

Mycobacterium marinum: Ein seltener Fall von sporotrichoider Haut- und Gelenksinfektion bei einem nierentransplantierten Patienten

Alois Staub^a, Peter Itin^b, Thomas Bregenzer^c, Hans Andreas Bock^a

Der 43jährige Nierentransplantierte präsentierte sich im Oktober 1998 mit vier schmerzhaften, rot-bläulichen Knoten entlang der linken äusseren Ulnakante und einer schmerzhaften Arthritis der proximalen Interphalangealgelenke von Finger zwei und vier, ebenfalls linksseitig, begleitet von einer prominenten Handrückschwellung (Abb. 1–3).

Sechs Monate vor dem Auftreten der Beschwerden war der Patient mit einer von seiner Mutter gespendeten Niere transplantiert worden. Er war wegen einer bioptisch verifizierten IgA-Glomerulonephritis seit September 1997 hämodialysiert worden. Anamnestisch bekannt war eine linksseitige Adrenalektomie 1991 infolge einer malignomverdächtigen Raumforderung, die sich postoperativ jedoch als Myolipom erwies, sowie eine linksseitige Oberschenkelamputation 1972 im Anschluss an einen Auto-unfall.

Die Lebendspenderniere hatte unter einer immunsuppressiven Dreiertherapie mit Sandimmun (Neoral[®] 2×300 mg/d), Mycophenolat-Mofetil (Cellcept[®] 2×1000 mg/d) und Steroiden von Anfang an ausgezeichnet funktioniert und erreichte am fünften postoperativen Tag einen Serumkreatinin-Nadir von 90 mmol/l. Fünf Monate nach Transplantation trat beim Versuch, die Steroide abzusetzen, eine mittelschwere interstitielle Abstossung mit möglicher vaskulärer Komponente («aktiviertes Endothel») auf. Der Patient wurde mit drei Steroidstössen und sieben Tage lang mit Antithymozyten-Immunglobulinum (ATG-Fresenius[®]) behandelt. Unter dieser Therapie und nach Wiederbeginn der Steroidmedikation kehrte das Serumkreatinin auf den Ausgangswert zurück.

Einen Monat später traten die oben erwähnten linksseitigen Haut- und Gelenksveränderungen auf, die primär – trotz normaler Leukozytenzahl und CRP – als kutane Infektion beurteilt und mit Amoxicillin/Clavulansäure (3×625 mg Augmentin[®]/d) und lokal mit Mupirocin (Bactroban[®]-Salbe) behandelt wurden, aller-

dings ohne wesentlichen Erfolg. Im weiteren Verlauf klagte der Patient neu über Müdigkeit, Kopfschmerzen und Nachtschweiss. Im Februar 1999 wurden die entzündlichen Gelenksveränderungen erneut beurteilt, als Arthritiden im Rahmen eines Gichtschubes interpretiert und temporär mit Diclofenac (Voltaren[®]) und Benzbromaron (Desuric[®]) behandelt.

Im März 1999 wurde anlässlich einer schweren Diarrhoe kolonoskopisch ein Adenokarzinom im Bereich des Colon descendens diagnostiziert (Stadium T2N0M0G2) und mittels Hemikolektomie entfernt. Ende April 1999 standen die entzündlichen Fingergelenke erneut im Vordergrund der Beschwerden. Das Gelenkpunktat (proximales Interphalangealgelenk Digitum II links) war «steril» und kristallfrei, enthielt jedoch 34 000 polymorphkernige Leukozyten/µl. Die serologischen Untersuchungen auf *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella henselae* und Brucellen waren negativ. Die Serologien auf Zytomegalie und Epstein-Barr-Virus waren beide IgG-positiv, aber IgM-negativ.

Im Mai 1999 wurde das Gelenk unter Erwägung sämtlicher Differentialdiagnosen nochmals punktiert und das Punktat nun auch auf Mykobakterien untersucht. Nebst einer grossen Anzahl polymorphkerniger Leukozyten, konnten reichlich säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden. Zwei Wochen später konnten diese in der Kultur als *Mycobacterium marinum* identifiziert werden.

