

## Redaktion

R. Kuhlen, Aachen  
K.E. Unertl, Tübingen

## Intensivmedizin

M. Fischer<sup>1</sup> · J. Wohlrab<sup>1</sup> · J. Radke<sup>2</sup> · W. C. Marsch<sup>1</sup> · J. Soukup<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

# Ulzerierende Herpes-simplex-Infektionen bei intensivpflichtigen Patienten

## Zusammenfassung

Intensivpflichtige Patienten sind latent immunsupprimiert und für opportunistische Infektionen besonders anfällig. Am Beispiel von 3 Kasuistiken soll auf ulzerierende Herpes-simplex-Infektionen bei Patienten unter intensivmedizinischen Bedingungen hingewiesen werden. Klinisch zeigten alle chronische, therapieresistente, flache Hautulzera mit randständigen, teils hämorrhagischen Blasen. In Abstrichen konnten jeweils Herpes-simplex-Viren (2-mal HSV1, 1-mal HSV2) nachgewiesen werden. In einem Fall gelang aus einer Hautbiopsie zusätzlich der immunhistologische Nachweis von HSV Typ I. Bei einer anderen Patientin fand sich HSV2 im Liquor. Alle 3 Patienten verstarben. Obwohl die Herpes-simplex-Infektionen nicht sicher für den letalen Ausgang verantwortlich gemacht werden können, zeigt sich dennoch, dass chronisch-persistierende kutane Herpes-simplex-Infektion unterschätzt werden können. Die korrekte Einordnung wird insbesondere durch das Fehlen des klinisch charakteristischen Leitsymptoms der starken Schmerzhaftigkeit bei bewusstlosen Patienten auf der Intensivstation erschwert.

## Schlüsselwörter

Herpes-simplex-Virus · Intensivmedizin · Immunsuppression

Die Durchseuchung der Bevölkerung mit Herpes-simplex-Viren (HSV) ist sehr hoch und beträgt für HSV Typ I ca. 80% und HSV Typ II ca. 20%. Charakteristisch für Herpes simplex ist die Neigung zu Rezidiven, die für HSV Typ I bei ca. 20% der Bevölkerung angenommen wird. Bei immunkompetenten Personen sind diese Rezidive im Allgemeinen selbstlimitierend [10].

Bei Patienten mit einer eingeschränkten zellulären Immunsituation kann sich hingegen eine persistierende Infektion als chronisch ulzerierender (vegetierender) Herpes entwickeln. Dies wurde besonders bei Patienten mit Morbus Hodgkin und Leukämien [3, 4, 16], aber auch nach Organtransplantationen [19], im Rahmen der HIV-Infektion [11] und bei hereditären Immundefekten [2, 17] beobachtet. Da Patienten unter intensivmedizinischen Bedingungen als latent immunsupprimiert anzusehen sind, sind auch sie Risikopatienten für herpetische Infektionen [6]. Problematisch ist hier jedoch, dass die typische ausgeprägte Schmerzhaftigkeit kutaner Herpesinfektionen bei bewusstlosen Patienten naturgemäß nicht zu erfassen ist. Daher kommt der Kenntnis der klinisch-dermatologischen Charakteristika herpetischer Infektionen auf der Intensivstation eine besondere Bedeutung zu. Diese Problematik soll nachfolgend anhand von 3 klinischen Fällen verdeutlicht werden.

## Kasuistiken

### Fall 1

Eine 77-jährige Patientin (SAPS II bei Aufnahme 41 Punkte) wurde wegen einer Subarachnoidalblutung (Aneurysma A. communicans anterior rechts, Hunt & Hess 3) insgesamt 4 Wochen auf der Intensivstation behandelt. Ein Herpes simplex recidivans ließ sich fremdanamnestic nicht ermitteln. Nach 2 Wochen zeigten sich sakral und gluteal flache, bis 5×3 cm große, polyzyklische Ulzerationen. Im Randbereich waren einzelne trübe Bläschen mit erythematösem Randsaum erkennbar (Abb. 1). Eine unter der klinischen Diagnose von Dekubitalulzera durchgeführte desinfizierende Lokalthherapie mit Brillantgrün und Druckentlastung konnte eine weitere Progredienz des Befundes nicht verhindern. Wiederholt durchgeführte bakterielle Wundabstriche waren steril oder wiesen Keime der Standortflora auf (Staphylococcus epidermidis). In einer Biopsie einer Blase im Randbereich ei-

