

Internist 2021 · 62:315–319

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00908-8>

Online publiziert: 25. November 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

### Redaktion

H. Haller, Hannover (Schriftleitung)

B. Salzberger, Regensburg

C.C. Sieber, Nürnberg



A. Hubler<sup>1</sup> · A. Schibli<sup>2</sup> · P. Locher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Innere Medizin Triemli, Departement Innere Medizin, Stadtspital Waid und Triemli, Zürich, Schweiz

<sup>2</sup>Departement Innere Medizin, Abteilung für Infektiologie, Spitalhygiene und Personalmedizin, Stadtspital Waid und Triemli, Zürich, Schweiz

# Fieberschübe, Kopf- und Gliederschmerzen sowie generalisierte Myalgien bei einem 27-jährigen Reiserückkehrer

## Anamnese

Der bisher gesunde 27-jährige Patient stellte sich notfallmäßig mit Fieberschüben, Kopf- und Gliederschmerzen sowie generalisierten Myalgien vor, die 5 Tage zuvor während der Heimreise aus Südfrankreich begonnen hatten. Er hatte in einer ländlichen Unterkunft in Meeresnähe übernachtet und Kontakt mit Meerwasser, jedoch nicht mit Süßwasser gehabt. In der Umgebung wurden Hühner gehalten und es herrschte eine gewisse Unordentlichkeit. Anamnestisch be-

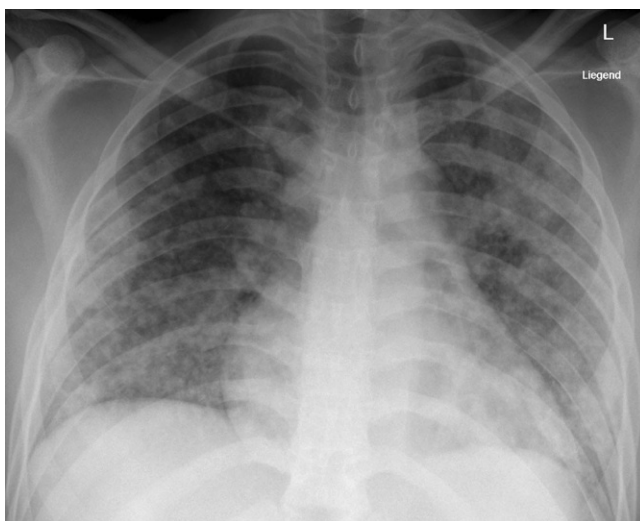
stand keine Medikation außer der aktuellen Einnahme von Paracetamol, Metamizol und Ibuprofen.

## Klinischer Befund

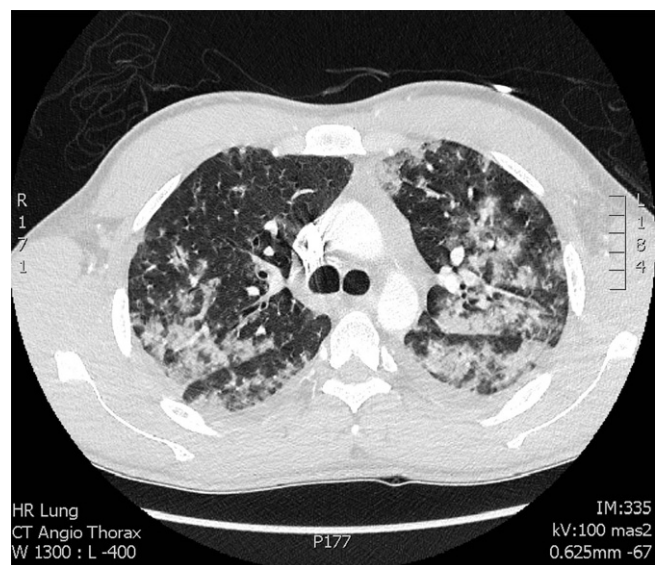
Klinisch dokumentierbar waren Fieber (38,3°C), Tachykardie (Puls 120/min) und initial eine suffiziente Oxygenierung unter Raumluft. Die körperliche Untersuchung ergab keinen Infektfokus, im Urin fanden sich aber eine Leukozyturie und Bakteriurie.

