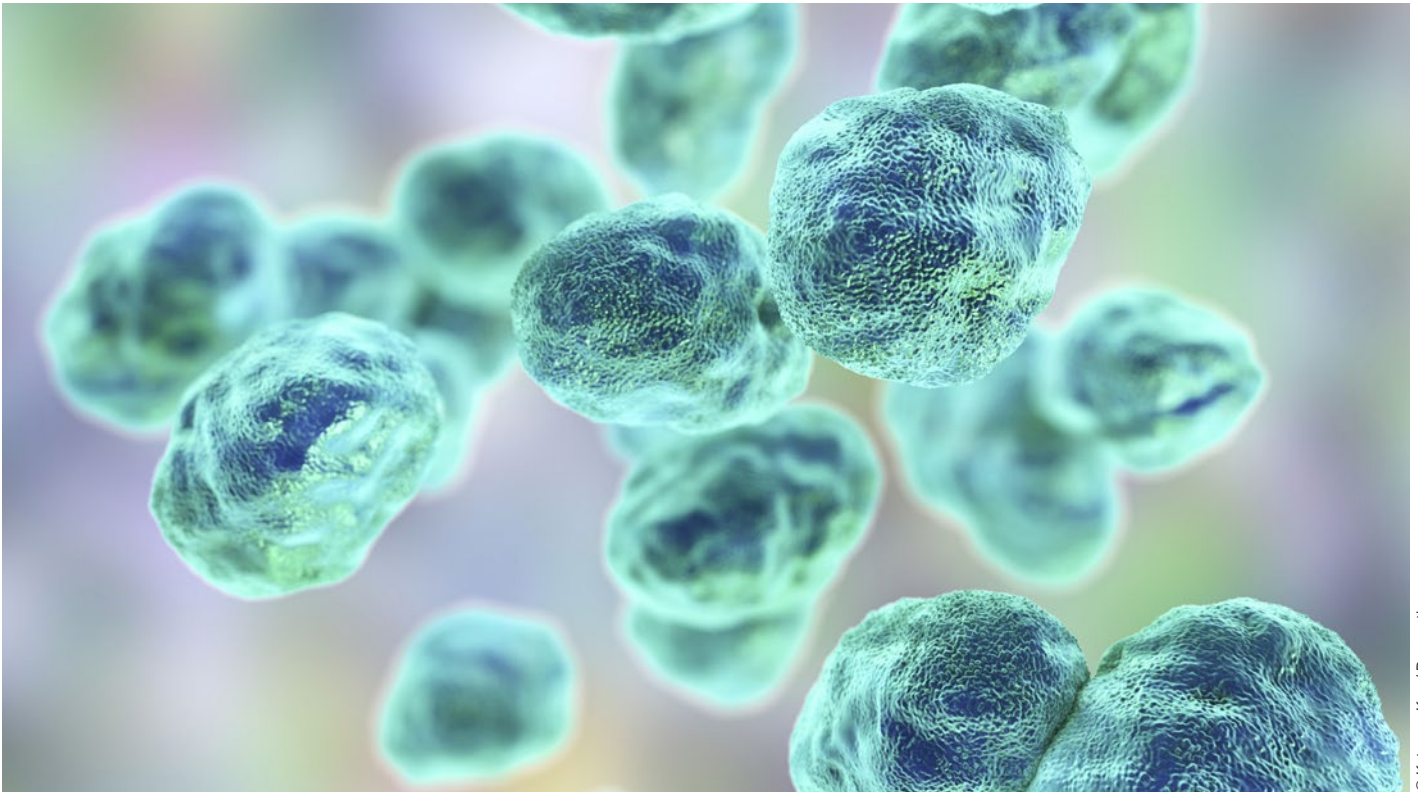




© Katerina Kon / Dreamstime

Bakterien des Typs *Francisella tularensis*, 3D-Illustration.

Unklares Fieber

Keine Diagnose durch die Hose

Dr. med. Mirjam Hug*, Thomas Tröster*, dipl. Arzt; Dr. med. Roman Gaudenz; Dr. med. Rebecca Berz

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Spital Nidwalden AG, Stans

* Geteilte Erstautorschaft

Hintergrund

Auch in komplexen oder unklaren Fällen werden im modernen medizinischen Alltag eine genaue Anamnese und umfassende Untersuchung immer wieder vernachlässigt, da man sich zunehmend auf die breit verfügbare Bildgebung und Labordiagnostik verlässt. Jedoch können so rasch relevante Befunde verpasst werden, was zu relevanten Diagnoseverzögerungen führt.

