Redaktion

H. Haller, Hannover (Schriftleitung)

B. Salzberger, Regensburg

C.C. Sieber, Nürnberg

CrossMark

M. Mahmud¹ · C. Winkelmann² · S. Harendza¹¹ III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland² Innere Medizin, Krankenhaus Buchholz, Buchholz, Deutschland

Fulminantes akutes Nierenversagen nach Cholezystektomie bei einer 45-jährigen Patientin

Anamnese

Im Dezember 2017 wurde eine 45-jährige Patientin mit Fieber und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen in einem Krankenhaus der Regelversorgung aufgenommen. Sie berichtete über Fieber bis 39°C, das etwa eine Woche vor der stationären Aufnahme erstmalig aufgetreten war, und über rechtsseitige Oberbauchschmerzen, die zwischenzeitlich sistierten, sodass die Patientin ihrem Beruf weiter nachgehen konnte. Nach wenigen Tagen kehrten die Symptome zurück, begleitet von Nausea mit Emesis, Myalgien, Zephalgien und einem starken Krankheitsgefühl. Die Patientin nahm daraufhin einmalig 800 mg Ibuprofen ein. Diarrhö bestand nicht. Unter dem Verdacht auf eine Cholezystitis bei seit mehreren Jahren bekannter Cholelithiasis erfolgte die stationäre Einweisung durch die Hausärztin. An relevanten Vorerkrankungen waren eine Zöliakie sowie eine Eisenmangelanämie bekannt.

Befunde

Klinischer Befund

Bei Aufnahme war die Patientin in reduziertem Allgemeinzustand bei normalem Ernährungszustand. Es bestand Fieber (39,0°C), die übrigen Vitalparameter waren unauffällig. Die körperliche Untersuchung war bis auf einen deutlichen, nicht von Abwehrspannung begleiteten Druckschmerz im rechten Oberbauch ohne pathologischen Befund.

Laborbefunde

Das C-reaktive Protein (CRP) war mit 22 mg/l (Normbereich: <5 mg/l) leicht erhöht, die Leukozyten lagen mit 3,1 Mrd./l (Normbereich: 3,8–10 Mrd./l) bei im Differenzialblutbild imponierender Lymphopenie leicht unterhalb des Referenzbereichs. Weiterhin auffällig war eine Thrombozytopenie von 112 Mrd./l (Normbereich: 130–350 Mrd./l). Die sonstigen Laborparameter waren unauffällig. Insbesondere die Cholestaseparameter zeigten sich nicht erhöht. Das Serumkreatinin war mit 0,68 mg/dl normwertig (Normbereich: 0,5–0,9 mg/dl).

Apparative Befunde

In der *Abdomensonographie* fand sich eine Cholezystolithiasis mit mehreren Konkrementen bei fehlenden Zeichen einer akuten Cholezystitis (Abb. 1). Ein Hydrops oder eine intra- oder ex-

trahepatische Cholestase lag nicht vor. Beide Nieren wie auch die übrigen Abdominalorgane stellten sich unauffällig dar.

Therapie und Verlauf

Aufgrund des persistierenden Fiebers und der klinisch imponierenden rechtsseitigen Oberbauchschmerzen erfolgte trotz sonographisch fehlenden sicheren Korrelats einer Cholezystitis eine laparoskopische Cholezystektomie. Der intraoperative Befund konnte den klinischen Verdacht der Cholezystitis nicht bestätigen. Im postoperativen Verlauf persistierte das Fieber unter antibiotischer Therapie mit Ceftriaxon und Metronidazol. Das CRP stieg leicht an und persistierte um 30 mg/l. Ab dem zweiten postoperativen Tag kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins bis auf 4,6 mg/dl 4 Tage nach der Cholezyst-

Abb. 1 ◀ Sonographie der Gallenblase: Nachweis mehrerer Konkreme, jedoch ohne Hinweise auf eine Cholezystitis

Abb. 2 ▲ Verlauf des Serumkreatinins und der Thrombozyten während des stationären Aufenthalts. Tag 0 = Aufnahmetag

tektomie, während die Thrombozyten auf 73 Mrd./l fielen (■ Abb. 2).

