Ferritin (2949; Referenz 30–300 mg/L), Fibrinogen (3,9; Referenz 1,6–3,8 g/L), eine Leukozytose (12,2; Referenz 4,3–10,0 G/L), eine aregenerative normozytäre Anämie (Hämoglobin 125, Referenz 140–180 g/L) sowie Zeichen einer diskreten Hepatolyse (ASAT

56, Referenz 14–50 U/L; LDH 287, Referenz 135/225 U/L) und einer Pankreasbeteiligung (Lipase 195; Referenz <190 U/L). Es besteht eine schwere Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin von 437 (Referenz 62–106 mmol/L), einer Proteinurie (2,76; Referenz <0,15 g/die), diskreten Erythrozyturie mit Leukozyturie, hyalinen und granulären Zylindern im Urinsediment. Ergebnisse der Dopplersonographie erlauben den Ausschluss von Thrombosen der Nierengefässe sowie einer Dilatation von Nierenbecken und Ureteren. Ergebnisse der Urin- und Serum-Eiweisselektrophoresen erlauben den Ausschluss einer Nephropathie infolge monoklonaler Gammopathie, diverse Autoantikörper-Analysen den Ausschluss einer autoimmunen Ursache. Schliesslich wird die Diagnose einer rapid progredienten Niereninsuffizienz aufgrund einer akuten tubulo-interstitiellen Nephritis gestellt, wahrscheinlich parainfektios. Abklärungen auf aktive Infektionen mit HIV, EBV, CMV, Hepatitis A, B, C, Denguevirus und auf Leptospirose fallen allesamt negativ aus, ebenso wie die Analysen auf Vero- und *Clostridium difficile*-Toxin.

Nach umfangreicher Virusdiagnostik wird schliesslich die Hantavirus-Ätiologie in die Diagnostik einbezogen. Eine Serologie mittels Immunoblot (*recomline* Bunyavirus, Mikrogen, Deutschland) im Serum vom neunten Krankheitstag zeigt positive IgM- und IgG-Antikörper, mit Verdacht auf das Puumalavirus als ursächlichen Hantavirus-Serotyp. Ein Neutralisationstest im Stufe-3-Sicherheitslabor aus einer viereinhalb Monate später entnommenen Blutprobe bestätigt diese Verdachtsdiagnose mit neutralisierenden Antikörpern in Serumverdünnung von 1:640 gegen den Serotyp Puumalavirus. Antikörper gegen Dobrava-, Hantaan- und Seoulvirus lassen sich nicht nachweisen (1:<80). Niedrigtitrige Antikörper im Ansatz gegen das Tulavirus (Serumverdünnung 1:80) müssen als kreuzreagierend gegen diesen zum Puumalavirus eng verwandten Serotyp interpretiert werden.

Aufgrund des günstigen Verlaufs der Nephropathie kann der Patient am achten Krankheitstag nach Nyon zurückverlegt und von dort nach zwei Tagen entlassen werden. Der Patient nimmt seine Arbeit 28 Tage nach Erkrankungsbeginn wieder auf.

Kommentar

Dieser Fallbericht schildert ein in der Schweiz differentialdiagnostisch kaum beachtetes, weil seltenes Krankheitsbild, die Nephropathia epide-

mica. Es ist eine Zoonose, die durch Hantaviren zu meist des Serotyps Puumalavirus ausgelöst wird. Die Übertragung der Hantaviren auf den Menschen erfolgt durch Kot, Urin und Speichel-Absonderungen von verschiedenen Mäuse-Spezies und Ratten, welche mit Hantaviren asymptomatisch infiziert sind. Eine Übertragung der Hantaviren von Mensch zu Mensch ist, mit Ausnahme des in Südamerika vorkommenden Serotyps Andesvirus, nicht beschrieben. Das Hauptreservoir für den Serotyp Puumalavirus ist die Rötelmaus (*Myodes glareolus*). Sind die virushaltigen Absonderungen der Mäuse einmal eingetrocknet, können sie aufgewirbelt und inhaliert werden. Es kann auch zur Schmierinfektion durch Gegenstände kommen, die mit Ausscheidungen von Nagern kontaminiert sind. Oft geschieht dies bei Aufenthalt oder 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 [1, 2]. Fallbeschreibungen zeigen, dass die Infektion auch durch Bisse übertragen werden kann [3, 4]. Personen, die durch ihren Beruf oder ihre Wohn- und Lebensumstände Kontakt mit Nagetieren und ihren Ausscheidungen haben, weisen ein erhöhtes Infektionsrisiko auf.

Eigentliche Hantavirus-Epidemien treten während Zeiten von Aussaat und Ernte auf, vorwiegend in Skandinavien im Spätherbst und Winter, wenn die Nager beim ersten Frost den Schutz von Scheunen und menschlichen Behausungen suchen. Vertreter von Berufen mit häufigerem Kontakt zu Nagern – Waldarbeiter, Bauern, Militär und Fallensteller – sind denn auch mit einem höheren Infektionsrisiko behaftet [5].