Dass dagegen eine detaillierte Anamnese und eine vollständige körperliche Untersuchung fleissige und hartnäckig suchende Internisten und Internistinnen belohnen, zeigt folgender Fallbericht.

Fallbericht

Anamnese

In den Sommerferien erfolgte die Zuweisung eines 70-jährigen Patienten durch den Hausarzt aufgrund eines Status febrilis (bis 39,0 °C) seit einer Woche, verbunden mit allgemeiner Schwäche und generalisierten Schmerzen. Seit dem Vortag bestünden zudem ein leichter, unproduktiver Husten ohne Atemnot und ohne thorakale Schmerzen sowie ein moderates holozepales Druckgefühl. Die restliche Systemanamnese war unergiebig. Die Reiseanamnese war negativ, Zeckenbisse wurden verneint, der Patient berichtete jedoch, oft in der Natur (Berge, Wald) unterwegs zu sein.

In der persönlichen Anamnese fanden sich eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und ein Diabetes mellitus Typ 2. Der Patient bestätigte einen moderaten Nikotinkonsum und verneinte, an Allergien zu leiden. Zur regelmässigen Medikation des Patienten gehörten Acetylsalicylsäure, Rosuvastatin, ein langwirksames Insulin, Metformin und Saxagliptin.

Status

In der initialen internistischen Statuserhebung zeigte sich der 70-jährige Patient in leicht reduziertem Allgemeinzustand mit unauffälligem neurologischen, kardiopulmonalen und abdominalen Untersuchungsbefund. Auf die Erhe-

