Mitbringsel aus den Tropen

Chronische Ulzera mit akuter Cellulitis

Annina Elisabeth Büchi[a], MSc, MMed; Dr. med. Irene Räber[b]; Dr. med. Delphine Perruchoud[b, c]; Dr. med. Christoph Hauser[a]

[a] Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, Universitätsspital Bern; [b] Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universitätsspital Bern; [c] DermatoSierre, Hautarztpraxis, Sierre

Fallbericht

Anamnese

Ein 44-jähriger Patient ohne Allergien oder Vorerkrankungen wurde notfallmässig von einem externen Spital zugewiesen. Ausgehend von seit zwei Monaten bestehenden und zunehmend putride sezernierenden Ulzera am linken Fussrücken hatte sich über die vorangehenden zwei Tage eine schmerzhafte Cellulitis bis zum proximalen Drittel der Tibia links entwickelt. Der Patient hatte sich zwei Monate zuvor in Thailand durch einen Stein eine Schnittverletzung am Fussrücken zugezogen. Anschliessend badete er mehrmals in chloriertem Wasser und nahm an einem Elefanten-Trekking sowie an einem Flussmarkt auf dem Mekong teil. Die Wunde heilte über die ersten zwei Wochen beinahe ab, begann aber in der Folge serös zu sezernieren. Es entstanden konfluierende, membranös bedeckte Ulzera am linken Fussrücken.

Abbildung 1: Konfluierende Ulzera mit membranösen Belägen am linken Fussrücken.

Annina Elisabeth Büchi

Status

Bei Eintritt zeigte sich der Patient in gutem Allgemeinzustand, mit einer Temperatur von 37,8 °C und hämodynamisch stabil. Am linken Fussrücken waren mehrere zum Teil konfluierende, mit membranösen Belägen bedeckte purulente Ulzerationen in ödematöser und erythematöser mazerierter Umgebung von etwa 7 × 5 cm objektivierbar (Abb. 1). Tiefere Strukturen, insbesondere Sehnen, lagen nicht frei. Supramalleolär medial fand sich eine etwa 3 cm grosse, rundliche und unscharf begrenzte krustöse Zone. Ein erythematöser, intensiv druckdolenter Streifen von etwa 1 × 5 cm Länge mit lokalem Ödem dehnte sich prätibial links aus (Abb. 2). Inguinal links war ein 1,5 cm grosser, nicht dolenter und gut verschieblicher Lymphknoten palpierbar. Der restliche Status war unauffällig.

Befunde

Blutbild, Leber- und Nierenwerte waren bei Eintritt normal, CRP 42 mg/l, HIV-Test negativ.

Zur Evaluation des massiv schmerzhaften Befundes prätibial wurde eine Magnetresonanztomographie des linken Unterschenkels und Fusses durchgeführt. Dabei fanden sich keine Hinweise auf eine nekrotisierende Fasziitis, Abszedierung oder eine ossäre Beteiligung.

Tiefe Hautbiopsien aus dem Randbereich der Ulzera wurden mikrobiologisch und histologisch untersucht (Kultur auf Bakterien, Spezialplatten für *Burkholderia pseudomallei*, Nokardien, Aktinomyceten, Pilze und Mykobakterien). Es zeigte sich eine polymikrobielle Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, *Staphylococcus aureus* und *Corynebacterium diphtheriae* (nicht Toxin-bildend). Histologisch zeigte sich eine oberflächliche und tiefe Dermatitis mit vorwiegend lymphozytärem Entzündungsinfiltrat, mit Beimengung von Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten. Erregerfärbungen fielen negativ aus.

Abbildung 2: Lymphangitischer, erythematöser und intensiv druckdolenter Streifen prätibial links.

Diagnose

Kutane Diphtherie mit Super- oder Koinfektion durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes*.

