

Ein Fall, der unter die Haut geht

Febriler Ikterus mit einem Ratten-schwanz an Komplikationen

Aurelia Rusch^{a*}, dipl. Ärztin; Dr. med. univ. (AT) Sofia Letrari^{a*}; Manuel Frischknecht^b, dipl. Arzt; Dr. med. Simon Ritter^a

^a Klinik für Innere Medizin, Spital Herisau, Herisau; ^b Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

* Geteilte Erstautorenschaft

Hintergrund

Der nachfolgend geschilderte, eindruckliche Fall eines 40-jährigen Mannes mit einem akuten febrilen Ikterus aufgrund einer in der Schweiz selten diagnostizierten Erkrankung lehrt uns aufs Neue, dass eine vertiefte Anamnese doch oft der Schlüssel zur Diagnose sein kann. Sir William Osler (1849–1919) begründete den Leitsatz: «Just listen to your patient, he is telling you the diagnosis.»

Fallbericht

Anamnese

Ein 40-jähriger Patient wurde vom Hausarzt mit seit fünf Tagen bestehenden Glieder- und Gelenkschmerzen, genereller Muskelschwäche, Nausea, Diarrhoe, Dunkelfärbung des Urins sowie Fieber bis 39,6 °C ins regionale Spital zugewiesen.

Als Vorerkrankungen wies der Patient mehrere psychiatrische Störungen (Einnahme von Fluoxetin und Clozapin), ein Asperger-Syndrom und eine schwere Form einer atopischen Dermatitis auf. Kontakt mit an COVID-19 erkrankten Personen, kürzlich erfolgte Auslandsreisen, Einnahme weiterer Medikamente und von Drogen wurden verneint.

Der Patient lebte alleine und zurückgezogen auf dem Land und gab keine speziellen Freizeitaktivitäten an.



Abbildung 1: Multiple Exkorationen im Bereich des Unterarms bei atopischer Dermatitis.

Status

Bei Eintritt präsentierte sich ein im Allgemeinzustand stark reduzierter, wacher und allseits orientierter Patient mit folgenden Vitalparametern: Blutdruck 130/78 mm Hg, Herzfrequenz 112/Minute, Atemfrequenz 20/Minute, auriku-

läre Temperatur 38,0 °C. Haut und Skleren waren stark ikterisch. An den Extremitäten zeigten sich multiple Exkorationen im Rahmen der atopischen Dermatitis (Abb. 1). Die weitere klinische Untersuchung bot keinen Hinweis auf einen Infektfokus.

Tabelle 1: Laborbefunde bei Eintritt

Analyse	Aktueller Wert	Normwert
pH	7,51*	7,35–7,45
pO ₂	9,0 kPa*	11,0–14,4 kPa
pCO ₂	4,1 kPa*	4,5–6,0 kPa
Bikarbonat	24 mmol/l*	22–28 mmol/l
Laktat	1,1 mmol/l*	0,5–1,6 mmol/l
Hämoglobin	115 g/l	137–175 g/l
Leukozyten	11,6 G/l	4,0–10,0 G/l
Stabkernige Granulozyten	9%	0–16%
Segmentkernige Granulozyten	76%	25–62%
Lymphozyten	3%	20–52%
Thrombozyten	52 G/l	150–340 G/l
INR	1,23	0,9–1,1
CRP	311 mg/l	<5,0 mg/l
Procalcitonin	71,6 µg/l	<0,5 µg/l
Natrium	128 mmol/l	136–146 mmol/l
Kalium	3,4 mmol/l	3,5–5,1 mmol/l
Kreatinin	123 µmol/l	<105 µmol/l
GFR nach CKD-EPI	63 ml/min/1,73 m ²	>90 ml/min/1,73 m ²
Bilirubin	133 µmol/l	<20 µmol/l
Alkalische Phosphatase	88 U/l	<120 U/l
ASAT	414 U/l	<50 U/l
ALAT	178 U/l	<50 U/l
LDH	427 U/l	<248 U/l
CK	8088 U/l	<170 U/l
Glukose	5,3 mmol/l	4,1–5,9 mmol/l
Haptoglobin	1,88 g/l	0,3–2,0 g/l

* Parameter aus der arteriellen Blutgasanalyse.

