

Ungewöhnliche Ursache einer Coecumperforation

«hoofbeats do not always emanate from horses»

Ramona Düggelin^{a,b}, Olivier de Rougement^{b,g}, Sara Hélène Burkhard^{c,h}, Thomas F. Müller^{d,i}, Harald Seeger^{e,i}

^aDipl. Arzt; ^bDr. med.; ^cDr. sc. nat.; ^dProf. Dr.; ^ePD Dr.; ^fKlinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich; ^gKlinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich; ^hKlinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich; ⁱKlinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

Hintergrund

«If you hear hoofbeats, think horses, not zebras». Dieser dem Internisten Theodore Woodward (1914–2015) zugeschriebene Aphorismus trifft im klinischen Alltag in den allermeisten Fällen zu. Bei speziellen Patientengruppen ist es allerdings entscheidend, die differenzialdiagnostischen Überlegungen auszuweiten und seltene Ursachen zu bedenken. Wir berichten über eine nierentransplantierte Patientin, die uns vom behandelnden Nephrologen bei computertomographisch diagnostizierter gedeckter Perforation im Zökumbe reich zugewiesen wurde.

Fallbericht

Anamnese

Die aus Thailand stammende, seit drei Jahren in der Schweiz wohnhafte 47-jährige Patientin berichtete über eine seit mindestens sechs Wochen andauernde Diarrhoe mit bis zu zehn unblutigen Stuhlentleerungen pro Tag. Drei Tage vor Spitaleintritt war es zusätzlich zu diffusen Bauchschmerzen mit Betonung im rechten Unterbauch gekommen. Des Weiteren bestand seit längerem ein trockener Husten, im Verlauf mit Beimengung von klarem Sekret. Auch waren wiederholt Fieberschübe bis 39 °C aufgetreten. Bei vermuteter Pneumonie war ambulant eine empirische antimikrobielle Therapie mit Amoxicillin-Clavulansäure erfolgt. Aufgrund ausbleibender Besserung und steigender Entzündungswerte war die Therapie bei differenzialdiagnostisch abdominellem Fokus auf Ciprofloxacin und Metronidazol umgestellt worden. Ergänzend war die bereits bestehende immunsuppressive Therapie bei möglicher Mycophenolat-induzierter Kolitis probatorisch von Mycophenolat auf Azathioprin gewechselt worden [1]. Bei fehlendem Therapieansprechen war schließlich eine Computertomographie (CT) des Abdomens durchgeführt worden, wobei eine gedeckte Perforation des Zökums mit angrenzender abgekapselter Flüssigkeitskolektion nachgewiesen wurde (Abb. 1).



Ramona Düggelin

Aufgrund einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz unklarer Ätiologie war zwei Jahre zuvor eine Nierentransplantation von einem verstorbenen Spender erfolgt. Im Rahmen der Transplantationsabklärungen war bei fehlendem Hinweis für eine aktive Tuberkulose (Tbc) ein Tbc-Screening mittels T-Spot®.TB-Assay als negativ dokumentiert worden. Auch ein in diesem Zusammenhang durchgeführtes CT des Thorax hatte keine tuberkulosesuspekten Befunde gezeigt. Anamnestisch bestanden weder Hinweise für eine tuberkulose typische Klinik noch eine stattgehabte Tbc oder eine Exposition mit dem Erreger. Der Bacillus-Calmette-Guérin-(BCG-)Impfstatus war unklar.



Abbildung 1: Koronare Rekonstruktion der abdominellen Computertomographie nach vaskulärer und gastroenteraler Kontrastierung. Der Abszess (weisse Pfeile) liegt zwischen dem Duodenum und dem Zökum. Kaudal davon stellt sich die transplantierte Niere dar (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Ralph Pingoud, Institut für Radiologie, Kantonsspital Winterthur, und weiterer Bearbeitung durch Prof. Dr. med. Thomas Pfammatter, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsspital Zürich).