## Laboruntersuchung

Im Laborbefund zeigten sich eine Bilytopenie mit mikrozytärer Anämie (11,5 g/dl, Norm >13,5 g/dl) und Thrombopenie (72.000/μl, Norm >150.000/μl) sowie eine Lymphopenie (230/μl, Norm >1100/μl). Es bestanden ein deutlicher Entzündungszustand (C-reaktives Protein 285 mg/l, Norm <5 mg/l; Prokalkitonin 2,82 ng/ml, Norm <0,1 ng/ml), eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin 178 μmol/l, Norm <104 μmol/l), ein erhöhtes Bilirubin (33 μmol/l, Norm



**Abb. 1** ▲ Konventionelles Röntgenbild des Thorax mit bipulmonalen Konsolidierungen



**Abb. 2** ▲ Computertomographie des Thorax mit bipulmonalen Konsolidierungen

Tab. 1 Mikrobiologische Diagnostik		
Erreger	Test	Resultat
<b>Parasiten</b>		
Malaria	Schnelltest	Negativ
	Dicker Tropfen	Kein Nachweis von Plasmodien
<b>Viren</b>		
Hepatitis A	Serologie	Status nach Infekt oder Impfung (IgM negativ, IgG positiv)
Hepatitis B	Serologie	Status nach Impfung
Hepatitis C	Serologie	Negativ
Hepatitis E	PCR	Negativ
HIV	HIV-Antikörper und -Antigen	Negativ
Zytomegalievirus	Serologie	Negativ
Epstein-Barr-Virus	Serologie	Status nach Infekt (VCA-IgM negativ, VCA-IgG und EBNA-IgG positiv)
Parvovirus B19	PCR	Negativ
Humanes Herpesvirus 6	PCR	Negativ
Denguevirus	Serologie und PCR	Negativ
Hantavirus	Serologie	Negativ
<b>Bakterien</b>		
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	PCR	Negativ
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PCR	Negativ
Brucella	Serologie	Negativ
Leptospira	ELISA-Serologie	IgM positiv, IgG initial negativ, nach 3 Wochen positiv (Serokonversion)
	PCR	Negativ
	MAT-Serologie	Positiv für <i>Leptospira interrogans</i> serovar Copenhageni mit relevantem Titeranstieg nach 3 Wochen
<i>Francisella tularensis</i>	Serologie	Negativ
Rickettsien	Serologie	Negativ
<i>Legionella pneumophila</i>	PCR	Negativ
<i>Coxiella burnetii</i>	Serologie	Negativ

*EBNA* „Epstein Barr virus nuclear antigen“, *ELISA* „enzyme-linked immunosorbent assay“, *HIV* „human immunodeficiency virus“, *IgG* Immunglobulin G, *IgM* Immunglobulin M, *MAT* Mikroagglutinations-test, *PCR* Polymerase-Kettenreaktion, *VCA* „viral capsid antigen“

<21 µmol/l) und erhöhte Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase 111 IU/l, Norm <40 IU/l; Alanin-Aminotransferase 63 IU/l, Norm <41 IU/l) bei normwertiger International Normalized Ratio.

### Apparative Diagnostik

Nebenbefundlich suggerierten ST-Senkungen in den Ableitungen V<sub>3</sub>–V<sub>6</sub> des *Elektrokardiogramms* eine kardiale Beteiligung, allerdings zeigten weder die kardialen Biomarker noch eine *trans-thorakale Echokardiographie* Hinweise auf eine Perimyokarditis. *Konventionell radiologisch* zeigte sich kein pulmo-

nales Infiltrat, *sonographisch* konnte einzig eine leichte Hepatosplenomegalie festgestellt werden und *computertomographisch* wurden größere intrakranielle Störungen ausgeschlossen.

### Verdachtsdiagnose

#### – Urosepsis

### Therapie und weitere Diagnostik

Mit Verdacht auf eine Urosepsis erfolgte die stationäre parenterale Antibiotikatherapie mit Ceftriaxon. Bei progre-

dienter respiratorischer Erschöpfung (Atemfrequenz 24/min; p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> 7,7 kPa, Norm >10 kPa) und enzephalopathischen Symptomen (Konzentrations-schwierigkeiten, Somnolenz) erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation. In der *thorakalen Verlaufsrontgenuntersuchung* zeigten sich zahlreiche kleinfleckige bipulmonale Verschattungen, was *computertomographisch* flächigen Konsolidierungen im Sinne von Infiltraten oder pulmonalen Hämorrhagien entsprach (Abb. 1 und 2).