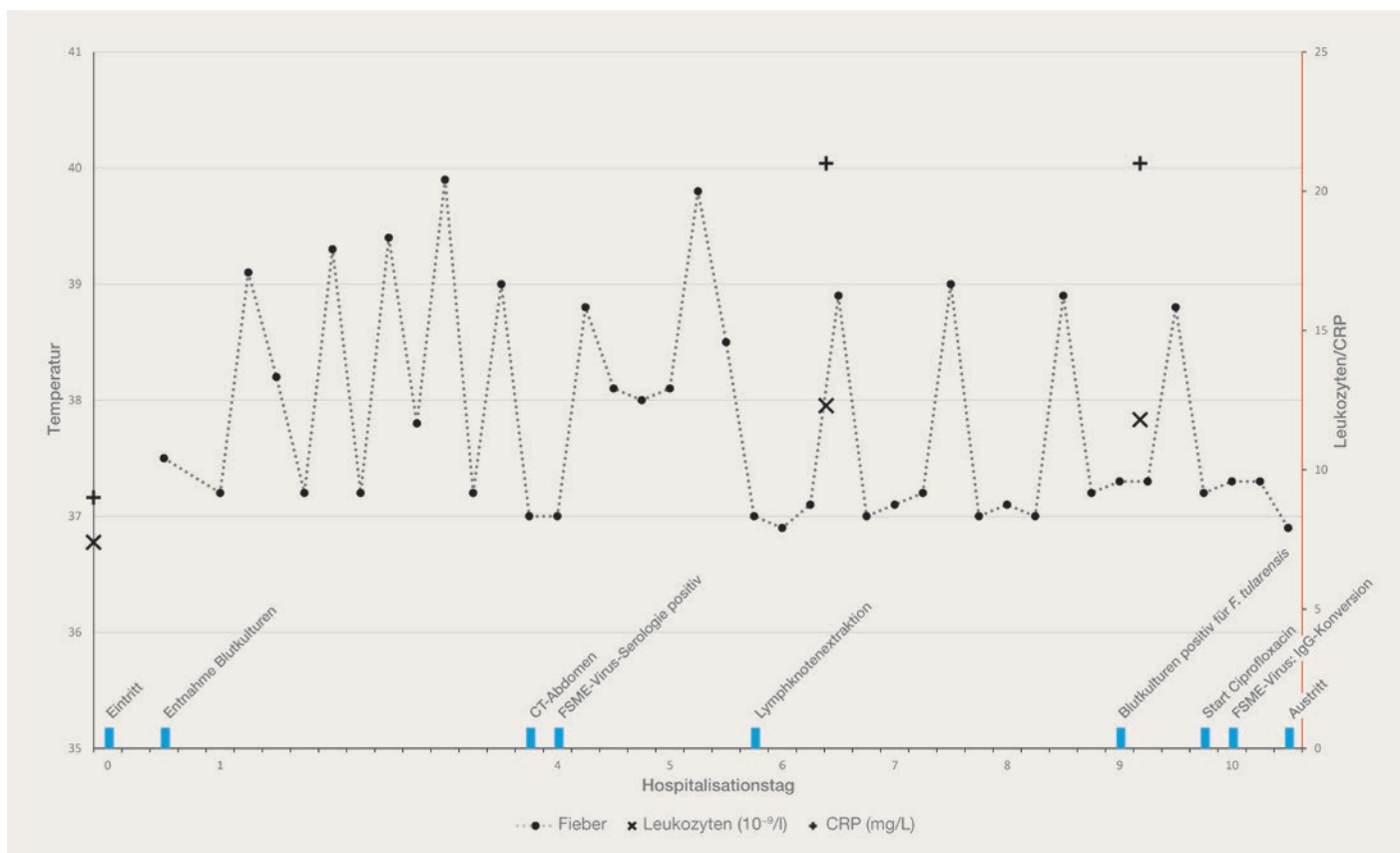


Abbildung 1: Timeline mit Fieberkurve, Laborwerten und Untersuchungsergebnissen.

CT: Computertomographie; F.: *Francisella*; FSME: Frühsommermeningoenzephalitis; IgG: Immunglobulin G.

bung eines ausgiebigen Lymphknoten-Status wurde aufgrund der zeitlichen Belastung auf der Notfallstation verzichtet.

Befunde

Das Ruhe-Elektrokardiogramm, eine Sonographie des Abdomens und ein Röntgenbild sowie eine Computertomographie (CT) des Thorax waren unauffällig. Laborchemisch zeigten sich bei Eintritt normwertige Leukozyten, ein C-reaktives Protein (CRP) von 9 mg/l sowie eine normochrome, normozytäre Anämie. Blutkulturen wurden abgenommen.

Verlauf

Aufgrund des unklaren Fieberfokus erfolgte die stationäre Aufnahme. Auf eine antibiotische Therapie wurde aufgrund des tolerablen Allgemeinzustands und der fast normwertigen Entzündungsparameter zunächst verzichtet.

Im weiteren Verlauf wurden tägliche Fieberspitzen bis zu 39,9°C (Abb. 1), begleitet von Schweissausbrüchen und Schüttelfrost, beobachtet, mit Beschwerdefreiheit in den afebrilen Phasen. Laborchemisch fiel während des elftägigen Aufenthalts lediglich ein leichter Anstieg des CRP (von 9 auf 21 mg/l) und der Leukozyten (von 7,4 auf 12,8 G/l) auf.

Ein CT des Abdomens zur weiteren Fokussuche am vierten Hospitalisationstag zeigte

eine unklare inguinale, iliakale und periaortale Lymphadenopathie linksseitig (Abb. 2).

Eine erneute klinische Untersuchung zeigte eine entsprechende inguinale Lymphadenopathie sowie eine Papel am medialen Oberschenkel links interpretiert wurde.

Es folgte eine inguinale Lymphknotenexstirpation zur histologischen Beurteilung. Gleichentags ergab die Serologie den Verdacht auf eine frische Frühsommermeningoenzephalitis-(FSME-)Virus-Infektion (positives Immunglobulin-[Ig]-M bei negativem IgG), ohne Hinweise auf das Vorliegen von *Francisella* (*F. tularensis*), Hepatitis-Viren, Humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) oder rheumatologischen Markern (antinukleäre Antikörper [ANA], antineutrophile zytoplasmatische Antikörper [ANCA], Rheumafaktor [RF]).

Die symptomatische Therapie, insbesondere die Antipyrese, wurde fortgeführt, und eine Konversion des FSME-Virus-IgG sowie die Lymphknotenhistologie wurden abgewartet.

Diagnose

Am neunten Hospitalisationstag zeigten die bebrüteten Blutkulturen das Wachstum von *F. tularensis* und die Lymphknotenhistologie eine dazu passende retikulozytär abszedierte Lymphadeni-

tis. Schliesslich ergab die serologische Verlaufskontrolle eine IgG-Serokonversion für die FSME-Virus-Infektion wie auch erstmals den Nachweis von *Francisella-tularensis*-Antikörpern.