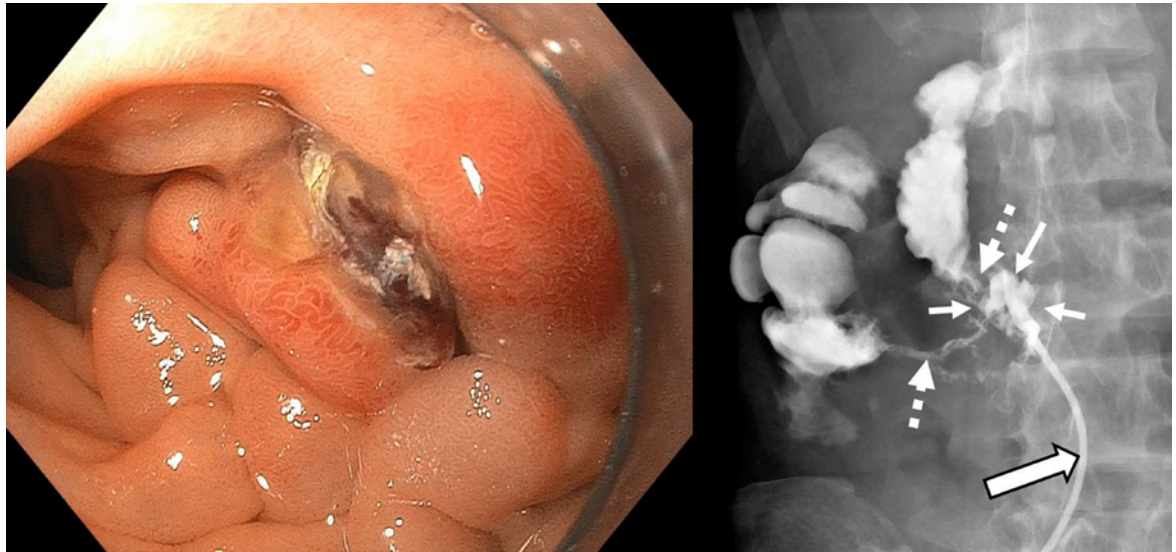


Abbildung 2: Links: Derber, exulzierender Knoten im Bereich der Pars II/III duodeni im Rahmen einer Gastroduodenoskopie (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. B. Morell, Klinik für Gastroenterologie, Universitätsspital Zürich). Rechts: Die perkutan inserierte Drainage (dicker Pfeil) drainiert den kleinen Abszess (3 kleine Pfeile). Via Fistelgänge (gestrichelte Pfeile) kontrastieren sich das Duodenum und das Zökum (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Thomas Pfammatter, Interventionelle Radiologie, Universitätsspital Zürich).

Seit der Transplantation wurde die Patientin immun-suppressiv mit Tacrolimus und Mycophenolat mofetil behandelt, wobei die Tacrolimusspiegel stets im Zielbereich und die Nierenfunktionswerte stabil waren.

Status

Bei Eintritt präsentierte sich die Patientin in reduziertem Allgemeinzustand, war tachykard (102/min) und febril (38,0 °C). In der abdominellen Untersuchung imponierte ein ubiquitär druckdolentes Abdomen mit Punctum maximum über dem rechten Hemiabdomen und lokalisiertem Loslassschmerz ebenda. Lungenauskultatorisch fand sich ein rechtsseitig abgeschwächtes Atemgeräusch bei ansonsten unauffälligem Befund.

Befunde

Laboranalytisch imponierte ein mit 73 mg/l (Normwert <5 mg/l) erhöhtes C-reaktives Protein (CRP), die Nierenfunktionsparameter befanden sich mit einem Kreatinin von 99 µmol/l (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] nach CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration] 59 ml/min) innerhalb des für die Patientin üblichen Schwankungsbereichs. Konventionell-radiologisch fand sich ein grossvolumiger rechtsseitiger Pleuraerguss ohne Kavernenbildung oder Transparenzminderung. Interventionell-radiologisch liess sich bei Punktion der abdominellen Flüssigkeitskolektion ein komplexes Fistelsystem zum Zökum sowie zum Duodenum

nachweisen. Nach Gewinnung von wenig eitrigem Sekret zur Erregerdiagnostik erfolgte die Einlage einer Drainage (Abb. 2, rechts). Zur weiteren Abklärung des komplexen Fistelsystems fand eine Gastroduodenoskopie statt, wobei sich ein exulzierter derber Knoten im Bereich der Pars II/III des Duodenums zeigte. Die Fistel konnte jedoch nicht dargestellt werden (Abb. 2, links).