Wir behandelten den Patienten initial mit 2×150 mg Rifabutin (Mycobutin[®]), 1×1000 mg Ethambutol (Myambutol[®]) und 2×500 mg Clarithromycin (Klacid[®]) pro Tag für acht Monate, wobei wir Ethambutol anlässlich des negativen M. tuberculosis-PCR-Testes nach 10 Tagen sistierten. Die Zeichen und Symptome der Haut- und Gelenksinfektion waren innerhalb dreier Monate vollständig regredient. Die medikamentöse Interaktion von Cyclosporin

^a Abteilungen für Nephrologie,
^b Dermatologie und
^c Infektiologie,
Departement Innere Medizin,
Kantonsspital Aarau

Korrespondenz:
Prof. Dr. Hans Andreas Bock
Nephrologische Abteilung
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-8091 Aarau

as.staub@bluewin.ch

Abbildung 1.

Arthritis des proximalen Interphalangealgelenkes Digitus II links.

**Abbildung 2.**

Arthritis des proximalen Interphalangealgelenkes Digitus II links.

**Abbildung 3.**

Arthritis der proximalen Interphalangealgelenkes Dig. II und IV linke Hand; zwei der vier Noduli entlang der äusseren Ulnakante (rote Kreise) kommen auf der Abbildung zur Darstellung.



mit Rifabutin (senkt Blutspiegel) und Clarithromycin (steigert Blutspiegel) resultierte in einer Erhöhung der Cyclosporinspiegel, so dass die tägliche Sandimmun-Dosis (Neoral®) von 2×200 mg auf 2×150 mg gesenkt werden musste, um die gewünschten Zielspiegel von 200 bis 250 ng/ml zu erreichen.

Der Patient besitzt ein Süsswasseraquarium, das er monatlich linkshändig reinigt!

Diskussion

Mycobacterium marinum ist ein säurefestes, aerobes, im Süss- und Salzwasser vorkommen-

des photochromogenes Stäbchen (Bildung eines gelben Pigmentes nach Lichtexposition). Es wird zur Gruppe der «atypischen» Mykobakterien (MOTT = Mycobacteria other than tuberculosis) gezählt und wächst in der Löwenstein-Jensen-Kultur optimal zwischen 31 und 33 Grad Celsius. Kolonien bilden sich innerhalb einer bis drei Wochen [1, 5]. Der Keim wurde erstmals 1926 von Aronson [2] aus einem toten Salzwasserfisch isoliert und 1954 von Linell und Norden als Verursacher einer epidemischen Hautinfektion in einem Schwimmbad erkannt [3]. Aus diesem Grund wurden *M. marinum*-Infektionen besser bekannt unter den Termini «swimming pool granuloma», «fish

Tabelle 1. Antibiotische Mono- und Kombinationstherapien zur Behandlung von *M.-marinum*-Infektionen.

Oberflächliche Infektion (Gruppe I/II) Monotherapie	Tiefe/disseminierte Infektionen (Gruppe III) Kombinationstherapie
Ciprofloxacin	Ethambutol + Rifampicin
Levofloxacin	Kombinationstherapie Ethambutol oder Rifabutin plus
Clarithromycin	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Clarithromycin oder Doxycyclin
Doxycyclin	
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	
Kombinationstherapie	
Ciprofloxacin + Clarithromycin	
Ciprofloxacin + Doxycyclin	
Ciprofloxacin + Rifampicin	

breeder granuloma» oder «fish tank granuloma».