Die *Blut- und Urinkulturen* zeigten kein bakterielles Wachstum, entsprechend wurde die Differenzialdiagnose erweitert (Tab. 1) und die antibiotische Therapie um Doxycyclin ergänzt. Die weiteren Abklärungen zeigten schließlich einen positiven serologischen Befund („enzyme-linked immunosorbent assay“ [ELISA]) für *Leptospira-interrogans*-Immunglobulin M (IgM), die *Polymerase-Kettenreaktion* (PCR) für Leptospiren war negativ. Zusammenfassend diagnostizierten wir eine ikterische Leptospirose mit Multiorganversagen. Ab dem vierten Hospitalisierungstag kam es zu einer raschen klinischen und laboranalytischen Besserung und der Patient konnte unter Therapie mit Doxycyclin nach Hause entlassen werden.

### Diagnose

#### – Ikterische Leptospirose mit Multiorganversagen (M. Weil)

### Verlauf

In den Verlaufskontrollen nach 2 Wochen und einem Monat zeigte sich nur eine grenzwertige Serokonversion des Leptospiren-Immunglobulin G bei weiterhin erhöhtem IgM (ELISA). Ein zusätzlich durchgeführter *Mikroagglutinations-test* (MAT) zeigte im Serum bei Erstvorstellung keine Antikörper für Leptospiren, jedoch 2 Wochen nach Hospitalisation einen deutlichen Titeranstieg auf 1:3200 für *L. interrogans* serovar Copenhageni. In den Nachkontrollen war der Patient beschwerdefrei, einzig eine leichte Anämie war noch nachweisbar. Die Antibiotikatherapie mit Doxycyclin wurde nach 7 Tagen beendet.

Hier steht eine Anzeige.



## Diskussion

### Erreger

Die Leptospirose ist eine global vorkommende Zoonose mit variierender Inzidenz (0,1–975/100.000 Patientenjahre) und geographischer Präferenz für wärmere Breitengrade [4]. Sie wird durch bakterielle Erreger verschiedener humanpathogener Spezies der Leptospiren verursacht (primär *L. interrogans*). *L. interrogans* wird in über 200 Serovaren unterteilt, wobei in Europa vor allem die Serovaren icterohaemorrhagiae und copenhageni vorkommen [8]. Leptospiren sind als Spirochäten geformte obligate Aerobier mit einem Wachstumsoptimum bei 28–30 °C, was die geographische Präferenz eines warmen Klimas erklärt [8].

### » Als Vektoren fungieren vor allem Nagetiere und Nutztiere

Die Übertragung erfolgt über Kontakt von Hautdefekten oder Schleimhäuten mit dem Urin kolonisierter Tiere. Seltener wurden Übertragungen durch Wasser, Mensch-zu-Mensch-Kontakt oder Tierbisse beobachtet [8]. Als Vektoren fungieren vor allem Nagetiere und Nutztiere. Entsprechend sind Risikopopulationen mit direktem oder indirektem Tierkontakt sowie ein Risiko durch Freizeitaktivitäten im Süßwasser beschrieben [8]. Übertragungen im Meerwasser wurden bisher nicht beschrieben, sodass bei unserem Patienten mit ländlicher Unterkunft eine Übertragung durch Nagetierexkremente naheliegend ist.

### Klinik

Die Klinik der Leptospirose reicht vom asymptomatischen Fremdwirt bis zum Vollbild eines Morbus Weil mit Ikterus und Nierenversagen. Nach einer Inkubationszeit von 3 bis 30 Tagen [7] verläuft die Erkrankung biphasisch: Auf eine etwa 1-wöchige septische Phase folgt eine Immunphase mit Entwicklung von Antikörpern und Beginn der Ausscheidung von Leptospiren im Urin. Die anikterische Leptospirose präsentiert sich mit

Internist 2021 · 62:315–319 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00908-8>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

A. Hubler · A. Schibli · P. Locher

## Fieberschübe, Kopf- und Gliederschmerzen sowie generalisierte Myalgien bei einem 27-jährigen Reiserückkehrer

### Zusammenfassung

Unspezifische grippale Symptome wie Fieber, Gliederschmerzen und Kopfschmerzen kommen in der Hausarztpraxis und Notfallstation sehr häufig vor. Beim septischen Patienten mit positiver Reiseanamnese für wärmere Breitengrade muss die Differenzialdiagnose neben banalen viralen Erkrankungen auf selteneren Ursachen erweitert werden. Ein 27-jähriger Schweizer präsentierte sich mit oben genannten Symptomen nach einem Ferienaufenthalt in Südfrankreich.