Sowohl in der drainierten Flüssigkeit als auch in der Biopsie des oben genannten Befundes konnten mikroskopisch säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden. Der Direktnachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) bestätigte das Vorhandensein von *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex-DNA. Im Verlauf gelang auch die Kultivierung von *M. tuberculosis*. Nach Diagnosestellung einer intestinalen Tbc erfolgte zur Beurteilung eines möglichen synchronen Lungenbefalls eine Pleurozentese rechts, wobei im blutig-serösen Punktat ebenfalls *M. tuberculosis* nachgewiesen wurde. Auch eine Sputumkultur zeigte im Verlauf Wachstum von *M. tuberculosis*, die Blutkulturen blieben negativ. Retrospektiv fiel beim Blick auf die Primärbefunde auf, dass entgegen der Dokumentation in der Transplantationsanmeldung das Testresultat des T-Spots vom durchführenden Labor nicht als «negativ», sondern als «grenzwertig» (Nachweis von 5 spots) interpretiert worden war. Die vom Labor empfohlene Wiederholung des T-Spots war im Rahmen der Transplantationsabklärungen aber nicht erfolgt.

Verlauf

Nach Diagnosestellung der Tbc mit intestinalem und pulmonalem Befall sowie tuberkulösem Pleuraerguss stellten wir auf eine antituberkulöse Therapie mit Rifampicin, Ethambutol, Isoniazid und Pyrazinamid um. Die Resistenzprüfung blieb ohne Nachweis von Resistenzen.

Im Verlauf kam es zur sukzessiven Besserung des Allgemeinzustandes. Die abdominelle Drainage konnte entfernt und die Patientin nach Hause entlassen werden. In den Verlaufskontrollen waren die Nierenfunktionswerte weiterhin konstant. Bei gutem Ansprechen der antituberkulösen Therapie konnte die Medikation nach zwei Monaten auf eine Zweifachtherapie deeskaliert und nach insgesamt sechsmonatiger Behandlung sistiert werden.

Diskussion

Hierzulande tritt eine Tbc bei transplantierten Patienten mit einer Häufigkeit von 1,2– 6,4% auf, in endemischen Gebieten sind es bis zu 15%. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sind Immunsupprimierte etwa 20- bis 74-mal häufiger von der Tbc betroffen [2, 3]. Den meisten Fällen liegt pathophysiologisch die Reaktivierung einer latenten Tbc zugrunde, seltener kann eine Erkrankung durch das Transplantat oder eine Neufektion nach Transplantation auftreten [4]. Das Risiko einer Tbc-Reaktivierung hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab, wobei ein wesentlicher Faktor der Beginn einer immunsuppressiven Therapie ist. Die Wahl der Medikation scheint das Risiko hierbei massgeblich zu beeinflussen. Im Allgemeinen führen Medikamente, die die T-Zell-Funktion reduzieren, zu einem erhöhten Risiko für eine Tbc-Reaktivierung. Hierbei führt die Kombination aus einem Calcineurin-Inhibitor (CNI; Tacrolimus oder Ciclosporin) und Azathioprin zu weniger Reaktivierungen als ein Therapieschema mit CNI und Mycophenolat mofetil [5]. Darüber ist die Verwendung von Tacrolimus wahrscheinlich mit einem niedrigeren Reaktivierungsrisiko vergesellschaftet als eine auf Ciclosporin basierende Therapie [6].

