

Seltener Fall einer aktivierten extrapulmonalen Tuberkulose unter Immunsuppression mit Infliximab (Remicade®) aufgrund einer Psoriasis geographica

Holtmann H, Singh DD, Kübler NR, Sproll C, Langje R

Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Zentrum für Operative Medizin II, Universitätsklinikum Düsseldorf

Korrespondierender Autor: Dr. Dr. Henrik Holtmann (Henrik.Holtmann@med.uni-duesseldorf.de)

66. Kongress der Deutschen
Gesellschaft für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie,
01.- 04.06.2016, Hamburg

Einleitung

Bekanntermaßen kommt es gehäuft zur Reaktivierung latenter Infektionserkrankungen unter immunsuppressiver Therapie. Ein Beispiel für eine solche reaktivierte Infektionskrankheit kann eine typische Tuberkulose sein, die von etwa einem Drittel der Weltbevölkerung latent in sich getragen wird. Dass es unter der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren zur Aktivierung einer latenten Tuberkulose kommen kann, ist erstmals 2003 beschrieben worden¹. Eine zervikale Reaktivierung wurde hingegen in der Literatur bisher erst einmal wissenschaftlich dargelegt².

Case Report

Vorgestellt wird ein 49-jähriger Patient mit einer seit 30 Jahren bestehenden Psoriasis geographica und Z.n. multiplen immunsuppressiven Therapien. Nach letztmaliger Umstellung der antipsoriatischen Therapie auf Infliximab (Remicade®) besserten sich zunächst die psoriatischen Symptome – der Patient entwickelte jedoch innerhalb eines Monats nach Einleitung dieser Therapie ein antibiotikarefraktäres Fieber (bis 40° C) und Gewichtsverlust. Ein auswärtig angefertigtes CT und eine Mediastinoskopie zeigten ein Infiltrat im linken Lungenoberfeld und eine mediastinale Lymphknotenvergrößerung (mit bis zu 4cm großen Lymphomen). Mediastinoskopisch gewonnenes Probenmaterial zeigte floride Granulome mit zentralen eosinophilen Nekrosen. Es ließen sich jedoch keine säurefesten Stäbchen oder Mykobakterien-DNA (durch PCR) nachweisen. Unter der probatorisch pausierten Remicade®-Medikation besserten sich die genannten Symptome zunächst spontan und es wurde nun mit Fumaderm und systemischen Kortikosteroiden weiterbehandelt. Ein Jahr nachdem die Symptome erstmals auftraten, bemerkte der Patient jedoch neuerlich eine progrediente linksseitige supraclaviculäre schmerzlose Schwellung (Level IV links), die sich bildmorphologisch (CT mit KM [Abb. 1] und Sonografie [2]) als eingeschmolzene Lymphknoten darstellten bei inzwischen unauffälligen intrathorakalen Befunden. Erneut trat eine B-Symptomatik auf. Es fand daher ein zervikales Lymphknotenpicking statt, dessen Material durch PCR jetzt erstmals zweifelsfrei einem Mycobacterium tuberculosis(-Komplex) zugeordnet werden konnte, wenngleich in den Granulomen erneut keine säurefesten Stäbchen direkt nachgewiesen werden konnten. Unter systemischer tuberkulostatischer Therapie besserten sich jedoch sämtliche Symptome (mit einer restitutio ad integrum).

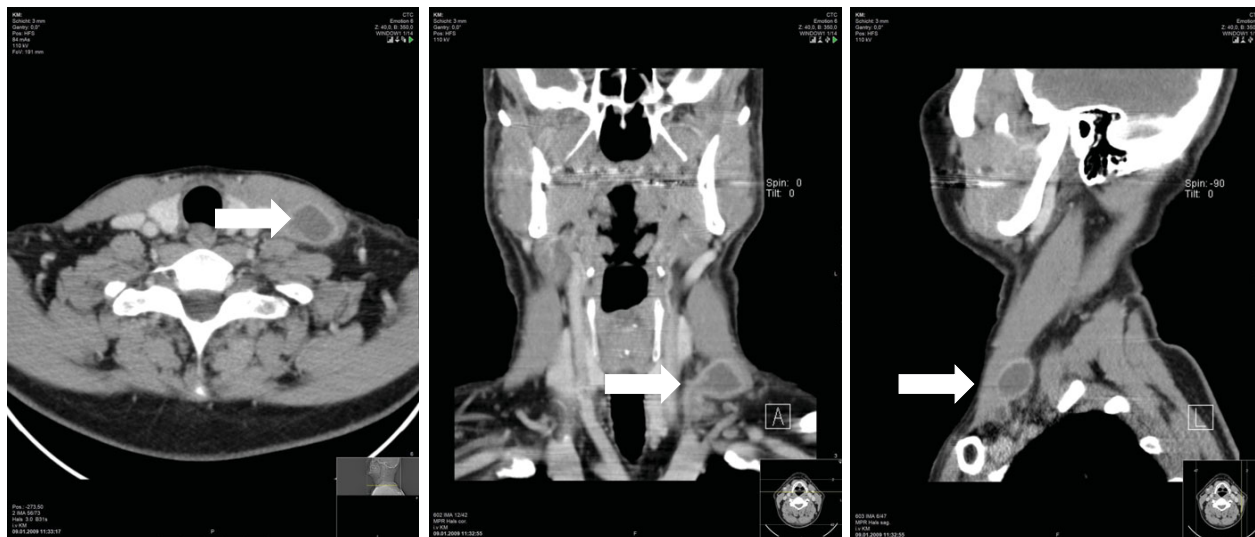


Abb. 1: Kontrastmittel-unterstützte CT des Halses (links: axial, mittig: coronal, rechts: linkssagittal): zu erkennen ist eine 4x3x3cm große, peripher Kontrastmittel aufnehmende und zentral hypodense Raumforderung, die sich adherent zum linksseitigen M. sternocleidomastoideus zeigt (Lymphknoten-Level IV; ->)