Verdachtsdiagnose

— Postoperatives funktionelles akutes Nierenversagen

Weiterer Verlauf

Bei fulminantem akutem Nierenversagen unklarer Genese erfolgte die Übernahme in die universitär-nephrologische Weiterbehandlung. Die Patientin war kardiopulmonal stabil, der Blutdruck mit 169/100 mm Hg erhöht. Die Diurese war nicht eingeschränkt. Periphere Ödeme bestanden nicht und auch die weitere körperliche Untersuchung war bis auf ein persistierendes Druckgefühl im rechten Oberbauch sowie reizlose Operationsnarben unauffällig. Sonographisch fand sich keine postrenale Genese des akuten Nierenversagens. Hinweise für eine thrombotische Mikroangiopathie bei Kombination eines akuten Nierenversagens mit einer Thrombozytopenie ergaben sich bei nur gering erhöhter Lak-

tatdehydrogenase (LDH), unauffälligem Haptoglobin und fehlendem Nachweis von Fragmentozyten nicht.

Die ausführliche *Nachanamnese* der Patientin bei Übernahme ergab eine berufliche Tätigkeit im Freien und in Ställen mit möglichem Kontakt zu Nagetieren, wodurch sich der hochgradige Verdacht auf eine durch Hantaviren induzierte interstitielle Nephritis ergab; dieser Verdacht wurde an das Gesundheitsamt gemeldet. Die in der *Urinteststreifenuntersuchung* detektierte Proteinurie konnte im Spontanurin mit 1740 mg Albumin/g Kreatinin quantifiziert werden. Eine mikroskopische Hämaturie lag nicht vor, das *Urinsediment* wies jedoch in einem Gesichtsfeld einen Leukozytenzylinder auf, sodass sich der Verdacht auf eine akute interstitielle Nephritis erhöhte und eine Glomerulonephritis eher unwahrscheinlich machte.

Aufgrund der unter supportiven Therapiemaßnahmen fallenden Retentionsparameter verzichteten wir auf eine Nierenbiopsie. Eine frische Dobrava-Belgrad-Hantavirus-Infektion konnte nach Erhalt einer *positiven Serologie* mit

Nachweis von Immunglobulin-M(IgM)- und Immunglobulin-G(IgG)-Antikörpern bestätigt werden. Das Serumkreatinin und auch die Thrombozyten zeigten sich bei Entlassung mit 0,84 mg/dl bzw. 195 Mrd./l wieder normwertig (■ Abb. 2), das CRP war mit 9 mg/l erstmalig regredient. Die Albuminurie lag zuletzt bei 240 mg/24h. Nach insgesamt 10 Tagen Krankenhausaufenthalt konnte die Patientin beschwerdefrei entlassen werden.

Endgültige Diagnose

— Akutes Nierenversagen bei Dobrava-Belgrad-Hantavirus-Infektion

Diskussion

Vorkommen und Übertragungsweg

Hantavirus-erkrankungen sind weltweit verbreitete Zoonosen und zählen neben Hepatitis C, Influenza, Rotavirus- und Norovirus-erkrankungen zu den fünf häufigsten meldepflichtigen Vi-

ruserkrankungen in Deutschland [1]. Hantaviren sind umhüllte Einzelstrang-RNA-Viren und stammen aus der Familie der Bunyaviridae. Bisher sind 20–30 verschiedene Spezies bekannt, wovon mindestens 11 als humanpathogen eingestuft werden. Natürliche Primärwirte und Erregerreservoirare der Hantaviren sind Nagetiere, die selbst nicht erkranken und symptomlos bleiben.

In der Manifestation hantaviraler Erkrankungen unterscheidet man zwei Formen: Das hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) mit Vorkommen in Europa und Asien und das hantavirusinduzierte kardiopulmonale Syndrom (HCPS), das in Nord- und Südamerika auftritt. Die häufigsten Hantaviren und deren Verbreitung sind in **Tab. 1** aufgeführt. Die in Deutschland – vor allem im Süden und Westen des Landes – am häufigsten auftretenden Puumala-Virus (PUUV)-Infektionen, die durch die Röteldmaus (*Myodes glareolus*) übertragen werden, führen meist zu einer milden Verlaufsform des HFRS, der Nephropathia epidemica (NE; [1, 2]). In Mittel- und Osteuropa sind Infektionen mit dem Dobrava-Belgrad-Virus (DOBV) häufiger [2]. Die den Genotyp Kurkino des DOBV übertragende Brandmaus (*Apodemus agrarius*) ist jedoch auch in Nord- und Ostdeutschland zu finden [1] und hat höchstwahrscheinlich im Falle unserer Patientin zur Infektion geführt. Im Jahr 2016 wurden 88 % der gemeldeten serotypisierten Hantaviruserkrankungen durch PUUV und 12 % durch DOBV hervorgerufen [3].