Therapie und Verlauf

Aufgrund der zu Beginn breiten Differentialdiagnose (siehe Diskussion) wurde die Therapie empirisch mit Cefepim (3 × 1 g) i.v., Vancomycin (2 × 1 g) i.v. und Metronidazol (3 × 500 mg) p.o. begonnen. Darunter zeigte sich eine rasche Regredienz des Erythems und der Ulzerationen. Bei nicht mehr erinnerlicher letzter Diphtherie- und Tetanusimpfung und noch bevor bekannt war, dass das *C. diphtheriae* nicht Toxin-bildend war, wurde bei dem Patienten eine dTpa-Impfung durchgeführt. Nach Erhalt der Erreger konnte die Therapie am dritten Tag auf Amoxicillin/Clavulansäure (3 × 2,2 g) i.v. umgestellt werden. Bei weiter günstigem Heilungsverlauf erfolgte dann rasch die Umstellung auf Amoxicillin/Clavulansäure p.o. (Gesamttherapiedauer 14 Tage). Bei der Kontrolle einen Monat nach Spitalaustritt war der Befund bis auf residuelle postinflammatorische Pigmentverschiebungen und Vernarbungen komplett abgeheilt.

Diskussion

Ulzera nach Tropenrückkehr

Die Differentialdiagnose von progredienten belegten Hautulzera nach einer Bagatellverletzung in Thailand und nach Wasserexposition vor über zwei Monaten ist breit und umfasst teilweise sehr seltene Infektionen. Am häufigsten sieht man bei Tropenrückkehrern das Ulcus tropicum oder Ecthyma, das meist durch Streptokokken oder *S. aureus* verursacht ist. Weiter kämen, vor allem bei chronischem Verlauf, neben der kutanen Diphtherie noch eine Vielzahl pyogener Bakterien, eine Melioidose, Nokardiose, Mykobakteriose oder eine Pilzinfektion in Frage. Kommt jemand aus einem Land mit Leishmaniose, ist auch diese eine wichtige Differentialdiagnose (in Thailand jedoch äusserst selten).

Typische Symptome einer Hautdiphtherie sind das Vorhandensein von Pseudomembranen auf Wunden oder bereits vorbestehenden Hautulzera, schmerzhafte und langsam abheilende Hautläsionen ohne Beteiligung tieferer Gewebe, meist an den unteren Extremitäten, einzeln oder multipel auftretend. Die Impfung schützt nicht vor Kolonisation und Hautinfektion, verhindert aber die lokalen und systemischen Toxinwirkungen (Schleimhautnekrosen/Pseudomembranen, Sepsis, Myokarditis, Multiorganversagen, Neuropathien, postdiphtherische Pneumonien).

Akute Cellulitis nach Tropenrückkehr

Im Verlauf entwickelte der Patient über zwei Tage eine Cellulitis des Unterschenkels, die von Anfang an verdächtig auf eine Superinfektion der Ulzera oder plötzliche Invasion durch koinfiziernde virulente Hautkeime war. Die in den Biopsien nachgewiesenen Keime Gruppe-A-Streptokokken und *S. aureus* sind mit grösster Wahrscheinlichkeit für diesen Verlauf verantwortlich. Die empirische antibiotische Therapie musste jedoch neben den sowohl in Europa als auch in den Tropen häufigsten Erregern einer akuten Weichteilinfektion (β-hämolysierende Streptokokken, *S. aureus*)

aufgrund der Wasserexposition und des Thailandaufenthaltes auch folgende Keime mit einschliessen: die sogenannten VACS-Keime *Vibrio spp.*, *Aeromonas spp.* und die seltenen *Chromobacterium violaceum* und *Shewanella spp.* Dies ist eine in Südostasien und Ozeanien vorkommende Gruppe von Gram-negativen Wasser-assoziierten Umweltkeimen, die Weichteilinfektionen verursachen können. Häufig sind diese Keime an polymikrobiellen Infektionen mit entweder ebenfalls β-hämolysierenden Streptokokken, *S. aureus* oder anderen VACS-Keimen beteiligt. Wo solche Keime geographisch in Frage kommen, sollte die empirische Therapie breit Gram-negativ wirksam sein (z.B. durch Cefepim, Meropenem, Ciprofloxacin oder Aminoglykoside) [1]. Bei vorbestehenden chronischen Wunden mit akuten Infektionszeichen nach Tropenaufenthalt sollte ebenfalls eine Gram-negativ breit wirksame Therapie in Betracht gezogen werden. Nach Auslandaufenthalt ist zudem die Wahrscheinlichkeit einer «community acquired»-MRSA-Infektion (CA-MRSA) erhöht. Entsprechend umfasste die empirische Therapie Cefepim und Vancomycin.