Die Infektion erfolgt typischerweise über kleine Hautverletzungen, die mit kontaminiertem, nichtchloriertem Salz- oder Süswasser in Kontakt kommen. Häufig sind die Hände und die Unterarme betroffen. Typisch sind papulöse, noduläre, verruköse, pustulöse oder ulzerierende Hautveränderungen. Lymphangitiden, Bursitiden, Synovitiden, Arthritiden, Osteomyelitiden und sogar disseminierte Infektionen kommen vor. Das klassische Bild ist die einzelne, papulonoduläre Läsion («Schwimmbadgranulom») an der exponierten Extremität, zwei bis vier Wochen nach Kontakt mit dem Erreger [5, 6]. Seltener ist die sporotrichoide Erscheinungsform, die sich durch Auftreten von sekundären Noduli entlang der Lymphbahnen nach proximal auszeichnet [7]. Die Hautveränderungen sind oft schmerzlos und persistieren nicht selten über Monate, manchmal sogar Jahre, bis zur Diagnosestellung und adäquaten Therapie. Die solitäre kutane Läsion kann innerhalb von drei Monaten bis drei Jahre spontan heilen, während die sporotrichoide Form lange persistieren kann [3, 4, 8].

Die Diagnose im Biopsat, durch den Direktnachweis von säurefesten Stäbchen, gelingt selten, so dass dem kulturellen Erregernachweis, der allerdings eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt, die grösste Bedeutung zukommt. Eine Kultur mit Resistenzprüfung sollte, falls immer möglich, angestrebt werden. Das histopathologische Bild ist äusserst variabel und hängt insbesondere vom Alter der Läsion ab. Exsudativ-fibrinöse Entzündungsreaktionen mit polynukleärem Infiltrat, nicht verkäsende oder gelegentlich verkäsende granulomatöse Entzündungsreaktionen kommen vor [5].

Mycobacterium-marinum-Infektionen können gemäss Schweregrad in drei Gruppen (I–III) eingeteilt werden, wobei oberflächliche

(Gruppe I/II) und tiefe (Gruppe III) Infektionen unterschieden werden.

Verruköse Hautveränderungen und die solitäre papulonoduläre Läsion (Gruppe I) sind häufig selbstlimitierend. Eine antibiotische Therapie ist bei Krankheitsprogression oder bei immunsupprimierten Patienten zu erwägen, wenn nach längerer Beobachtungszeit keine spontane Heilung eintritt. Sind einzelne oder mehrere subkutane Knoten vorhanden (Gruppe II), ist eine antibiotische Therapie in jedem Fall empfehlenswert. Tendosynovitis, Bursitis, Arthritis und Osteomyelitis sind tiefe Infektionen und werden in die Gruppe III eingeteilt. Nebst einem allfälligen chirurgischen Vorgehen ist die kombinierte, antibiotische Therapie immer angezeigt [5, 9, 10].

Zur antibiotischen Behandlungsdauer von *Mycobacterium-marinum*-Infektionen gibt es keine allgemeingültigen Empfehlungen. Sie hängt ab von der Schwere und Ausdehnung der Infektion (Gruppe I–III), von der Anwesenheit anderer Erkrankungen, insbesondere immunsuppressiver Erkrankungen und dem klinischen Ansprechen auf die Therapie.

Oberflächliche Infektionen (Gruppe I/II) werden in der Regel zwischen sechs Wochen und sechs Monaten, tiefe Infektionen (Gruppe III) zwischen sechs und achtzehn Monaten behandelt [11].

Mycobacterium marinum ist meistens nicht empfindlich auf Pyrazinamid und generell resistent auf Isoniazid. Medikamente, die gegen den Keim wirken, sind in erster Linie Rifampicin und Rifabutin, ferner Clarithromycin, Ethambutol, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Tetrazykline, und einige Chinolone [12, 13].

Auch bei der Wahl der Antibiotika gibt es keine allgemeingültigen Richtlinien. Bei oberflächlichen Infektionen zeigt die Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie keine eindeutigen Vorteile [12]. Bei tiefen Infektionen hingegen ist die kombinierte Therapie etabliert [14, 15]. Tabelle 1 zeigt verschiedene empirische Therapiestrategien auf.