Ursächlich für den Status febrilis sahen wir somit eine Doppelinfektion mit *F. tularensis* sowie dem FSME-Virus an. Retrospektiv entpuppte sich die Papel am linken Oberschenkel als typisches Eschar.

Therapie

Eine zweiwöchige antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin 2 × 750 mg täglich wurde initiiert und der Patient nach Hause entlassen.

Die hausärztliche Verlaufskontrolle verlief unauffällig bei beschwerdefreiem Patienten.



Abbildung 2: Computertomogramm des Abdomens, Transversalebene: Periaortale Lymphadenopathie links.



Abbildung 3: Klinischer Befund am 10. Hospitalisationstag. Eschar am medialen Oberschenkel links.

Diskussion

Eine Reihe von Faktoren führten bei unserem oligosymptomatischen Patienten zur Diagnoseverzögerung: 1. eine inkomplette initiale Untersuchung, 2. eine «ablenkende» positive FSME-Serologie, 3. eine initial negative Tularämie-Serologie und 4. die Fehlbeurteilung des Eschars (Abb. 3) als Furunkel, aufgrund der fehlenden Erfahrung mit Tularämie.

Da die Diagnosestellung der Tularämie somit auf dem Wachstum der Blutkulturen basierte, war dies mit einer verspäteten Diagnosestellung der Doppelinfection und einem damit verbundenen verzögerten Therapiebeginn assoziiert.

Die Tularämie (auch Hasenpest, «rabbit fever», «O'hara's disease» oder Lemmingfieber genannt) ist eine durch gramnegative Bakterien der Spezies *F. tularensis* hervorgerufene Anthropozoonose.

Das Bakterium kommt in der Umwelt vor und befällt vor allem Nager, Hasen und Kaninchen. Aber auch Rinder, Pferde, Schafe, Hunde, Katzen, Vögel und Amphibien können an Tularämie erkranken. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt via

- Zecken- oder Insektenstich;
- direkten Kontakt mit infizierten Tieren respektive deren Kot oder Kadavern;
- Inhalation oder Kontakt mit kontaminierter Erde, Wasser oder Staub.

Die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht beschrieben [1]. Aufgrund von hoher Kontagiosität, Umweltpersistenz, möglicher Aerosolübertragung und schwe-

ren Krankheitsverläufen besteht seit 2004 in der Schweiz eine Meldepflicht für *F. tularensis*-Infektionen bei Mensch und Tier [2]. Zudem gilt der Erreger als mögliche biologische Waffe [1].

Der klinische Schweregrad reicht von asymptomatischen Verläufen (circa 1/3) bis zum schwersten klinischen Zustandsbild mit septischem Schock. Zu den häufigsten Symptomen gehören eine generalisierte Lymphadenopathie (96%), Fieber (97%) und Pharyngitis (34%). In 45% der Fälle imponiert die Eintrittspforte als Papel, Ulkus oder Eschar (Abb. 3). Etwa ein Drittel der Betroffenen leidet an Übelkeit und Erbrechen, im klinischen Status kann eine Hepatosplenomegalie auffallen [1].

Die Inkubationszeit liegt zwischen einem und zehn Tagen. Unter leitliniengerechter Behandlung liegt die Sterblichkeit bei unter 4%, unbehandelt versterben 30% der Erkrankten [1]. Je nach Infektionsweg zeigen sich unterschiedliche Verlaufsformen der Tularämie mit möglicher Überlappung [1]: man unterscheidet den ulzeroglandulären, glandulären, oropharyngealen, okuloglandulären, typhoidalen (septische Verlaufsform) und pneumonischen Verlauf, wobei für die beiden erstgenannten