Eine abdominale Tbc stellt bei Immunkompetenten mit etwa 13% die dritthäufigste Form unter den extrapulmonalen Verlaufsformen dar [7]. Die Inzidenz liegt hierbei je nach landesspezifischem Risiko bei 0,3– 7,7/100000/Jahr [8]. Grundsätzlich kann jedes intra-abdominelle Organ betroffen sein, jedoch findet sich am häufigsten ein Befall der Ileocecalregion [9]. Aufgrund der atypischen klinischen Präsentation bei immunkompromittierten Patienten – die klassischen Symptome wie blutige Diarrhoe, abdominelle Schmerzen und Fieber fehlen oftmals – ist die Diagnosestellung bei diesem Patientenkollektiv häufig verzögert [10]. Im Rahmen der Abklärung vor Transplantation empfiehlt sich bei allen Transplantationskandidaten der Ausschluss einer aktiven oder latenten Tbc mittels Anamnese (Reise-/Herkunftsanamnese, stattgehabte Tuberkuloseexposition, Tuberkulosetherapien), körperlicher Untersuchung, Labor und Bildgebung des Thorax [11,12]. Die Unterscheidung zwischen aktiver und latenter Tuberkulose basiert auf dem mikrobiologischen Direktnachweis von säurefesten Stäbchen sowie klinischen und radiologischen Befunden [13–16]. Immunologische Verfahren – verfügbar sind neben dem Tuberkulin-Hauttest (THT) die beiden Interferon-Gamma-Release-Assays (IGRA) QuantiFERON®-TB Gold ELISA und T-Spot®.TB-Assay – sind indirekte Tests zum Nachweis einer stattgehabten Immunantwort. Sie erlauben jedoch keine Differenzierung zwischen aktiver und latenter Tbc [14]. Eine Testung mittels IGRA wird bei Nierentransplantationskandidaten gegenüber dem THT bevorzugt, da zum einen das Testresultat des IGRA nicht durch eine vorangehende BCG-Impfung beeinflusst wird und zum anderen im Vergleich zum THT eine höhere Sensitivität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz besteht [11]. Anzumerken ist, dass die Sensitivität und Spezifität des IGRA bei Hämodialysepatienten deutlich niedriger ausfallen als in der Normalbevölkerung. Während die gepoolte Sensitivität des QuantiFERON®- und des T-Spot®.TB in der Normalbevölkerung bei 83–91% liegt, beträgt sie bei Hämodialysepatienten etwa 50% [15,17,18]. Die Spezifität des QuantiFERON®- und des T-Spot®.TB in der Normalbevölkerung liegt bei 90–99% [15,18], wobei bei Hämodialysepatienten eine Spezifität von nur 63–69% erreicht wird [17]. Die niedrigere Sensitivität und hiermit höhere Zahl an falsch negativen Testungen kann am ehesten als im Rahmen der veränderten Immunantwort und Anergie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bereits vorliegender medikamentöser Immunsuppression interpretiert werden [15]. Eine Kombination beider IGRA führt nur zu einer geringen Verbesserung der Testperformance [19] und eine Empfehlung zur Wahl eines bestimmten IGRA besteht der-

Das Wichtigste für die Praxis

- Unter immunsuppressiver Therapie kommt es häufig zu atypischen Präsentationen von Krankheitsbildern.
- In der Schweiz ist eine Tbc-Infektion eine seltene Erscheinung, mit jedoch höherer Prävalenz nach einer Nierentransplantation.
- Bei immunsupprimierten Patienten sollte, insbesondere bei ausbleibender Besserung unter einer empirischen Infekttherapie, an eine seltene Genese gedacht werden.

zeit nicht [20]. Im Falle eines grenzwertigen Testresultats im T-Spot®.TB, wie in unserem Fall, ist eine Testwiederholung sinnvoll [15].

Im Falle eines positiven Testresultats im IGRA oder THT ohne Hinweis für eine aktive Tbc ist vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung der latenten Tbc indiziert. Bei vorliegender Risikokonstellation (kürzliche Tbc-Exposition oder Aufenthalt in einem Endemiegebiet) ist eine Tbc-Therapie auch bei negativem Testergebnis im Sinne einer Chemoprophylaxe auf individueller Basis zu diskutieren [11,15,16]. Standard ist hierbei eine prophylaktische Therapie mit Isoniazid für neun Monate. Optimalerweise erfolgt die Therapie vor Transplantation und Beginn der immunsuppressiven Therapie [16]. Retrospektiv wären daher bei unserer Patientin eine Testwiederholung indiziert und bei persistierend grenzwertigem Resultat eine interdisziplinäre Evaluation hinsichtlich Beginn einer Chemoprophylaxe sinnvoll gewesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Tbc in unseren Breiten zwar selten ist, jedoch in der Behandlung von immunsupprimierten Patienten in den differenzialdiagnostischen Überlegungen berücksichtigt werden muss.