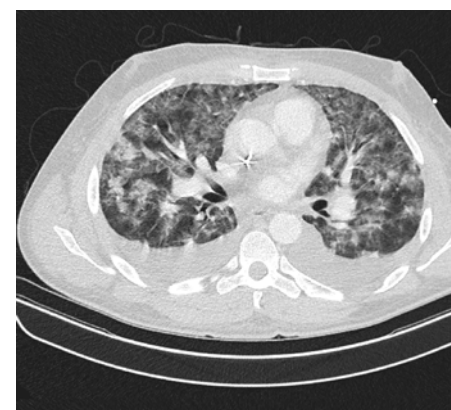
pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; INR: «International Normalized Ratio»; CRP: C-reaktives Protein; GFR nach CKD-EPI: errechnete glomeruläre Filtrationsrate nach der «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»; ASAT: Aspartat-Aminotransferase; ALAT: Alanin-Aminotransferase; LDH: Laktatdehydrogenase; CK: Kreatinkinase.

Abbildung 2: Computertomogramm des Thorax (Axialschnitt) mit ausgedehnten, beidseitigen, fleckförmig konfluierenden und teils «ground-glass»-artig imponierenden Lungeninfiltraten und bilateralen Pleuraergüssen.

Am Folgetag kam es zu einer klinischen Verschlechterung mit Vigilanzminderung, Kreislaufinstabilität, Hypoxämie und progredientem Ikterus (Bilirubin 522 µmol/l [Norm <20]). Im Computertomogramm (CT) des Thorax zeigten sich ausgedehnte, multifokale, grossflächig konfluierende, teils «ground-glass»-artig imponierende pulmonale Infiltrate beidseits (Abb. 2).

Ein septischer Schock mit Multiorganversagen und «acute respiratory distress syndrome» (ARDS) wurde diagnostiziert. Die Therapie auf der Intensivstation umfasste eine Kreislaufstabilisierung mit Flüssigkeitssubstitution, die Gabe von Noradrenalin sowie eine Hämodialyse bei anurischem Nierenversagen (Kreatinin 444 µmol/l [Norm <105], GFR nach CKD-EPI 13 ml/min/1,73 m² [Norm >90, errechnete glomeruläre Filtrationsrate nach der «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»]). Der Patient musste wegen pulmonaler Erschöpfung mit respiratorischer Globalinsuffizienz am vierten Hospitalisationstag intubiert und maschinell beatmet werden. Aufgrund der nachträglich erhobenen vertieften Anamnese mit Tierhaltung von Ratten (vier Tiere, zwei davon kürzlich aus einem Tierheim aufgenommen) wurde die antibiotische Therapie empirisch mit Doxycyclin per os ergänzt, um eine mögliche Zoonose abzudecken.

Befunde und initiales Management

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Laborbefunde ersichtlich. Das Urinsediment war unauffällig.

In der Abdomensonographie imponierte eine Splenomegalie mit 14 cm im Längsdurchmesser bei normaler Lebermorphologie ohne Gallenabflussstörung.

Die weiterführende erste Infektdiagnostik (nasopharyngealer Abstrich auf SARS-CoV-2-RNA, Serologien auf HIV, Zytomegalievirus

[CMV], Epstein-Barr-Virus [EBV], Hepatitis A, B, C und E, *Treponema pallidum*) war unauffällig. Die Urin- und mehrere Blutkulturen blieben ohne Erregernachweis. Der Clozapinspiegel lag im therapeutischen Bereich. Bei Verdachtsdiagnose einer bakteriellen Infektion ohne Fokus wurden eine intravenöse (i.v.) Flüssigkeitsgabe mit Ringerfundin® und eine empirische antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure i.v. gestartet.

Diagnose

Die Anamnese mit Nagetierexposition und die klinische Trias mit febrilem Ikterus, ARDS und akutem Nierenversagen führte zum Verdacht einer Leptospirose. Die serologische Diagnostik wurde um *Francisella tularensis* sowie *Leptospira (L.) interrogans* erweitert. Die IgM-Antikörper gegen *L. interrogans* waren positiv mit einem Titeranstieg und einer IgG-Serokonversion nach vier Wochen (Tab. 2).

