



Epidemiologisches Bulletin

15. August 2016 / Nr. 32

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Außergewöhnlicher Fall einer neonatalen Herpes-simplex-Virus-Infektion

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-049

Fallbericht

An seinem 5. Lebenstag wurde das dritte Kind einer syrischen Flüchtlingsfamilie (primäre Re-Sectio in der 38 + 6/7 Schwangerschaftswoche) bei zunehmender klinischer Verschlechterung, reduziertem Trinkverhalten und subfebrilen Temperaturen (38,2°C) auf die Neugeborenen Station eines Klinikums der Maximalversorgung aufgenommen. Unter dem Verdacht auf eine bakterielle Neugeborenen-Infektion (*late-onset-sepsis*) wurde eine intravenöse antibiotische Therapie mit Ampicillin und Tobramycin begonnen. Im Verlauf verschlechterte sich der Allgemeinzustand rasch, es zeigten sich multiple Bläschen im Oropharynx sowie klinisch ein sepsisartiges Krankheitsbild. Nach Punktion von klarem Liquor wurde am 7. Lebenstag die antimikrobielle Therapie um Cefotaxim und bei Verdacht auf eine Herpes-simplex-Virus(HSV)-Infektion um Aciclovir erweitert. Laborchemisch zeigte sich das Bild eines akuten Leberversagens: AST 12,505 U/l (Normwert < 72); ALT 2.970 U/l (< 54); direktes Bilirubin 1,8 mg/dl (< 0,2); INR 3,6 (< 1,3).

Bei fulminantem neonatalem Leberversagen wurde das Kind am 8. Lebenstag in unser Lebertransplantationszentrum verlegt. Es bestand ein erheblicher Bedarf an Blut- und Gerinnungsprodukten. Die Nierenfunktion war eingeschränkt, das Kind hatte ausgeprägte Ödeme und Anasarka. Wir veranlassten eine umfangreiche infektiologische und metabolische Diagnostik. Diese erbrachte den Nachweis von HSV-1-DNA im Plasma und Liquor des Patienten, im Sinne einer schweren, disseminierten neonatalen HSV-Infektion mit akutem Leberversagen. Bei Aufnahme konnten $2,6 \times 10^8$ Kopien/ml HSV-DNA im Plasma nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde HSV-DNA und infektiöses Virus aus Rachen- und Augenabstrichen isoliert.

Wir führten die antivirale Therapie mit Aciclovir (Hochdosis-Regime: 60 mg/kg/Tag) sowie die antibiotische Therapie fort. Unter intensivmedizinischer Therapie mit invasiver Beatmung und wiederholter Gerinnungs-Substitution stabilisierte sich der Zustand des Säuglings. Unter der Therapie war die HSV-DNA-Ämie nur sehr verzögert rückläufig (vgl. Kinetik in Abb. 1): Erst nach 2 Wochen Aciclovir-Therapie konnte die HSV-DNA im Plasma unterhalb 10^6 Kopien/ml abgesenkt werden. Die intravenöse Hochdosis-Therapie mit Aciclovir wurde über insgesamt 25 Tage fortgeführt bis die HSV-PCR aus dem Liquor negativ war. Im Anschluss begannen wir eine orale Dauerprophylaxe mit Aciclovir (300 mg/qm Körperoberfläche oral alle 8 Stunden) über insgesamt 6 Monate. Der Säugling erholte sich klinisch vollständig und die Leberfunktion normalisierte sich. Die neurologische Entwicklung war im ersten Lebenshalbjahr alters-entsprechend normal.

Diese Woche 32/2016

[Außergewöhnlicher Fall einer neonatalen HSV-Infektion](#)[Hinweis auf Veranstaltungen](#)[Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten](#)
29. Woche 2016