© Springer-Verlag 2002

Dr. Matthias Fischer  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
Universitätsklinik und Poliklinik für  
Dermatologie und Venerologie,  
Ernst-Kromayer-Str. 5/6, 06097 Halle (Saale)  
E-Mail: matthias.fischer@medizin.uni-halle.de

M. Fischer · J. Wohlrab · J. Radke  
W. C. Marsch · J. Soukup

## Ulcerating Herpes simplex infections in intensive care patients

### Abstract

Herpes simplex infections are potentially a life-threatening situation for immunocompromised as well as critically ill patients. The correct diagnosis is made more difficult in comatose patients by the fact that the characteristic symptom of extreme pain cannot be registered. The clinical dermatological findings (polycyclic configuration, easily bleeding ulcers) are thus especially important in patients under intensive care conditions. As examples, the cases of 3 critically ill patients (subarachnoid bleeding or head injury) developing therapy-resistant, flat sacral or perioral skin ulcers with peripheral blisters are presented. Herpes simplex virus was confirmed immunohistologically and in the smear test. All patients subsequently died. These cases emphasize that patients in the intensive care unit are in danger of developing a chronic persistent Herpes simplex infection due to latent immunosuppression. Chronic persistent Herpes infections may be underrated in intensive therapy, and must always be ruled out in case of therapy-resistant erosions or ulcerations.

### Keywords

Herpes simplex virus · Intensive care medicine · Immunosuppression



Abb. 1 ◀ **Flache Ulzerationen gluteal mit randständigen Blasen (Fall 1)**

nes Ulkus zeigten sich die typischen histologischen Befunde einer Herpesläsion mit intraepidermaler Blase, synzytialen Riesenzellen und einer perinukleär akzentuierten ballonierenden Degeneration von Keratinozyten (Abb. 2). Immunhistochemisch ließ sich HSV-Typ-I-Antigen nachweisen. Der Abstrich auf Herpes-simplex-Virus-Antigen war positiv für Herpes simplex Typ I. Serologisch (EIA) zeigten sich im Serum hochtitrige IgG-Antikörpertiter gegen Herpes simplex I (1.993 IU/ml), Herpes simplex II (>2.000 IU/ml) und Zytomegalie (>2.000 IU/ml) bei jeweils positiven IgM-Antikörpern. Die Patientin verstarb noch bevor eine virustatische Therapie begonnen wurde. Eine Obduktion wurde abgelehnt.

### Fall 2

Ein 68-jähriger Mann (SAPS II bei Aufnahme 47 Punkte) musste wegen eines Schädel-Hirn-Traumas III° mit intrakranieller Blutung intensivmedizinisch behandelt werden. Nach 10 Tagen entwi-

ckelten sich perioral und an der Oberlippe leicht blutende, unregelmäßig begrenzte, flache Ulzerationen, die sich in den folgenden Tagen auf die Nasenflügel ausdehnten. Im Randbereich waren einzelne Bläschen mit erythematösem Randsaum erkennbar. Die klinische Verdachtsdiagnose einer Herpesinfektion ließ sich rasch durch eine Blasengrundzytologie, in der sich synzytiale Riesenzellen und zytopathische Viruseffekte zeigten, sichern. Immunhistochemisch ließ sich im Ausstrich Herpes simplex Typ I nachweisen; daraufhin wurde eine intravenöse Behandlung mit Aciclovir (10 mg/kg 3-mal täglich.) begonnen. Hierunter entfieberte der Patient, und es entwickelten sich keine neuen Bläschen. Zusätzlich konnten im Wundabstrich Candida-Spezies nachgewiesen werden, die als Superinfektion ohne Einfluss auf das Krankheitsgeschehen gewertet wurden. Die Therapie erfolgte mit Fluconazol. Der Patient verstarb am 3. Tag der virustatischen Therapie im Herz-Kreislauf-Versagen. Eine Obduktion erfolgte auf Wunsch der Angehörigen nicht.