Tabelle 2: Leptospiren-spezifische Laborbefunde

Untersuchung	Laborwert (Normwert)
Urin-PCR	Positiv (Negativ)
<i>L. interrogans</i> -IgG • bei Diagnose • nach 4 Wochen	• 4 U/ml (<10 U/ml) • 54 U/ml
<i>L. interrogans</i> -IgM • bei Diagnose • nach 4 Wochen	• 52 U/ml (<15 U/ml) • >100 U/ml
Leptospiren-Typisierung	Titer (Normwert)
<i>L. canicola</i>	1:2560 (<1:20)
<i>L. copenhageni</i>	1:1280 (<1:20)
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	1:640 (<1:20)
<i>L. australis</i>	1:640 (<1:20)

Serologie-Untersuchung mittels ELISA («Enzyme-linked Immunosorbent Assay»), Firma Virion/Serion; Typisierung mit Mikroagglutinationstest (MAT) aus Blutserum, Institut für Veterinärbakteriologie, Bern.

L.: *Leptospira*. PCR: Polymerasekettenreaktion.

Leptospiren konnten mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) im Urin nachgewiesen werden. Eine PCR aus dem Serum wurde nicht durchgeführt. Die serologische Typisierung mittels Mikroagglutinationstest (MAT) ergab die höchsten Titer bei folgenden vier Serovaren: *L. canicola*, *L. copenhageni*, *L. icterohaemorrhagiae* und *L. australis* (Tab. 2).

Die Serologie auf Francisellen fiel negativ aus. Ebenfalls konnte kulturell kein *Streptobacillus moniliformis*, Erreger des Rattenbissfiebers, nachgewiesen werden.

Zusammen mit den klinischen Befunden konnte die Diagnose eines Morbus Weil, einer seltenen Komplikation der Leptospirose, gestellt werden.

Therapie und Verlauf

Die antibiotische Therapie wurde auf Penicillin i.v. umgestellt. Am Respirator bestand ein maximaler Sauerstoffbedarf mit hohen Beatmungsdrücken, sodass der Patient ins Zentrumsspital verlegt wurde. Dort erfolgte eine Bronchoskopie mit Entfernung eines blutigen Sekretpfropfs aus dem Oberlappenbronchus. Im weiteren Verlauf konnte das Noradrenalin ausgeschlichen werden. Nach sieben Tagen wurde der Patient erfolgreich extubiert und schliesslich ins regionale Spital zurückverlegt. Bei persistierendem Nierenversagen mit Hypervolämie musste das renale Ersatzverfahren intermittierend für insgesamt vier Wochen weitergeführt werden. Der Patient konnte nach 31 Tagen Hospitalisation in die Rehabilitation entlassen werden. Aufgrund der engen Beziehung des Patienten zu seinen Ratten wurden die

Tiere nicht wie üblich euthanasiert, sondern durch eine Veterinärin mit Penicillin behandelt. Eine vorgängige Analyse zur Serotypisierung des Rattenurins auf Leptospiren wäre interessant gewesen, wurde aber nicht vorgenommen.

Diskussion

Die Leptospirose ist eine weltweit bedeutende Zoonose, verursacht durch die spiralförmigen, gramnegativen, aeroben Spirochäten. Die Klassifikation der Leptospiren ist im Wandel mit aktuell 64 beschriebenen Spezies, wobei insbesondere *L. interrogans* und *L. kirschneri* als am humanpathogensten gelten. *L. interrogans* lässt sich wiederum in diverse Serovare unterteilen [1]. Weltweit treten jährlich schätzungsweise mehr als eine Million Fälle und fast 60 000 Todesfälle auf, wobei die Inzidenz in tropischen Gebieten zehnmal höher ist als in Gebieten mit gemässigtem Klima [2]. Leptospiren sind bei Wild- und Nutztieren weit verbreitet, wichtige Reservoirs sind unter anderem Schafe, Rinder, Hunde und insbesondere Nagetiere [3]. Diese Tiere sind häufig asymptomatische Träger der in den proximalen Nierentubuli verweilenden Spirochäten und scheiden diese im Urin aus [4]. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt meist durch direkten oder indirekten Kontakt mit dem Urin infizierter Tiere, zum Beispiel über kleine Hautläsionen oder die orale Aufnahme von kontaminiertem Wasser oder kontaminierten Nahrungsmitteln [3]. Risikofaktoren für eine Leptospirose stellen direkte Kontakte mit Tieren oder deren Ausscheidungen (bei Kanalarbeit, in der Landwirtschaft, bei

Wassersport oder in der Tierhaltung) sowie eine beschädigte Hautbarriere dar.