Nach rascher Zustandsverschlechterung mit Lungen-, Leber- und Nierenbeteiligung musste der Patient intensivmedizinisch behandelt werden. Die klinisch vermutete Diagnose einer Leptospirose ließ sich im Verlauf serologisch bestätigen.

### Schlüsselwörter

Leptospirose · Reiseassoziierte Erkrankung · Multiorganversagen · Fieber unklarer Genese · Zoonosen

## Febrile episodes, headache and limb pain as well as generalized myalgia in a 27-year-old returning male traveller

### Abstract

Unspecific flu-like symptoms, such as fever, headache and limb pain are encountered very often by general practitioners and in emergency departments. In patients with sepsis and a history of travelling to warmer climates, the differential diagnosis needs to be broader than just commonly encountered viral infections. A 27-year-old Swiss man presented with the symptoms mentioned above after a holiday in the south

of France. The pulmonary, hepatic and renal status rapidly deteriorated and the patient required intensive care. The initially suspected diagnosis of leptospirosis could be confirmed serologically during the course of the disease.

### Keywords

Leptospirosis · Travel-related illness · Multiple organ failure · Fever of unknown origin · Zoonoses

einem febrilen Entzündungszustand, Kopfschmerzen begleitet von Meningismus, stammbetonten Myalgien oder Bauchschmerzen, weniger häufig auch mit makulösem Exanthem oder Petechien. Konjunktivale Suffusionen sind in mehr als der Hälfte der Fälle vorhanden, werden jedoch häufig übersehen [1].

In 5–10 % der Fälle verläuft die Erkrankung als ikterische Leptospirose mit raschem Progress zum Multiorganversagen (Morbus Weil), das pathophysiologisch im Rahmen einer überschießenden Immunreaktion mit Zytokinsturm interpretiert wird [10]. Neben einem Leberversagen manifestiert sich eine progrediente Niereninsuffizienz mit Polyurie durch verminderte Natriumreabsorption im proximalen Tubulus und Kalium-Wasting im distalen Tubulus, seltener kommt es auch zum anurischen Nierenversagen durch interstitielle Nephritis

und akute Tubulusnekrose [2]. Thrombopenien und Gerinnungsstörungen bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnung kommen beim Morbus Weil fast obligat vor [1]. Beschrieben sind zudem assoziierte Perimyokarditiden und die gefürchtete pulmonale Beteiligung mit hoher Letalität aufgrund alveolärer Hämorrhagien oder eines „acute respiratory distress syndrome“ [9].

### Diagnostik

Typische Laborkonstellationen sind erhöhte Entzündungsparameter, Anämie, Thrombopenie, erhöhte Nierenretentionsparameter und ein deutlich erhöhtes Bilirubin mit lediglich leicht erhöhten Transaminasen [1]. Im Urin finden sich häufig eine Proteinurie, Leukozyturie und Mikrohämaturie und in der Lumbalpunktion eine aseptische Me-

ningitis [7]. Leptospiren können direkt mittels Dunkelfeldmikroskopie in Körperflüssigkeiten nachgewiesen und aus Blut, Liquor oder Urin kultiviert werden – beides ist jedoch unzuverlässig, da sowohl die Mikroskopie als auch die bakterielle Kultivierung technisch anspruchsvoll ist.

» Beim Mikroagglutinationstest dauert es nach Symptombeginn 5–7 Tage bis IgM-Antikörper nachweisbar sind

Der diagnostische Beweis einer Leptospirose erfolgt durch PCR-Analyse aus Blut, Liquor oder Urin oder durch serologischen Nachweis mit MAT als Goldstandard [6]. Beim MAT dauert es nach Symptombeginn 5–7 Tage, bis IgM-Antikörper nachweisbar sind. Zur Bestätigung der Infektion ist ein gepaarter Test mit 4-fachem Titeranstieg, typischerweise innerhalb von 3 bis 14 Tagen, beweisend für die Leptospirose. Seltener ist dieses Intervall mehrere Wochen lang, sodass ein längeres Follow-up nach Rekonvaleszenz notwendig ist. Der MAT hat eine hohe Spezifität von >95 %, ist jedoch nicht ubiquitär verfügbar, da für diesen Test vitale Leptospiren benötigt werden. Als labortechnisch einfachere Alternative steht für die initiale Diagnostik eine ELISA-basierte serologische Untersuchung zur Verfügung [5, 7].