Im vorliegenden Fall ist es naheliegend, anzunehmen, dass nebst dem regelmässigen Kontakt zum Süswasseraquarium die immunsuppressive Therapie, insbesondere die vorausgegangene Abstossungsbehandlung mit Steroiden und Antithymozytenglobulin (ATG-Fresenius®), die Infektion getriggert haben könnte. Es bleibt hingegen spekulativ, ob das Kolonkarzinom eine zusätzliche Rolle spielte.

Eine *Mycobacterium-marinum*-Infektion sollte bei Patienten, die sich mit unilateralen, subkutanen Noduli der oberen Extremitäten und/oder Fingerarthritiden präsentieren, in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden, besonders wenn eine typische Expositions-Anamnese vorliegt und die Patienten immunsupprimiert sind. Es sollte in

solchen Fällen gezielt nach säurefesten Stäbchen in Gewebsbiopsien und Gelenkspunktaten gefahndet und Kulturen angelegt werden.

Die Behandlung von tiefen Infektionen erfordert nebst einer kombinierten Antibiotikatherapie gewöhnlich ein chirurgisches Vorgehen.

Der vorliegende Fall zeigt, dass eine vollständige Heilung – ohne chirurgische Intervention – möglich war.

Bei transplantierten Patienten müssen allfällige Interaktionen zwischen Antibiotika und Immunsuppressiva sorgfältig beachtet werden.

Literatur

- 1 Horowitz EA, Sanders WE. Other Mycobacterium Species. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. Principles and Practice of infectious diseases. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone;1995:2264–73.
- 2 Aronson JD. Spontaneous tuberculosis in salt water fish. J. Infect. Dis. 39:315–20.
- 3 Even-Paz Z, Haas H, Sacks T, Rosenmann E. Mycobacterium marinum skin infections mimicking cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol. 1976;94:435–42.
- 4 Jolly HW Jr, Seabury JH. Infections with mycobacterium marinum. Arch Dermatol. 1972;106:32–6.
- 5 Batty MA, Turner DP, Chamberlain ST. Mycobacterium marinum hand infection: case report and review of literature. Br J Plast Surg 2000; 53:161–5.
- 6 Boisten P, Brinkmann W. Schwimmbadgranulom – eine Mykobakteriose. Z Hautkr. 1985;60:105–8.
- 7 Dickey RF. Sporotrichoid mycobacteriosis caused by M marinum (balnei). Arch Dermatol. 1968;98: 385–91.
- 8 Hofbauer GF, Burg G, Nestle FO. Sporotrichoide Infektionen mit Mycobacterium marinum: Erfolgreiche Therapie mittels interner Tetrazyklingsgabe. Hautarzt. 2000; 51:349–52.
- 9 Hurst LC, Amadio PC, Badalamente MA, Ellstein JL, Dattwyler RJ. Mycobacterium marinum infections of the Hand. J. Hand Surg 1987; 12A: 428–35.
- 10 Edelstein H. Mycobacterium marinum skin infections: Report of 31 cases and review of the literature. Arch Intern Med 1994;154:1359–64.
- 11 Kozin Sh, Bishop AT. Atypical mycobacterium infections of the upper extremity. J Hand Surg 1994; 19A:480–7.
- 12 Huminer D, Pitlik SD, Block C, Kaufmann L, Amit S, Rosenfeld JB. Aquarium-borne Mycobacterium marinum skin infection. Arch Dermatol 1986;122:698–703.
- 13 Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO. Activities of clarithromycin against eight slowly growing species of nontuberculous mycobacteria, determined by using a broth microdilution MIC system. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36:1987–90.
- 14 Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. Clin Infect Dis. 1992;15:1–10.
- 15 Bonnet E, Debat-Zoguereh D, Petit N, Ravaux I, Gallais H. Clarithromycin: a potent agent against infections due to Mycobacterium marinum. Clin Infect Dis. 1994;18: 664–6.