Die Anzahl der Hantaviruserkrankungen unterliegt jährlichen und saisonalen Schwankungen und korreliert stark mit der Ausbreitung der Nagetiere. So sind mit Zunahme der Populations- und Verteilungsdichte der Reservoirwirte auch größere Krankheitsausbrüche zu erklären [1].

» Eine Infektion ist auch durch aufgewirbelten, virushaltigen Staub möglich

Eine Infektion des Menschen erfolgt meist durch Inhalation von virushalti-

Internist 2019 · 60:390–395 <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0494-2>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

M. Mahmud · C. Winkelmann · S. Harendza

Fulminantes akutes Nierenversagen nach Cholezystektomie bei einer 45-jährigen Patientin

Zusammenfassung

Eine 45-jährige Patientin wurde bei Fieber, Myalgien und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen unter dem Verdacht auf eine Cholezystitis einer Cholezystektomie unterzogen. Postoperativ kam es zu einem fulminanten akuten Nierenversagen. Die spätere ausführliche Anamnese ergab mutmaßlichen beruflichen Kontakt zu Nagetieren. Serologisch konnte eine frische Dobrava-Belgrad-Hantavirus-Infektion festgestellt werden. Unter supportiven Maßnahmen

normalisierte sich die Nierenfunktion. Eine Hantavirusinfektion sollte bei akutem Nierenversagen in Kombination mit Fieber, Myalgien und abdominalen Schmerzen mitbedacht werden.

Schlüsselwörter

Interstitielle Nephritis · Hantavirus · Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom · Zoonosen · Nagetiere

Fulminant acute kidney injury after cholecystectomy in a 45-year-old female patient

Abstract

A cholecystectomy was carried out on a 45-year-old female patient with fever, myalgia and right upper abdominal pain because of a suspected cholecystitis. Postoperatively acute kidney injury occurred. A comprehensive medical history taken later revealed a presumed occupational contact to rodents. Serological testing detected a recent infection with Dobrava-Belgrade hantavirus. The kidney function normalized with supportive

therapeutic measures. Hantavirus infection should be considered in the differential diagnosis of acute kidney injury combined with fever, myalgia and abdominal pain.

Keywords

Nephritis, interstitial · Hantavirus · Hemorrhagic fever with renal syndrome · Zoonoses · Rodents

gen Aerosolen nach Kontakt mit Ausscheidungen (Fäzes, Speichel, Urin) asymptomatischer Nagetiere. Hantaviren können dabei mehrere Wochen in Staub getrockneter Ausscheidungen persistieren [2]. Eine Infektion ist dann beispielsweise durch aufgewirbelten, virushaltigen Staub möglich und muss nicht durch direkten Kontakt zu den Nagetieren entstanden sein. Eine häufige Infektionsquelle ist beispielsweise die Reinigung eines Schuppens oder Gartenhäuschens ohne Atemschutzmaßnahmen. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist bisher nur für das in Südamerika vorkommende, hochvirulente Andes-Virus beschrieben [4].

Klinische Symptomatik

Nach der Infektion beträgt die Inkubationszeit etwa 2–4 Wochen. Inkubati-

onszeiten von 5 bis 60 Tagen wurden beschrieben. Nach akutem Krankheitsbeginn mit plötzlich einsetzendem, für mehrere Tage persistierendem hohem Fieber, Allgemeinsymptomen wie Kopfschmerzen, Myalgien und nicht selten abdominalen Schmerzen treten in einer zweiten Phase des HFRS Diarrhö und Erbrechen auf. Es kann dann bereits eine Thrombozytopenie bestehen, die häufig mit der Krankheitsschwere korreliert [5]. Weiterhin können Hypotonie und Schock auftreten. Während der akuten Erkrankung fällt manchmal eine Erhöhung der Entzündungsparameter, des Hämatokrits und der LDH auf. Die dritte Phase ist durch ein in 90–95 % der Fälle auftretendes akutes Nierenversagen, mitunter mit Proteinurie und Hämaturie, gekennzeichnet. Vereinzelt können schwere Verläufe mit einer Begleithepatitis einhergehen, sel-

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 1 Hantaviren, häufige Reservoirwirte und Verbreitung