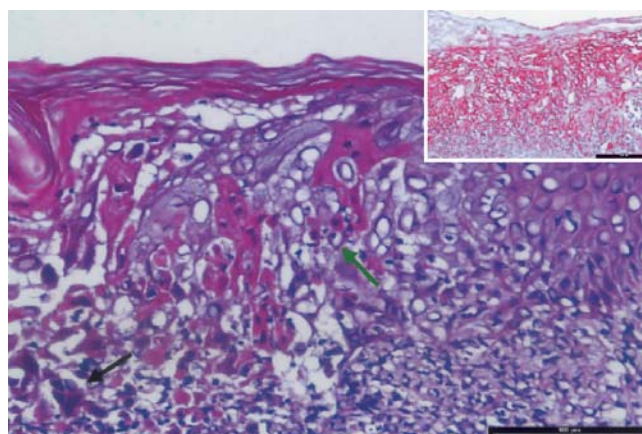


Abb. 2 ▶ **Hautbiopsie Fall 1: Beginnende intraepidermale Blasenbildung mit ballonierender Degeneration von Keratinozyten (grüner Pfeil), synzytialen Riesenzellen (schwarzer Pfeil) und immunhistochemisch (Inset) stark positivem Nachweis von HSV 1**

### Fall 3

Eine 76-jährige Patientin (SAPS II bei Aufnahme 36 Punkte) wurde wegen eines Ramus-communicans-anterior-Aneurysmas (Hunt & Hess 3) insgesamt 6 Wochen intensivmedizinisch und neurochirurgisch behandelt. Nach ca. 4 Wochen fielen zunehmende perianale Ulzerationen sowie rezidivierende Fieberschübe auf. Die Herpesserologie ergab für HSV1-IgG 1.116 IU/ml und HSV2-IgG >2.000 IU/ml. Der Nachweis von IgM-Antikörpern war sowohl für HSV1 als auch für HSV2 negativ. Das HSV-Typ-2-Antigen konnte in den perianalen Ulzerationen mit dem direkten Immunfluoreszenztest belegt werden; im Liquor gelang der HSV2-DNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die Therapie erfolgte intravenös mit Aciclovir in einer Dosierung von 10 mg/kg 3-mal täglich. Die Patientin verstarb am Kreislaufversagen. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

### Diskussion

Chronisch-persistierende Herpesinfektionen sind bei Einschränkungen der T-zellulären Immunitätslage wiederholt sowohl für das Varizella-zoster-Virus (VZV), Zytomegalievirus (CMV) und die Herpes-simplex-Virustypen beschrieben worden [14]. Nur in Einzelfällen sind auch Gesunde betroffen [20]. Die HSV-Infektionen können klinisch sowohl als Papeln, verruköse Knoten und Plaques imponieren [2]. Meistens zeigen sich jedoch die auch in unseren Fällen gefundenen Erosionen oder hämorrhagische Ulzerationen. Die korrekte Diagnose wird bei bewusstlosen Patienten durch die nicht zu erfassende Schmerzhaftigkeit erschwert. Als wichtigen klinischen Charakteristika kommt daher bei intensivpflichtigen Patienten den polyzyklischen, leicht blutenden Ulzera eine besondere Bedeutung zu. Die Verdachtsdiagnose stützt sich daher auf den klinisch-dermatologischen Befund. Dieser kann zur raschen Klärung durch eine Blasengrundzytologie ohne größeren labor-technischen Aufwand, wie in unserem 2. Fall, ergänzt werden. Der Ausstrich wird dabei mit Methylblau oder Giemsa-Färbung gefärbt. Details dieser einfachen Methode sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben worden [5]. Im Falle einer Herpesinfektion zeigen sich mehr-

kernige synzytiale Riesenzellen. Die Methode ist jedoch genau wie der elektronenmikroskopische Nachweis von Herpesviren („negative staining“) nicht spezifisch für Herpes simplex [15]. Beweisend sind entweder der Antigennachweis im Abstrich mit Immunfluoreszenzverfahren (hier ist eine schnelle Diagnose innerhalb 1 h möglich), die PCR oder die (Immun-)Histologie [15]. Die Serologie ist hingegen, wie in unseren Fällen auch, unspezifisch und nicht selten für die verschiedenen Viren der Herpesfamilie positiv [12].