Diphtherie: seit den 1980er Jahren in der Schweiz praktisch eradiziert – jetzt wieder vermehrt in Form von Hautdiphtherie importiert.

Diphtherie in der Schweiz

Die kutane Form – wachsendes Problem bei Migranten vom Horn von Afrika

Die seit den 1980er Jahren in der Schweiz praktisch eradizierte Diphtherie wird in letzter Zeit wieder vermehrt in Form von Hautdiphtherie importiert. Eine respiratorische Diphtherie mit Toxinnachweis ist in der Schweiz seit 23 Jahren nicht mehr aufgetreten. Jährlich werden 5–25 Fälle von meist nicht Toxin-bildender Diphtherie gemeldet. Gemäss einer Impfnotiz des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) vom 30.6.2015 wurden in der Schweiz seit 2010 neun Fälle von Hautdiphtherie mit Nachweis von Toxin-positivem *Corynebacterium diphtheriae* gemeldet [2]. Es handelt sich aktuell meist um junge Erwachsene, welche kürzlich aus Ländern oder via Länder wie Somalia, Eritrea, Äthiopien, Libyen oder Sudan eingewandert sind. Bei zwei der gemeldeten Fälle handelt es sich aber auch um europäische Touristen nach einer Asienreise (1× Thailand, 1× Philippinen). Bei zwei dieser Fälle wurde eine Koinfektion mit MRSA nachgewiesen [2].

Bei Migranten oder Reiserückkehrern aus den Tropen mit chronischen Hautulzera sollte an die Hautdiphtherie gedacht werden. Das mikrobiologische Labor sollte über diesen Verdacht informiert werden, damit die optimalen Wachstumsmedien (Clauberg-Platten) verwendet und die Corynebakterien sicher nicht als normale «Hautflora» verkannt werden. Hautbiopsien erhöhen die Sensitivität der Kulturen im Vergleich zu Abstrichen.

BAG-Empfehlungen

Bei an Hautdiphtherie Erkrankten werden gemäss BAG folgende Massnahmen empfohlen [2]:

Zunächst sollte das nachgewiesene *C. diphtheriae* auf Toxin untersucht werden.

Nur im Fall von Toxin-positiven *C. diphtheriae* aus dem Erstisolat (in der Regel Hautabstrich oder Biopsie):

- Rachenabstrich auf *C. diphtheriae* untersuchen.
  - Falls positiv: Person isolieren.
  - Falls negativ: Kontakt mit der Wunde vermeiden, Wunde abdecken.
- Hospitalisation in Betracht ziehen, falls die Umsetzung der Vorsorgemassnahmen nicht sichergestellt werden kann (z.B. im Asylbereich).
- Behandlung mit Antibiotika; anschliessend Kontrolle, ob *C. diphtheriae* eliminiert wurde (zwei negativ getestete Proben in einem Intervall von 24 Stunden).
- Bei toxischen Symptomen eventuell eine Serumtherapie durchführen (gemäss BAG-Richtlinie «Postexpositionelle passive Immunisierung» [Oktober 2004]).
- Impfstatus prüfen und je nach Status mit dT-/dTpa/dT-IPV/dTpa-IPV (oder DTPa-IPV mit oder ohne Hib für Kinder <8 Jahren) vervollständigen. «D» steht für die grössere Dosis Diphtherietoxoid für Kinder. Aufgrund der ausgeprägteren lokalen Reaktionen wird ab dem 8. Geburtstag mit einer geringeren Diphtherietoxoiddosis (d) geimpft. Bei Personen im Asylbereich wird die Impfung mit einem kombinierten Impfstoff, der das Polio-Antigen enthält, empfohlen.