Bei unserem Patienten scheint es wahrscheinlich, dass die kurz zuvor aus dem Tierheim aufgenommenen Ratten Träger von Leptospiren waren mit folglich kutaner Inokulation durch die Hautläsionen bei atopischer Dermatitis. Der Nachweis mehrerer Serovare im MAT (Tab. 2) lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass es bei der Serotypisierung häufig zu Kreuzreaktionen der Antikörper mit anderen Serovaren kommen kann. Ratten sind am häufigsten Träger der Serovare *L. icterohaemorrhagiae* und *L. copenhageni*, die bei unserem Patienten positiv ausfielen.

Die Diagnose einer Leptospirose stellt sich mit dem Verdachtsmoment in der Anamnese, der Klinik und laboranalytischen Diagnostik (Kultur, Serologie, Molekularbiologie). Als Goldstandard gelten traditionell ein vierfacher Titeranstieg oder ein einzelner Titer $\geq 1:400$ bis 1:800 im MAT, eine direkte Isolation der Erreger aus sterilem Material oder eine positive PCR einer pathogenen Spezies. Beim MAT, dem serologischen Standardverfahren, wird Patientenserum mit lebenden Leptospirenstämmen versetzt. Liegen spezifische Antikörper vor, bilden sich mikroskopisch sichtbare Verklumpungen (Agglutinationen). MAT sind kaum verfügbar und schwierig durchzuführen, weshalb andere serologische Methoden wie zum Beispiel der «Enzyme-linked Immunosorbent Assay» (ELISA) im klinischen Alltag genutzt werden. Nachteil der serologischen Diagnostik ist die zeitliche Verzögerung vom Symptombeginn zur Serokonversion, was frühestens nach 5–10 Tagen zu erwarten ist. Zunehmend an Bedeutung gewinnt daher die PCR-Diagnostik, da der Nachweis der Pathogene früher im Krankheitsverlauf gelingt. Die PCR kann im Blut (in der Frühphase bis 10 Tage ab Symptombeginn), im Liquor (5–15 Tage ab Symptombeginn) oder im Urin (15–25 Tage ab Symptombeginn) erfolgen [5, 6]. In der Klinik ist ein kombinierter serologischer und molekularbiologischer Diagnostikansatz am sinnvollsten, abhängig vom Zeitpunkt seit Symptombeginn und von den betroffenen Organsystemen. Die restlichen Laborparameter sind unspezifisch, oftmals finden sich eine Leukozytose, Thrombozytopenie sowie Erhöhung von C-reaktivem Protein (CRP), Bilirubin und Transaminasen.

Die Manifestation der Leptospirose ist unterschiedlich und verläuft meist mild und selbstlimitierend. Nach einer Inkubationszeit von 5–14 Tagen treten in einer ersten bakteriämischen Krankheitsphase grippeähnliche Symptome auf. Konjunktivale Suffusionen sind ein typisches, aber leicht zu übersehendes Zeichen [3]. Nach einem 2- bis 9-tägigen Intervall kann die zweite, immunvermittelte Phase folgen. In