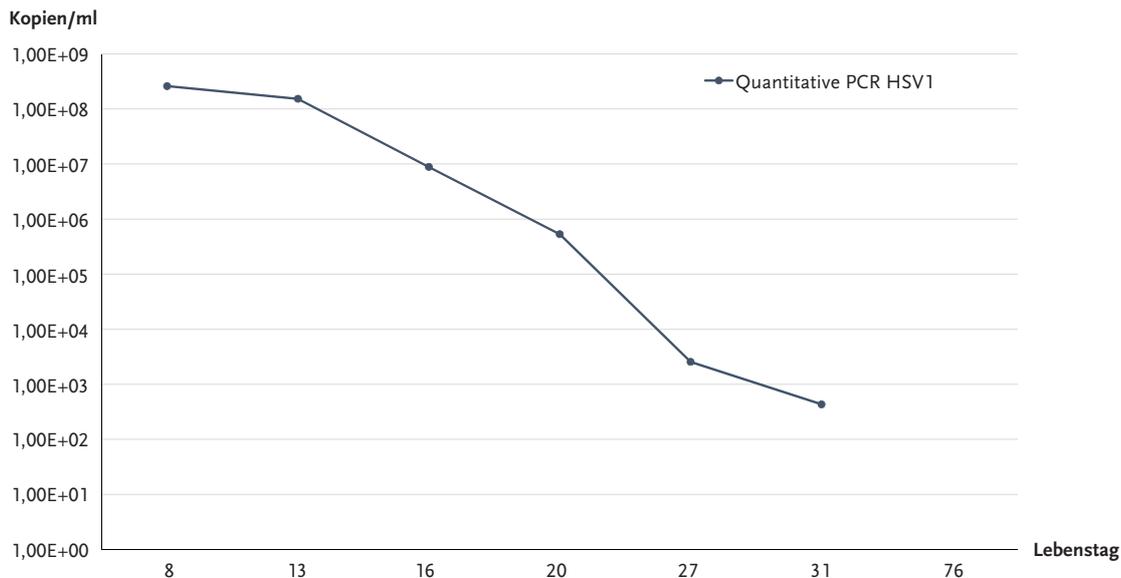


Abb. 1: Kinetik HSV-1-DNA-Ämie bei disseminierter neonataler HSV-Infektion

Die Mutter des Neugeborenen war für HSV-1/-2 seronegativ und die gynäkologische Untersuchung war unauffällig; ohne HSV-Nachweis im Genitalabstrich. Im Verlauf entwickelte die Mutter jedoch klinisch deutliche Effloreszenzen an beiden Mammae mit herpetiform angeordneten Bläschen. Sowohl im Bläschenabstrich als auch in der Muttermilch konnte HSV-DNA in hoher Kopienzahl nachgewiesen werden. Klinisch und laborchemisch bestätigte sich das Bild einer primären HSV-Infektion der Mutter mit HSV-IgG/IgM Serokonversion in der 3. Lebenswoche des Kindes. Die Transmission Kind-Mutter konnte durch eine genotypische Testung anhand von Sequenzierungen der HSV-Thymidinkinase (Genabschnitt UL23) und HSV-DNA-Polymerase (Genabschnitt UL30) von Virusisolaten aus Muttermilch und Rachenabstrich des Kindes mit diversen Polymorphismen molekular belegt werden.

Die Quelle der HSV-Primärinfektion des Kindes war zunächst unklar. Beim Vater war anamnestisch ein Herpes labialis bekannt und unmittelbar präpartal wies er kleine vesikuläre Effloreszenzen an der Oberlippe auf. Es besteht daher der hochgradige Verdacht, dass der Vater die Infektionsquelle der HSV-Infektion des Kindes war, welches dann wiederum über die Mamille die Mutter infizierte. Der abschließende Beweis war bei fehlendem paternalem Virusisolat nicht möglich.

Hintergrund

Die neonatale Herpesinfektion tritt mit einer angenommenen Inzidenz pro 100.000 Lebendgeburten von 1,65 in Großbritannien, 1,6 in der Schweiz und 3,2 in den Niederlanden auf. Sowohl HSV-Typ 1 als auch HSV-Typ 2 können eine neonatale Herpesinfektion verursachen. Risikofaktoren sind üblicherweise eine peripartale Primärinfektion der Mutter, ein seronegativer maternaler Antikörperstatus, vaginale Geburt, vorzeitiger Blasensprung sowie Geburtsverletzungen.¹ Die Transmission findet in 5% in utero, 85% perinatal und 10% der Fälle postnatal statt. Neuge-

borene mit einer disseminierten HSV-Erkrankung (25% der Fälle) präsentieren sich, wie unser Patient, mit sepsisartigem Krankheitsbild, Leberversagen, respiratorischer Insuffizienz und Koagulopathie. Ein vesikuläres Exanthem fehlt häufig. Dahingegen ist die Erkrankung bei der „Skin, eye, mouth (SEM) – disease“ (45% der Fälle) initial milde und lokalisiert auf Haut und Schleimhäuten. Sie kann jedoch zu einer Enzephalitis oder disseminierten Erkrankung voranschreiten. Die 2-Jahres-Mortalität der disseminierten neonatalen HSV-Erkrankung ist auch unter hochdosierter Aciclovir-Therapie mit 31% weiter hoch.² In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass die orale Dauertherapie mit Aciclovir über 6 Monate im Anschluss an die intravenöse Behandlung die neurologische Entwicklung des Kindes positiv beeinflusst.³

Diskussion

Der hier beschriebene Verlauf ist somit sehr atypisch: Eine nicht-maternale Infektion des Neugeborenen durch eine enge Kontaktperson in den ersten Lebenstagen und anschließende Primärinfektion der Mutter durch den Neonaten. Bei der Mutter handelt es sich um eine dokumentierte Erst-Episoden-Infektion mit kindlicher Virusquelle und initial negativem maternalem Antikörpernachweis.⁴ Aufgrund des klinischen Verlaufs und der serologischen Kinetik ist eine Transmission Vater → Neugeborenes → Mutter höchst wahrscheinlich, wobei eine parallele Infektion von Mutter und Kind nicht gänzlich auszuschließen ist. Die frühe Manifestation und der schwere Verlauf der disseminierten HSV-Infektion sind ungewöhnlich.