Die Nephropathia epidemica kann auch durch Vertreter des Serotyps Dobravavirus ausgelöst werden [6]. Ein dritter in Mitteleuropa prävalenter Serotyp, das Tulavirus, wurde in zwei Kasuistiken mit unspezifischer febriler Erkrankung bzw. einem Nieren- und Lungensyndrom beschrieben [3, 7]. Hantaviren bilden das Genus Hantavirus in der Familie Bunyaviridae. Die Serotypen Hantaan-, Seoul-, Puumala- und Dobravavirus verursachen das sogenannte Hämorrhagische Fieber mit Renalem Syndrom (HFRS), charakterisiert durch Nierenversagen, Blutungen und Schock [4, 5]. Die Nephropathia epidemica stellt eine mildere Verlaufsform des klassischen HFRS dar, welches zuerst während des Koreakrieges 1950–53 beschrieben wurde und durch den Serotyp Hantaanvirus übertragen wird.

Nach einer Inkubationszeit von zwei bis fünf Wochen beginnt die Nephropathia epidemica meist abrupt mit hohem Fieber, das drei bis vier Tage dauert, begleitet von unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Kopfschmerz, Myalgien, Schüttelfrost und Sehstörungen, und gefolgt von einer infektionsbedingten Niereninsuffizienz. Kolikar-

tige Flankenschmerzen können urologische Probleme vortäuschen, seltener, wie im vorliegenden Falle, bestehen abdominale Schmerzen mit Diarrhoe, Nausea und Erbrechen. Die dritte Phase der Erkrankung ist durch ein akutes Nierenversagen gekennzeichnet, das sich während der Fieberphase mit Anstieg der Nierenretentionswerte ankündigt, assoziiert mit einer ausgeprägten Proteinurie und einer Mikrohämaturie. Die Urämie und Oligoanurie kann bei einem Teil der Patienten eine passagere Hämodialysebehandlung notwendig machen. Während des Nierenversagens, teilweise auch schon früher, finden sich eine Thrombozytopenie und Leukozytose. Schliesslich leitet eine polyurische Phase die mehrwöchige Rekonvaleszenz ein. Zumeist bewirken Hantavirusinfektionen jedoch unspezifische febrile Erkrankungen oder verlaufen sogar subklinisch [2, 8]. Hantavirusinfektionen hinterlassen eine Immunität, wobei wenig über die natürliche Kreuzimmunität bei Sekundärinfektion mit einer unterschiedlichen Virus-Spezies bekannt ist. In einigen Fällen lassen sich auch extrarenale Manifestationen der Hantavirus-Infektion beobachten, wobei es sich hierbei zumeist um eine Begleithepatitis oder eine Lungenbeteiligung handelt. Vereinzelt wurde auch das Auftreten einer Myokarditis und einer Thyreoiditis sowie eine Beteiligung des Zentralnervensystems beschrieben [2, 8].

Eine spezifische Therapie der Nephropathia epidemica ist zurzeit nicht möglich. Bei schweren Verlaufsformen, die nur äusserst selten auftreten, könnte eine Applikation von Ribavirin einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Die Letalität beträgt unbehandelt etwa 0,1 bis 1% [1].

Wichtigstes diagnostisches Mittel ist die hantavirus-spezifische Serologie. Hingegen ist der Zellkulturnachweis von Hantaviren aus klinischen Proben von beschränktem Wert, da er oft nur nach vorheriger Passage durch Labortiere gelingt und ein Labor mit nicht überall etablierter Biosicherheitsstufe 3 voraussetzt. Auch der Nachweis des Virusgenoms mit Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction-(RT-PCR-) Assay ist in der Routinediagnostik wenig verbreitet, da der Genomnachweis nur während der frühen klinischen Phase und auch hier nicht in allen Fällen gelingt. Die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose mit der spezifischen Hantavirusdiagnostik ermöglicht den Ausschluss anderer Erkrankungen, eine angemessene Überwachung und Behandlung sowie Prognose.

Unser Patient hatte sich zuletzt im Januar 2007 im Ausland (Spanien) aufgehalten. Da die maximale Inkubationszeit von Hantavirus-Infektionen fünf Wochen beträgt, kann der Patient sich seine Infektion nur in der Schweiz zugezogen haben. Somit handelt es sich hier um die erste dokumentierte, in der Schweiz erworbene Nephropathia epidemica. Eine Seroprävalenzstudie im Kanton St. Gallen zeigte, dass Hantavirus-Infektionen mit

der Ausprägung einer Nephropathia epidemica unwahrscheinlich sind, und dass die routinemässige serologische Abklärung auf Patienten mit akuter Nephropathie und entsprechenden Laborergebnissen beschränkt werden kann. Differentialdiagnostisch sollten andere Ursachen einer Nephropathie, wie *Leptospira interrogans*-Infektionen oder die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika, in Betracht gezogen werden [9].