5–10% der Fälle entwickeln die Betroffenen eine schwere Verlaufsform, die nach dem Erstbeschreiber Adolf Weil im Jahr 1886 «Morbus Weil» benannt wird [7], mit akutem Leberversagen mit Ikterus, akuter Niereninsuffizienz, pulmonaler Hämorrhagie sowie ARDS [3, 8]. Diese Verlaufsform ist in der Schweiz sehr selten und hat eine hohe Mortalität bis über 50% [3], insbesondere bei Vorliegen eines Leptospirose-assoziierten pulmonalen hämorrhagischen Syndroms, das zu massiven Lungenblutungen führen kann [3]. Beim Morbus Weil tritt häufig ein akutes Nierenversagen auf, charakteristischweise durch eine akute interstitielle Nephritis bedingt. Im Rahmen der Sepsis kommt eine Tubulusnekrose hinzu, die schliesslich zur Notwendigkeit einer Hämodialyse führen kann [3]. Der Ikterus wird durch eine Störung des Sekretionsvorganges des konjugierten Bilirubins und/oder eine hämolytische Anämie hervorgerufen. Durch die Vasodilatation besteht ein Risiko für milde Blutungen (Ekchymosen, konjunktivale Suffusionen, Epistaxis), seltener kommt es zu schweren pulmonalen Blutungen [3]. Die respiratorische Verschlechterung bei unserem Patienten mit «ground-glass»-artigen Veränderungen im CT und bronchoskopisch ersichtlichem Blutkoagel könnte auf eine diffuse pulmonale Hämorrhagie zurückzuführen sein.

Die Behandlung der Leptospirose richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Bei milden Verläufen kann möglicherweise der Progress zu einer schweren Form verhindert werden, zudem verkürzen sich die Krankheitsdauer und die Dauer der Erregerausscheidung im Urin. In diesen Fällen ist Doxycyclin, Azithromycin oder Amoxicillin über sieben Tage empfohlen. Bei schweren Verläufen wird eine parenterale antibiotische Therapie mit Penicillin G, Amoxicillin, Doxycyclin oder Ceftriaxon während mindestens sieben Tagen empfohlen. Der Einsatz von Steroiden in der Immunphase ist umstritten [9]. Die weitere Behandlung des

Morbus Weil umfasst supportive Massnahmen wie Nierenersatzverfahren und maschinelle Beatmung, wie dies im Falle des jungen Rattenhalters der Fall war.

Korrespondenz

Dr. med. Simon Ritter
Departement Innere Medizin
Spitalverbund Appenzell Ausserrhoden
Spital Herisau
Spitalstrasse 6
CH-9100 Herisau
simon.ritter[at]svar.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Verdankung

Die Autoren danken Dr. med. Philipp Lampe, Facharzt für Radiologie, Radiologie Herisau AG, Spital Herisau, für die Anfertigung und Überlassung des CT-Bildes.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, Neela VK, Bernet E, Thibeaux R, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(5):e0007270.
- 2 Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0003898.
- 3 Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65–97.
- 4 Sterling CR, Thiermann AB. Urban rats as chronic carriers of leptospirosis: an ultrastructural investigation. *Vet Pathol*. 1981;18(5):628–37.
- 5 Waggoner JJ, Pinsky BA. Molecular diagnostics for human leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(5):440–5.
- 6 Bahuaud O, Pastuszka A, Le Brun C, Ehrmann S, Lanotte P. Seven Years Leptospirosis Follow-Up in a Critical Care Unit of a French Metropolitan Hospital; Role of Real Time PCR for a Quick and Acute Diagnosis. *J Clin Med*. 2020;9(9):3011.
- 7 Weil A. Ueber eine eigentümliche, mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende, acute Infektionskrankheit. *Dtsch Arch klin Med*. 1886;39:209–32.
- 8 Jilg N, Lau ES, Baker MA, Levy BD, Loscalzo J. A Treacherous Course. *N Engl J Med*. 2021;384:860–5.
- 9 Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, Samarasena K, Wijesinghe I, Parthippan B, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:743–50.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Leptospirose ist in Europa eine seltene Differentialdiagnose des febrilen Ikterus.
- Eine gute Umgebungsanamnese scheint elementar und kann schneller zur Verdachtsdiagnose und somit adäquaten Therapie führen.
- Die Infektion durch Leptospiren kann unter anderem durch den Kontakt mit erregerehaltigem Rattenurin erfolgen.
- Beim Morbus Weil kommt es zu einem schweren Verlauf mit febrilem Ikterus, anurischem Nierenversagen, pulmonaler Hämorrhagie und akutem Atemnotsyndrom (ARDS) mit hoher Mortalität.



Aurelia Rusch, dipl. Ärztin
Klinik für Innere Medizin,
Spital Herisau, Herisau



Dr. med. univ. (AT) Sofia Letrari
Klinik für Innere Medizin,
Spital Herisau, Herisau