Virusspezies	Reservoirwirt	Vorkommen	Erkrankung
<i>Puumala</i>	Rötelmaus (<i>Myodes glareolus</i>)	Mittel-, Nord-, Westeuropa Süd- und Westdeutschland	NE
<i>Dobrava-Belgrad</i>	Brandmaus (<i>Apodemus agrarius</i>) Gelbhalsmaus (<i>Apodemus flavicollis</i>)	Mittel- und Osteuropa Nord- und Ostdeutschland (insbesondere Genotyp Kurkino)	HFRS/NE
<i>Tula</i>	Feldmaus (<i>Microtus arvalis</i>)	Europa	Pathogenität fraglich
<i>Hantaan</i>	Brandmaus (<i>Apodemus agrarius</i>)	Asien, östliches Russland	HFRS
<i>Seoul</i>	Ratte (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	Asien	HFRS
<i>Sin Nombre</i>	Hirschmaus (<i>Peromyscus manicu- latus</i>)	Nordamerika	HCPS
<i>Andes</i>	Reisratte (<i>Oligoryzomys longi- caudatus</i>)	Südamerika	HCPS
<i>New York</i>	Weißfußmaus (<i>Peromyscus leucopus</i>)	USA	HCPS

HCPS Hantavirusinduziertes kardiopulmonales Syndrom; HFRS hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom; NE Nephropathia epidemica

tener kommt es zu einer Myokarditis und Thyreoiditis sowie zu einer Beteiligung des zentralen Nervensystems mit Hypophyseneinblutungen [6].

» Klassische hämorrhagische Verläufe sind in Deutschland sehr selten

Klassische hämorrhagische Verläufe sind in Deutschland sehr selten. Meist liegt die milde NE mit nur geringen Symptomen vor, sodass die Erkrankung häufig nicht erkannt und daher keine weitere Diagnostik veranlasst wird, was wahrscheinlich zu einer hohen Dunkelziffer hantavirusassoziierter Erkrankungen führt.

Das HCPS manifestiert sich hauptsächlich pulmonal. Eine schwere respiratorische Insuffizienz bis hin zum „acute respiratory distress syndrome“ sowie das Auftreten eines kardiogenen Schocks sind für Letalitätsraten von bis zu 50 % verantwortlich [2, 5].

Pathogenese

Nach Inhalation kommt es lymphogen zur Verteilung der Viren in die Organe

und dann zur Virusreplikation in vaskulären Endothelzellen. Der Zelleintritt der Hantaviren wird durch β 3-Integrin möglich, das für die zelluläre und vaskuläre Integrität wichtig ist [5, 6]. Zusätzlich kommt es zur Überreaktion auf die Effekte des „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), zur Komplementaktivierung und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Bradykinin sowie Aktivierung von CD8⁺-T-Zellen, was zu einer Endotheldysfunktion mit erhöhter vaskulärer Permeabilität und zellulärer Dysfunktion führt [6, 7].

Das histologische Korrelat in den Nieren präsentiert sich als nichteitrige, akute interstitielle Nephritis, häufig in Kombination mit einer akuten Tubulusnekrose bzw. einem diffusen Tubulusschaden und Nachweis der Viren in den infizierten Zellen [8]. Regelmäßig liegt ein segmentaler Gefäßwandschaden mit endokapillären Thrombozytenaggregaten und einer medullären Hämorrhagie vor [8]. Die zusätzliche Infektion von Podozyten kann zu einer großen Proteinurie führen [5].

Diagnostik und Differenzialdiagnose

Serologische Untersuchungen sind die Diagnostik der Wahl und weisen spezifische IgM- und IgG-Antikörper nach. Der direkte Virusnachweis mittels Anzucht bzw. indirekt mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) gelingt nur in der Frühphase der Erkrankung, da mit Manifestation das Virus in der Zirkulation nicht mehr nachweisbar ist [2]. Sonographisch können sich geschwollene und vergrößerte Nieren mit erhöhter Parenchymechogenität und unscharf begrenzten Markpyramiden zeigen. Aufgrund des hierzulande eher milden Verlaufs mit häufiger Restitution der Nierenfunktion wird eine Bestätigung der serologischen Diagnose mittels Nierenbiopsie außer bei persistierender Einschränkung der Nierenfunktion nicht empfohlen.

Die breite Differenzialdiagnose weiterer intrarenaler Ursachen des akuten Nierenversagens, wie etwa Glomerulonephritiden oder andere infektiologische Erkrankungen wie die Leptospirose, sollte in der Abklärung bedacht werden.

» Hantaviruserkrankungen sind seit 2001 namentlich meldepflichtig

Gemäß § 6 und 7 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sind Hantaviruserkrankungen seit 2001 bei Verdacht, Nachweis und Tod bzw. bei laborchemisch direktem oder indirektem Nachweis namentlich meldepflichtig. Bei unserer Patientin erfolgte zusätzlich die Meldung als Berufskrankheit, da die berufliche Exposition zu der Erkrankung geführt hat. Wie der Fall unserer Patientin zeigt, ist es wichtig, bei der genannten Symptomkonstellation in Kombination mit einem akuten Nierenversagen Hantaviruserkrankungen auch in den Wintermonaten und in Norddeutschland zu bedenken. Eine entsprechende Diagnostik sollte dann eingeleitet werden.