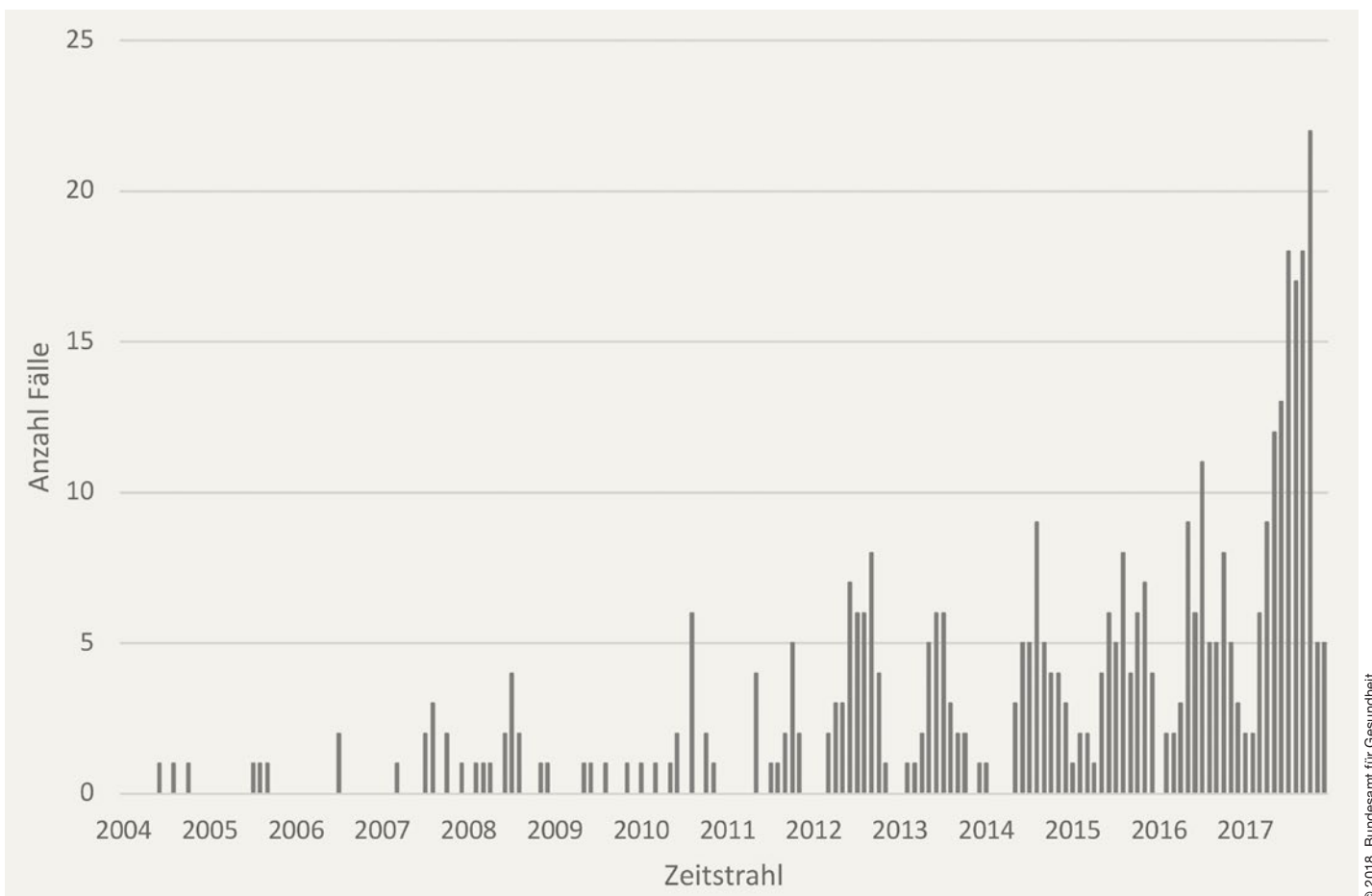


Abbildung 4: Gemeldete Tularämie-Fälle seit Einführung der Meldepflicht im Jahr 2004; jeder Balken entspricht den pro Monat beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) gemeldeten Fällen (n = 409) (aus [2]: Bundesamt für Gesundheit (BAG). Tularämie: Eine seltene zeckenübertragene Krankheit breitet sich aus. BAG-Bulletin. 2018;18:13–8. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Verlaufsformen ein (unbemerkt) Insektenstich als Übertragungsweg postuliert wird.

In Zusammenschau aller Befunde sahen wir das Eschar verbunden mit der computertomographisch nachgewiesenen lokalen Lymphadenopathie im Rahmen einer ulzeroglandulären Tularämie. Zur Bestätigung einer frischen Infektion ist ein vierfacher Antikörpertiter-Anstieg zwei bis vier Wochen nach Ersttestung erforderlich [1]. In unserem Fall konvertierten die Serumantikörper nach einer Woche, auf eine weitere Kontrolle wurde aufgrund der positiven Blutkulturen und bei passender Histologie verzichtet.