Bei Kontaktpersonen (alle Personen, die in Kontakt mit der Wunde von der an Toxin-positiver Hautdiphtherie erkrankten Person gekommen sind):

- Rachenabstrich auf *C. diphtheriae* untersuchen.
- Antibiotikaprophylaxe je nach Resultat der Kultur aus dem Rachenabstrich durchführen.
- Klinische Überwachung während sieben Tagen nach dem letzten Kontakt mit der an Hautdiphtherie erkrankten Person.
- Impfstatus prüfen und vervollständigen (analog wie oben für Diphtheriepatienten).

Die klinische Diagnose Hautdiphtherie erfordert eine Meldung an den Kantonsarzt. Toxin-bildende Coryne-

Korrespondenz:
Dr. med. Christoph Hauser
Inselspital
Universitätsspital Bern
Universitätsklinik
für Infektiologie
CH-3010 Bern
christoph.hauser[at]insel.ch

Schlussfolgerungen für die Praxis

- Mit und ohne Tropenaufenthalt in der Anamnese sind Hautulzera und Weichteilinfektionen der unteren Extremitäten meist durch Staphylokokken und Streptokokken verursacht. Bei Tropenrückkehrern muss die Differentialdiagnose aber breiter sein.
- Bei chronischen Ulzera empfiehlt sich die Kultur einer Hautbiopsie auf Bakterien und speziell Diphtherie, Mykobakterien und Pilze. Kommt jemand aus einem Land mit Leishmaniose, sollte auch noch eine Leishmanien-PCR durchgeführt werden.
- Bei schwer kranken Patienten mit möglicher Sepsis oder nekrotisierender Fasziitis sollte die empirische antibiotische Therapie breit Gram-negativ und gegen MRSA wirksam sein.
- Die Fälle mit kutaner Diphtherie haben in den letzten Monaten zugenommen. Hauptsächlich importiert werden sie von Migranten aus Nordostafrika, aber auch bei einheimischen Tropenrückkehrern kann sie vorkommen [3, 4].
- Beim Nachweis vom *Corynebacterium diphtheriae* muss nach dem Diphtherietoxin gesucht werden. Bei dessen Nachweis müssen die Patienten umgehend isoliert und deren Kontakte abgeklärt werden.
- Bei Hinweisen auf eine systemische Toxinwirkung muss nebst der antibiotischen Therapie notfallmässig eine Antitoxinbehandlung evaluiert werden.

bakterien erfordern immer eine Labormeldung, nicht Toxin-bildende (Meldung des Negativbefundes) nur im Falle eines klinischen Diphtherieverdachts.

Danksagung
Wir danken Frau Dr. med. Cornelia Staehelin, Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, für ihre fachspezifisch tropenmedizinische Unterstützung bei der Verfassung dieses Beitrags.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 McAuliffe GN, Hennessy J, Baird RW. Relative frequency, characteristics, and antimicrobial susceptibility patterns of Vibrio spp., Aeromonas spp., Chromobacterium violaceum, and Shewanella spp. in the northern territory of Australia, 2000–2013. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(3):605–10.
2 BAG. Infonotiz zur Diphtherie in der Schweiz. Stand 30.6.2015. http://www.gd.zh.ch/internet/gesundheitsdirektion/de/themen/berufe/aerzte/migrationgesundheit/_jcr_content/contentPar/downloadlist_0/downloaditems/177_1463644521491.spooler.download.1463644452624.pdf/merkblatt_diphtherie.pdf
3 Berg L, Mechlin A, Schultz ES. Kutane Diphtherie nach Bagatellverletzung in Sri Lanka. Hautarzt. 2015;67(2):169–72.
4 Nelson TG, et al. Cutaneous ulcers in a returning traveller: a rare case of imported diphtheria in the UK. Clin Exp Dermatol. 2016;41(1):57–9.