Therapie und Prognose

Eine erregerspezifische Therapie oder ein Impfstoff ist derzeit nicht vorhanden, sodass supportive bzw. symptomatische Maßnahmen im Vordergrund stehen. Bei Bedarf müssen kreislaufunterstützende Maßnahmen mit intensivmedizinischer Überwachung, eine Nierenersatztherapie und Substitution von Blutbestandteilen oder Gerinnungsfaktoren erfolgen. Da es in der polyurischen Phase des akuten Nierenversagens zu deutlichen Volumenverlusten kommen kann, muss ein entsprechender Volumenausgleich frühzeitig eingeleitet werden.

Das Virostatikum Ribavirin hat Wirksamkeit gegen Hantaviren in vitro und in vivo gezeigt. In einer Studie in China zeigte eine frühzeitige Therapie mit diesem Wirkstoff beim HFRS zudem positive Ergebnisse im Outcome [9]. Nachfolgende Untersuchungen konnten den Vorteil jedoch nicht mehr demonstrieren, sodass es für Ribavirin keine generelle Behandlungsempfehlung gibt. In zwei Einzelfallberichten wurden zudem Patienten mit schweren PUUV-Infektionen mit Icatibant, einem Bradykininrezeptorantagonisten, erfolgreich behandelt [10].

» Die wichtigste Maßnahme besteht in der Expositionsprophylaxe

Die wichtigste Maßnahme besteht in der Expositionsprophylaxe, indem der Kontakt zu Nagetieren und deren Ausscheidungen vermieden, Schutzmaßnahmen bei potenziellem Kontakt eingeleitet und allgemeine Hygienemaßnahmen eingehalten werden. Dies gilt insbesondere für gefährdete Personen, die in der Land- und Forstwirtschaft tätig sind.

Die Letalität der moderaten bis schweren Formen des HFRS beträgt 5–15 %, die der durch PUUV und DOBV (Genotyp Kurkino) hervorgerufenen Infektionen deutlich unter 1 % [5, 6]. In der Regel kommt es zur Erholung der Nierenfunktion. Das Eintreten einer Dialysepflichtigkeit ist selten und wird in der Literatur mit bis zu 6 % angegeben [6]. Eine überstandene Erkrankung führt zu einer virusspezifischen Immunität.

Fazit für die Praxis

- Hantaviruserkrankungen sind Zoonosen, die durch asymptomatische Nagetiere übertragen werden und als milde Form des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom in Deutschland teils endemisch vorkommen.
- Bei hohem Fieber mit abdominalen Schmerzen, Myalgien und akutem Nierenversagen sollte anamnestisch Nagetierkontakt erfragt und eine Hantavirusinfektion differenzialdiagnostisch auch in den Wintermonaten bedacht werden.
- Supportive Therapiemaßnahmen sind entscheidend, da eine spezifische Behandlung nicht existiert.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Mahmud

III. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
m.mahmud@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Mahmud, C. Winkelmann und S. Harendza geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine dokumentierte Einwilligung vor.

Literatur

1. Krüger DH, Ulrich RG, Hofmann J (2013) Hantaviruses as zoonotic pathogens in Germany. Dtsch Arztebl Int 110(27–28):461–467
2. Krüger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B (2015) Hantaviruses-globally emerging pathogens. J Clin Virol 64:128–136
3. Robert Koch-Institut (2016) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2016.pdf. Zugriffen: 13. August 2018
4. Martinez-Valdebenito C, Calvo M, Vial C et al (2014) Person-to-person household and nosocomial transmission of andes hantavirus, Southern Chile, 2011. Emerging Infect Dis 20(10):1629–1636
5. Krautkramer E, Zeier M, Plyusnin A (2012) Hantavirus infection: an emerging infectious

disease causing acute renal failure. Kidney Int 83(1):23–27

6. Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T et al (2013) The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. Antiviral Res 100(3):589–604
7. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J et al (2013) Uncovering the mysteries of hantavirus infections. Nat Rev Microbiol 11(8):539–550
8. Helmchen U, Kneissler U, Velden J (2010) Hantavirusinduzierte Nephropathia epidemica. Nephrologe 5:501–507
9. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM et al (1991) Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis 164(6):1119–1127
10. Anttonen J, Leppänen I, Tenhunen J et al (2013) A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. Scand J Infect Dis 45(6):494–496