Chronisch-persistierende Herpes-simplex-Infektionen treten typischerweise im Gesicht (perioral) oder im Genitoanal- bzw. Sakralbereich auf [21]. Differenzialdiagnostisch muss besonders in mechanisch belasteten Arealen ein Dekubitus abgegrenzt werden, das unter intensivmedizinischen Bedingungen mit einer Häufigkeit von 33–56% auftritt [18]. Weitere Differenzialdiagnosen, die ebenfalls mit chronischen Ulzerationen der Perianalregion einhergehen können, sind CMV-Infektionen [14] sowie seltener extraintestinale Manifestationen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sowie Hauttuberkulosen [7]. Ein isolierter Schleimhautbefall durch HSV muss darüber hinaus von blasenbildenden Autoimmunerkrankungen wie einem initialen Pemphigus vulgaris abgegrenzt werden. Auch muss das Erythema exsudativum multiforme inklusive seiner alleinigen auf die Schleimhäute begrenzten Variante (Fuchs-Syndrom) bedacht werden. In beiden Fällen hilft die Histologie die Diagnose rasch zu sichern.

Der Nachweis von HSV I im 1. Fall ist ungewöhnlich, da im Genitoanalbereich der Typ II vorherrschend ist. Allerdings sind 10–15% der genitalen Herpes-simplex-Infektionen durch den Serotyp I verursacht [10].

Chronische Herpes-simplex-Infektionen stellen für immunkompromitierte Patienten eine potenziell lebensbedrohliche Situation dar. So fanden Cook et al. [8] unter intensivpflichtigen chirurgischen Patienten in 14% einen positiven kulturellen Nachweis von Viren der Herpesfamilie im Blut oder im Sputum. Diese Patienten zeigten eine Häufung bakterieller und mykotischer Infektionen im Anschluss an Herpesvirus-induzierte Septikämien und eine erhöhte Mortalität, insbesondere wenn sich während der Virusinfektion eine

Thrombozytämie entwickelte. Als weitere Herpes-simplex-induzierte Organkomplikationen sind Pneumonien, Tracheobronchitiden, Keratokonjunktivitis und die Enzephalitis gefürchtet [9, 10].

Eine hoch dosierte intravenöse Therapie mit *Aciclovir* (Standarddosis bei intakter Nierenfunktion 5 mg/kg Körpergewicht 3-mal täglich über 5–7 Tage; ggf. Dosis bis 10 mg/kg K) ist eine wirksame Therapie. In Abhängigkeit des klinischen Ansprechens kann auch eine längere Therapie erforderlich werden. Die Indikation zur systemischen virustatischen Behandlung sollte nach unserer Erfahrung großzügig gestellt werden. Bei *Thymidinkinase-negativen* Stämmen steht Foscarnet (Standarddosis bei intakter Nierenfunktion: 40–60 mg/kg Körpergewicht 3-mal täglich über mindestens 10 Tage) als Therapeutikum zur Verfügung [17, 20]. Die Lokalthherapie konzentriert sich auf die Behandlung der in den allermeisten Fällen vorliegenden bakteriellen Superinfektion. Hier hat sich die Anwendung von Fusidinsäure-haltigen Externa oder 1%igem Clotrimazol in Zinköl bewährt.

Der Infektionsweg ist in den vorliegenden Fällen nicht sicher nachzuvollziehen. Am ehesten ist eine *endogene Reaktivierung* als Ausdruck einer allgemeinen Immunsuppression anzunehmen. Die kutane Ausbreitung erfolgt dann meist durch Autoinokulation [14]. Grundsätzlich ist aber auch eine Übertragung durch das Personal der Intensivstation möglich. Bereits Anfang der 80er-Jahre wurde über die Verbreitung von HSV auf pädiatrischen Intensivstationen durch Angehörige und Personal berichtet [1, 13]. Daher sollte beim Auftreten herpetischer Läsionen bei Patienten auf der Intensivstation auch an diesen potenziellen Übertragungsweg gedacht werden.