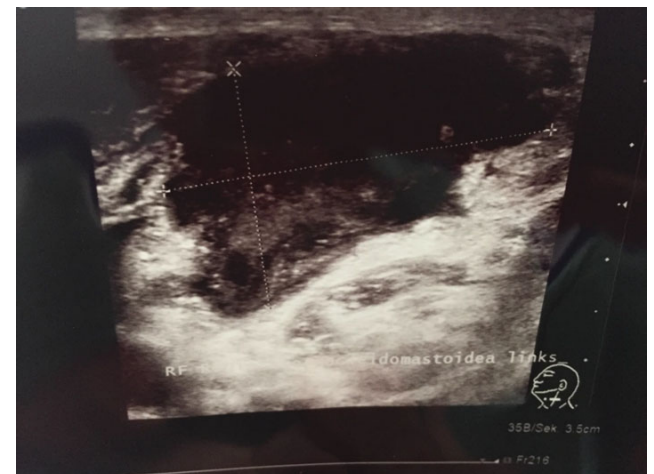


Abb.2: Zusätzliche sonografische Aufnahme der Raumforderung in Level IV links (axial): gemischt echoarm-echoreiche Raumforderung mit inhomogener Begrenzung und infiltrativem Aspekt zum quer getroffenen M. sternocleidomastoideus (erkennbar oben links im Bild). Die dorsale Schallverstärkung weist auf den hohen liquiden Anteil der Raumforderung hin (vereinbar mit einer zentralen Einschmelzung/Nekrose).

Diskussion

Die seit den 1990er Jahren vor allem zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, der rheumatoiden Arthritis sowie der Psoriasis eingesetzten TNF- α -Inhibitoren bergen ein seit vielen Jahren bekanntes, aber allseits als gering eingestuftes Risiko zur Reaktivierung latenter bakterieller und viraler Infekte (mykobakterielle Infekte, HIV-, CMV-, VZV- und chronische HBV-Infektionen). Höher ist dieses Risiko bei Patienten mit simultaner Kortikosteroidtherapie und simultan zur immunsuppressiven Therapie weiterhin bestehenden, das Immunsystem supprimierenden Grunderkrankungen (wie beispielsweise einem Diabetes mellitus)^{1,3,4}. Die genannte Kortikosteroidtherapie unseres gezeigten Falles könnte insofern auch ein Wegbereiter zur Entstehung der zervikalen Lymphome sein. Ein isoliertes Auftreten einer zervikalen (Lymphknoten-)Tuberkulose ist hingegen selten und bisher in der Literatur erst einmal beschrieben².

Bei neuerlichem Auftreten einer schmerzlosen Lymphknotenvergrößerung mit begleitender B-Symptomatik sollte somit grundsätzlich immer an ein Malignom gedacht werden. Gleichzeitig sollte die Anamnese mit Einnahme von TNF- α -Inhibitoren immer auch die Reaktivierung einer latenten Infektionskrankheit in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einschließen. Der dreidimensionalen Bildgebung und der histologische Probenaufarbeitung kommt dabei eine gewichtige Aufgabe hinsichtlich Klärung der Ätiologie und Extensivität der Erkrankung (weitere Befunde im Körper zu finden?) zu. Im Umkehrschluss sollten Patienten mit anstehender Therapie mit immunmodulierenden/immunsuppressiven Substanzen empfohlenermaßen auf eine bestehende latente Tuberkulose, HIV-, HBV- oder VZV-Infektion getestet werden und zusätzlich geimpft werden gegen Pneumokokken, Influenza, HBV, VZV und HPV. Ggf. muss bei positivem Ergebnis auch eine Chemoprophylaxe gegen Mykobakterien erwogen werden.

Literatur:

- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2122-7.
- Ikeue T, Nakagawa A, Furuta K, Morita K, Sugita T, Nishiyama H. Development of cervical tuberculous lymphadenitis in a patient with Crohn's disease receiving infliximab despite of chemoprophylaxis with isoniazid. *Kekkaku*. 2011 Nov;86(11):879-82.
- Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21;20(43):16014-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16014.
- Kisacik B, Pamuk ON, Onat AM, Erer SB, Hatemi G, Ozguler Y, Pehlivan Y, Kilic L, Ertenli I, Can M, Direskeneli H, Keser G, Oksel F, Dalkilic E, Yilmaz S, Pay S, Balkarli A, Cobankara V, Cetin GY, Sayarlioglu M, Cefle A, Yazici A, Avci AB, Terzioğlu E, Ozbek S, Akar S, Gul A. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):524-9. doi: 10.3899/jrheum.150177. Epub 2016 Jan 15.