## Therapie

Für die Therapie wurde bei schweren Fällen Penicillin oder Ceftriaxon i.v. und bei leichteren Fällen Doxycyclin oder Amoxicillin oral untersucht. Diese Antibiotika zeigten ähnliche Resultate im Outcome. Fällt der Verdacht auf eine Leptospirose, empfiehlt sich eine rasche Antibiotikatherapie, ohne diagnostische Beweise abzuwarten [3]. Die Evidenz zum Nutzen der Antibiotikatherapie ist aufgrund fehlender (qualitativ guter) Studien spärlich und widersprüchlich, einzelne Studien zeigten aber eine verkürzte Krankheitsdauer, einen geringeren Einsatz von Nierenersatzverfahren und eine tiefere Le-

talität. Die Therapiedauer beträgt 7 Tage [3].

Bei Leptospirose mit Multiorganversagen wird eine intensivmedizinische Überwachung empfohlen, wobei primär die initiale Hydratation und Kaliumsubstitution bei polyurischer Niereninsuffizienz und die rasche Dialyse bei Nierenversagen die Morbidität und Letalität vermindern. Zudem kann bei pulmonaler Manifestation eine invasive Beatmung notwendig sein [9]. Bei perimyokardialer Beteiligung sind Rhythmusüberwachung und echokardiographische Kontrollen empfohlen.

## Fazit für die Praxis

- Eine Leptospirose muss bei febrilem Entzündungszustand mit Gliederschmerzen, entsprechender Reiseanamnese und Umgebungsanamnese mit Tierkontakt oder Freizeitaktivität im Wasser differenzialdiagnostisch bedacht werden.
- Zusätzliche Laborhinweise sind Nieren- und Leberversagen sowie eine Blutungsneigung mit Thrombopenie oder verlängerter Prothrombinzeit.
- Die Diagnosesicherung erfolgt serologisch mittels Mikroagglutinationstest als Goldstandard, alternativ mittels Polymerase-Kettenreaktion oder „enzyme-linked immunosorbent assay“.
- Als Antibiotika sind Ceftriaxon oder Penicillin i.v. sowie Doxycyclin oder Amoxicillin oral empfohlen. Die Therapiedauer beträgt 7 Tage.

## Korrespondenzadresse



**A. Hubler**  
Klinik für Innere Medizin  
Triemli, Departement Innere  
Medizin, Stadtspital Waid und  
Triemli  
Birmensdorferstrasse 497,  
8063 Zürich, Schweiz  
alexandra.hubler@  
triemli.zuerich.ch

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Hubler, A. Schibli und P. Locher geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

## Literatur

1. Abgueuen P, Delbos V, Blanvillain J et al (2008) Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect* 57:171–178
2. Araujo ER, Seguro AC, Spichler A et al (2010) Acute kidney injury in human leptospirosis: an immunohistochemical study with pathophysiological correlation. *Virchows Arch* 456:367–375
3. Charan J, Saxena D, Mulla S et al (2013) Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Int J Prev Med* 4:501–510
4. Costa F, Hagan JE, Calcagno J et al (2015) Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 9:e3898
5. Cumberland P, Everard CO, Levett PN (1999) Assessment of the efficacy of an IgM-elisa and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 61:731–734
6. De Abreu Fonseca C, Teixeira De Freitas VL, Calo Romero E et al (2006) Polymerase chain reaction in comparison with serological tests for early diagnosis of human leptospirosis. *Trop Med Int Health* 11:1699–1707
7. Haake DA, Levett PN (2015) Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol* 387:65–97
8. Levett PN (2001) Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 14:296–326
9. Marchiori E, Lourenco S, Setubal S et al (2011) Clinical and imaging manifestations of hemorrhagic pulmonary leptospirosis: a state-of-the-art review. *Lung* 189:1–9
10. Reis EA, Hagan JE, Ribeiro GS et al (2013) Cytokine response signatures in disease progression and development of severe clinical outcomes for leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis* 7:e2457