### Fazit für die Praxis

Die geschilderten Fälle unterstreichen, dass chronisch-persistierende Herpesinfektionen in der Intensivtherapie unterschätzt werden können und bei therapieresistenten Erosionen oder Ulzerationen immer ausgeschlossen werden müssen. Gleichzeitig zeigt sich der Nutzen einer interdisziplinären Betreuung intensivpflichtiger Patienten, zu der der Dermatologe beitragen kann.

## Literatur

1. Adams G, Stover BH, Keenlyside RA, Hooton TM, Buchman TG, Roizman B, Stewart JA (1981) Nosocomial herpetic infections in a pediatric intensive care unit. *Am J Epidemiol* 113:126–132
2. Beasley KL, Cooley GE, Kao GF, Lowitt MH, Burnett JW, Aurelian L (1997) Herpes simplex vegetans: atypical genital herpes infection in a patient with common variable immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 37:860–863
3. Brown TS, Callen JP (1999) Atypical presentation of herpes simplex virus in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Cutis* 64:123–125
4. Burgoyne M, Burke W (1989) Atypical herpes simplex infection in patients with acute myelogenous leukemia recovering from chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 20:1125–1126
5. Buslau M (1994) Die Blasengrundzytologie (sog. Tzanck-Test) in der Dermatologie. *Akt Dermatol* 20:14–21
6. Chernoff AE, Snyderman DR (1993) Viral infections in the intensive care unit. *New Horiz* 1:279–301
7. Chung CC, Choi CL, Kwok SP, Leung KL, Lau WY, Li AK (1997) Anal and perianal tuberculosis: a report of three cases in 10 years. *J R Coll Surg Edinb* 42:189–190
8. Cook CH, Yenchar JK, Kraner TO, Davies EA, Ferguson RM (1998) Occult herpes family viruses may increase mortality in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 176:357–360
9. Francois-Dufresne A, Garbino J, Ricou B, Wunderli W (1997) ARDS caused by herpes simplex virus pneumonia in a patient with Crohn's disease: a case report. *Intensive Care Med* 23:345–347
10. Fritsch PO (1998) Infektionskrankheiten der Haut. In: Fritsch PO (ed) *Dermatologie und Venerologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 267–272
11. Gbery IP, Djeha D, Kacou DE et al. (1999) Ulcerations genitales chroniques et infection a VIH: a propos de 29 cas. *Med Trop* 59:279–282
12. Goldman BD (2000) Herpes serology for dermatologists. *Arch Dermatol* 136:1158–1161
13. Hammerberg O, Watts J, Chernesky M, Luchsinger I, Rawls W (1983) An outbreak of herpes simplex virus type 1 in an intensive care nursery. *Pediatr Infect Dis* 2:290–294
14. Kamel PL (1992) Cytomegalovirus-associated perianal ulcerations in AIDS. *J Clin Gastroenterol* 14:105–108
15. Lautenschläger S, Kempf W (2000) Herpes genitalis. *Hautarzt* 51: 964–983
16. Leming PD, Martin SE, Zwelling LA (1994) Atypical herpes simplex (HSV) infection in a patient with Hodgkin's disease. *Cancer* 54:3043–3047
17. Modiano P, Salloum E, Gillet-Terver MN et al. (1995) Acyclovir-resistant chronic cutaneous herpes simplex in Wiskott-Aldrich syndrome. *Br J Dermatol* 133:475–478
18. Peerless JR, Davies A, Klein D, Yu D (1999) Skin complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 20:453–467
19. Rand KH, Rasmussen LE, Pollard RB, Arvin A, Merigan TC (1977) Cellular immunity and herpesvirus infections in cardiac-transplant patients. *N Engl J Med* 296:1372–1377
20. Swetter SM, Hill EL, Kern ER, Koelle DM, Posavad CM, Lawrence W, Safrin S (1998) Chronic vulvar ulceration in an immunocompetent woman due to acyclovir-resistant, thymidine kinase-deficient herpes simplex virus. *J Infect Dis* 177:543–550
21. Tyring SK, Carlton SS, Evans T (1998) Herpes. Atypical clinical manifestations. *Dermatol Clin* 16:783–788