Der Patient kann sich nicht an Kontakte zu Nagern als Überträger dieser Zoonose erinnern. Er arbeitet als Angestellter des Bodenpersonals am Flughafen in Genf, wo er für die Reinigung von kleinen Flugzeugen zuständig ist, die von Destinationen in der ganzen Welt zurückkommen. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Patient durch hantavirushaltige Exkremente im Innenraum eines Flugzeuges infiziert wurde. Seinen Wohnsitz hat er in Gland/VD, wenige Kilometer entfernt vom französischen Departement Jura, wo in 2005 erstmals vermehrt Hantavirus-Infektionen gemeldet wurden (Inzidenz 5,2/100 000 Personen) [10]. Diese Häufung von Hantavirusfällen auch andernorts in Frankreich, Belgien und Deutschland wird auf eine Zunahme der Populationsdichte und -durchseuchung der für die Übertragung verantwortlichen Rötelmaus (*Myodes glareolus*) zurückgeführt [10].

In die Schweiz «importierte» Nephritiden durch Hantaviren wurden nach unserer Kenntnis bislang erst einmal publiziert [11]. Infolge zunehmender internationaler Reisen ist aber künftig häufiger mit importierten Hantavirus-Infektionen zu rechnen. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich infizierte *Myodes glareolus* Populationen in der Schweiz ansiedeln, und es dadurch vermehrt zu autochthonen humanen Puumalavirus-Infektionen kommt. Im Nachbarland Deutschland, wo Erkrankungen mit Hantaviren meldepflichtig sind, wurden im Jahre 2007 1631 klinische Fälle von *Hantavirus*-Infektion erfasst (die meisten davon durch den Serotyp Puumala-Virus bedingt); damit stellt Nephropathia epidemica die häufigste von Nagern übertragene Zoonose dar [12].

Danksagung

Die Autoren danken folgenden Kollegen des CHUV für die Überlassung der Krankengeschichte: Dr. Lorenzo Berwert, Nephrologie, Dr. Sandra Asner, Infektionskrankheiten, Dr. Alain Rossier und Bernard Chevaux, Innere Medizin. Dank gilt ebenfalls den MitarbeiterInnen des Instituts für Virologie in Berlin für die Durchführung der Neutralisationsteste.

Literatur

- 1 Kanerva M, Mustonen J, Vaheri A. Pathogenesis of Puumala and other hantavirus infections. *Rev Med Virol*. 1998;8: 67–86.
- 2 Linderholm M, Elgh F. Clinical characteristics of hantavirus infections on the Eurasian continent. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2001;256:135–51.
- 3 Schultze D, Lundkvist Å, Blauenstein U, Heyman P. Tula virus infection associated with fever and exanthema after a wild rodent bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21: 304–6.
- 4 Dournon E, Moriniere B, Matheron S, Girard PM, Gonzalez JP, Hirsch F, McCormick JB. HFRS after a wild rodent bite in the Haute-Savoie and risk exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet*. 1984;1:676–7.
- 5 Plyusnin A, Kruger DH, and Lundkvist Å. Hantavirus infections in Europe. *Adv Virus Res*. 2001;57:105–36.
- 6 Schütt M, Gerke P, Meisel H, Ulrich R, Krüger DH. Clinical characterization of Dobrava hantavirus infections in Germany. *Clin Nephrol*. 2001;55:371–4.
- 7 Klempa B, Meisel H, Räh S, Bartel J, Ulrich R, Krüger DH. Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of Northeast Germany where Tula hantavirus circulates. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4894–7.
- 8 Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist Å. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect*. 2001;3:1129–44.
- 9 Schultze D, Fierz W, Matter HC, Bankoul S, Niedrig M, Schmiedl A. Cross-sectional survey on hantavirus seroprevalence in canton St. Gallen, Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:21–6.
- 10 Mailles A, Sin MA, Ducoffre G, Heyman P, Koch J, Zeller H. Larger than usual increase in cases of hantavirus infections in Belgium, France and Germany, June 2005. *Eurosurveillance weekly releases*. 2005;10(7) E050721.4.
- 11 Schultze D, Fierz W, Winiger U, Schmidli M. Interstitielle Nephritis durch ein Hantavirus nach Auslandsaufenthalt, Schweiz Med Forum 2004;4(18):482–4.
- 12 Robert Koch Institut: Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten. *Epidemiologisches Bulletin* 2007,47: 444.

Korrespondenz:
Dr. med. Detlev Schultze
Leitender Arzt
Institut für Klinische
Mikrobiologie und Immunologie
CH-9001 St. Gallen
detlev.schultze@ikmi.ch