Verdankung

Dr. med. Bernhard Morell und Prof. Dr. med. Christoph Gubler, Klinik für Gastroenterologie Universitätsspital Zürich; Dr. sc. nat. Bettina Schulthess, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich; Dr. med. Ralph Pingoud, Institut für Radiologie, Kantonsspital Winterthur; Prof. Dr. med. Thomas Pfammatter, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsspital Zürich.

Disclosure Statement

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

Literatur

- 1 von Moos S, Cippà PE, Wüthrich RP, Mueller TF. Intestinal infection at onset of mycophenolic acid-associated chronic diarrhea in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(5):721–9.
- 2 Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2005;40(4):581–7.
- 3 Ulloa JG, Parekh J, Hope C, Roll GR. Case report of intestinal tuberculosis 6 years after simultaneous pancreas and kidney transplant. *Transplant Proc.* 2014;46(7):2450–2.
- 4 Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1266–77.
- 5 Viana LA, Cristelli MP, Santos DW, Tavares MG, Dantas MTC, Felipe CR, et al. Influence of epidemiology, immunosuppressive regimens, clinical presentation, and treatment on kidney transplant outcomes of patients diagnosed with tuberculosis: A retrospective cohort analysis. *Am J Transplant.* 2019;19(5):1421–31.
- 6 Agarwal SK, Bhowmik D, Mahajan S, Bagchi S. Impact of type of calcineurin inhibitor on post-transplant tuberculosis: Single-center study from India. *Transplant Infectious Disease.* 2017;19(1):e12626.
- 7 Cherian JJ, Lobo I, Sukhlecha A, Chawan U, Kshirsagar NA, Nair BL, et al. Treatment outcome of extrapulmonary tuberculosis under Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc.* 2017;64(2):104–8.
- 8 Sheldon CD, Probert CS, Cock H, King K, Rampton DS, Barnes NC, et al. Incidence of abdominal tuberculosis in Bangladeshi migrants in east London. *Tuber Lung Dis.* 1993;74(1):12–5.
- 9 Sharma V, Debi U, Mandavdhare H, Prasad K. Abdominal Tuberculosis and Other Mycobacterial Infections. In: *Encyclopedia of Gastroenterology.* 2. Aufl. Elsevier; 2020. S. 646–59.
- 10 Tan K-K, Chen K, Sim R. The Spectrum of Abdominal Tuberculosis in a Developed Country: A Single Institution's Experience Over 7 Years. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* Januar 2009;13(1):142–7.
- 11 Subramanian AK, Theodoropoulos NM, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13513.
- 12 Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr.* 2016 Nov;4(6).
- 13 Schmiedel Y, Zimmerli S. Tuberkulose: Prävention, Latenz und Multiresistenz. *Swiss Med Forum* 2015;15(41):918–924.
- 14 Lungenliga Schweiz, Bundesamt für Gesundheit (Hrsg). *Tuberkulose in der Schweiz.* 2019.
- 15 Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Jun 25;59(RR-5):1-25.
- 16 Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, u. a. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2012;40(4):990–1013.
- 17 Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K, Hiebert B, Rigatto C, Sood MM, u. a. The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2015;99(5):1084–91.
- 18 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177–84.
- 19 Hadaya K, Bridevaux P-O, Roux-Lombard P, Delort A, Saudan P, Martin P-Y, u. a. Contribution of interferon- γ release assays (IGRAs) to the diagnosis of latent tuberculosis infection after renal transplantation. *Transplantation.* 2013;95(12):1485–90.
- 20 Myint TM, Rogerson TE, Noble K, Craig JC, Webster AC. Tests for latent tuberculosis in candidates for solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Transplantation.* 2019;33(8):e13643.

PD Dr. med. Harald Seeger
Klinik für Nephrologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
harald.seeger[at]usz.ch