Der Erregernachweis für Tularämie aus Blutkulturen, Gewebeproben oder Abstrichen gelingt nicht immer, sollte aber in jedem Fall vor einer empirischen antibiotischen Therapie angestrebt werden. Als gezielte Therapie kommen Aminoglykoside, Fluorchinolone oder Tetracycline zum Einsatz. Ciprofloxacin wird zunehmend bei milden und moderaten Verläufen bevorzugt, da es aufgrund seiner bakteriziden Wirkung eine geringere Rezidivrate als Doxycyclin sowie eine tiefere minimale Hemmkonzentration und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als Gentamicin zeigt [3, 4]. Aufgrund der vielfältigen und unspezifischen Klinik kommen differentialdiagnostisch diverse (Infektions-)Krankheiten infrage [2, 5].

In der Schweiz wurden zwischen 2010 und 2017 rund 375 Fälle von Tularämie registriert. Seit 2015 wird eine Zunahme der Fallzahlen beobachtet [2] (Abb. 4), sodass sowohl Ärztinnen und Ärzte in Regionalspitälern als auch solche in Niederlassung immer öfter mit dieser vermeintlich seltenen Diagnose in Berührung kommen.

Korrespondenz

Dr. med. Roman Gaudenz
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Spital Nidwalden AG
Ennetmooserstrasse 19
CH-6370 Stans
roman.gaudenz[at]spital-nidwalden.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.



Dr. med. Mirjam Hug
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Spital Nidwalden AG, Stans



Thomas Tröster, dipl. Arzt
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Spital Nidwalden AG, Stans

Das Wichtigste für die Praxis

- «Keine Diagnose durch die Unterhose»: Für einen vollständigen internistischen Status muss der Patient oder die Patientin mindestens bis auf die Unterwäsche entkleidet werden. «Versteckte» Läsionen in Regionen, die gerne übergangen werden (Oberschenkel/Intimregion, Rücken, Haaransatz, Axilla, Lymphknoten inguinal), geben häufig wesentliche Hinweise für Differentialdiagnosen.
- Bei unklarem Fieber, Lymphadenopathie und/oder Eschar ist neben einem breiten differentialdiagnostischen Spektrum auch an die Tularämie zu denken und gegebenenfalls eine frühzeitige empirische Therapie nach Probenentnahme einzuleiten.
- Zecken in unseren Breitengraden sind nicht nur Vektoren für die geläufigen Infektionen durch FSME-Viren und Borrelien, sondern zunehmend Überträger von weiteren Erkrankungen, wobei auch Doppelinfektionen möglich sind.
- Aufgrund der Kontagiosität soll bei einem Tularämie-Verdacht das Labor entsprechend informiert werden, um Ansteckungen des Laborpersonals zu vermeiden.
- Bei unklaren klinischen Fällen sind auch vermeintlich unwichtige Nebenfunde im Hinterkopf zu behalten. Diese können sich bei der Diagnosefindung als entscheidendes Puzzelstück erweisen!

Verdankung

Die Autoren danken dem Patienten für seine Einwilligung zur Verwendung seiner Anamnese und Befunde sowie zur Publikation dieses Falles. Weiter danken die Autoren Dr. med. Frank Flömer (Radiologie, Spital Nidwalden) für die Beurteilung der CT-Bilder.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Löscher T, Burchard GD, Lang W. Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. New York, Stuttgart: Thieme Verlag; 2010.
- 2 Bundesamt für Gesundheit BAG, Hg. BAG Bulletin 18/2018. Tularämie [Internet]. Bern: BAG; 2018 [abgerufen am 04.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/tularaemie.html>
- 3 Kohlmann R, Geis G, Gattermann SG. Die Tularämie in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr. 2014;139(27):1417–22.
- 4 Yeni DK, Büyüç F, Ashraf A, Shah MSUD. Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. Folia Microbiol (Praha). 2021;66(1):1–14.
- 5 Robert Koch-Institut. Tularämie, RKI-Ratgeber [Internet]. Berlin: RKI; 2016 [abgerufen am 04.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tularaemie.html