Dieser Fall zeigt, dass der postnatalen HSV-Exposition durch Familienmitglieder oder Pflegepersonen eine hohe Bedeutung beizumessen ist, insbesondere wenn ein enger Körperkontakt besteht.⁵ Daher sind Neugeborene durch Präventionsmaßnahmen wie Abdecken der Läsionen und strikte Händehygiene zu schützen. Nach direktem Kontakt mit Herpesaffektionen sollte insbesondere bei HSV-

seronegativen Müttern frühzeitig eine virologische Diagnostik initiiert und eine Aciclovir-Therapie des Neonaten erwogen werden .

Literatur

1. Pinninti SG, Kimberlin DW: Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99(3):F240–4. DOI:10.1136/archdischild-2013-303762
2. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al.: Safety and Efficacy of High-Dose Intravenous Acyclovir in the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. Pediatrics Aug 2001;108(2):230–238
3. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al.: Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. N Engl J Med 2011;365(14):1284–1292. DOI:10.1056/NEJMoa1003509
4. James SH, Kimberlin DW: Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. Infect Dis Clin North Am. 2015 Sep;29(3):391–400. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.001. Epub 2015 Jul 4
5. Gesundheit B, Grisaru-Soen G, Greenberg D, et al.: Neonatal genital herpes simplex virus type 1 infection after Jewish ritual circumcision: modern medicine and religious tradition. Pediatrics 2004;114(2):e259–63

Für diesen Bericht danken wir aus dem Universitätsklinikum Tübingen: Dr. Steffen Hartleif, Dr. Ekkehard Sturm, Dr. Matthias Kumpf, Prof. Rupert Handgretinger (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin) sowie Prof. Klaus Hamprecht, Dr. Robert Beck und Prof. Gerhard Jahn (Institut für Medizinische Virologie) und aus dem Städtischen Klinikum Karlsruhe: Priv. Doz. Dr. Kathrin Seidemann und Prof. Joachim Kühn (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin). Als **Ansprechpartner** steht Prof. Hamprecht zur Verfügung (E-Mail: Klaus.Hamprecht@med.uni-tuebingen.de).

Konsiliarlabor für Herpes-simplex-Virus (HSV) und Varicella-Zoster-Virus (VZV)

Erreger: Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus
 Institution: Universitätsklinikum Jena
 Institut für Virologie und Antivirale Therapie
 Hans-Knöll-Str. 2; 07745 Jena
 Ansprechpartner: Prof. Dr. Andreas Sauerbrei
 Telefon: 03641.9395–700; 03641.9395–736
 Telefax: 03641.9395–702
 E-Mail: andreas.sauerbrei@med.uni-jena.de
 virologie@med.uni-jena.de

Leistungsübersicht

- ▶ HSV- und VZV-Isolierung;
- ▶ Identifizierung und Typisierung von Virusisolaten;
- ▶ qualitativer und quantitativer Nachweis von viraler DNA in Bläscheninhalt, Liquores, Biopaten, Blut, Fruchtwasser, bronchoalveolärer Lavage u.a.;
- ▶ Direktnachweis von HSV- und VZV-Antigenen mittels Immunfluoreszenz
- ▶ Genotypisierung von VZV und HSV (Restriktionsenzymanalyse und Sequenzierung ausgewählter ORF);
- ▶ molekulare Differenzierung von Wild- und Impftyp-VZV in Patientenproben und Virusisolaten (Restriktionsenzymanalyse ausgewählter ORF);
- ▶ Bestimmung der phänotypischen Resistenz von HSV- und VZV-Isolaten gegenüber Aciclovir, Penciclovir, Brivudin, Foscarnet und Cidofovir;
- ▶ Bestimmung der genotypischen Resistenz von HSV und VZV in Patientenproben und Virusisolaten (Sequenzierung von Thymidinkinase- und DNA-Polymerasegen);
- ▶ Bestimmung typenspezifischer HSV-Antikörper (ELISA, Immunoblot);
- ▶ Durchführung des FAMA zur VZV-Immunstatusbestimmung und zur Kontrolle des Impferfolges;
- ▶ Bestimmung der Avidität von VZV-IgG;
- ▶ Vorhaltung einer Stammsammlung von Referenzstämmen und klinischen Isolaten von HSV und VZV;
- ▶ Beratung: Anforderungen an das Untersuchungsmaterial und Versandbedingungen spezialisierte Diagnostik, antivirale Therapie und Prophylaxe von HSV- und VZV-Infektionen HSV- und VZV-Infektionen während der Schwangerschaft und des Neugeborenen Befundinterpretation.