

Hauttuberkulose

Helmut Schöfer

Universitätshautklinik, Goethe-Universität
Frankfurt am Main



XXII. Symposium Reise- und Impfmedizin, Internationale Gesundheit
Auswärtiges Amt, Berlin 31.3.17



Die Krankheit, die keiner mehr kennt

In Deutschland ist die Infektionskrankheit
Tuberkulose wieder auf dem Vormarsch /
Von Ilka Kopplin

Frankfurter Allgemeine 

23.3.2017



FRANKFURT, 23. März. In der ARD-Serie „Charité“ ist das Thema aktueller denn je: Ende des neunzehnten Jahrhunderts tüftelt der Mediziner Robert Koch an einem Heilmittel gegen Tuberkulose (TBC), damals eine Volkskrankheit. Am 24. März 1882 entdeckte er schließlich das Bakterium, das zur Tuberkulose führt.

24.3.2017
Welttuberkulose-
tag 2017

Deutschland Fälle/Jahr:

2013: 4340

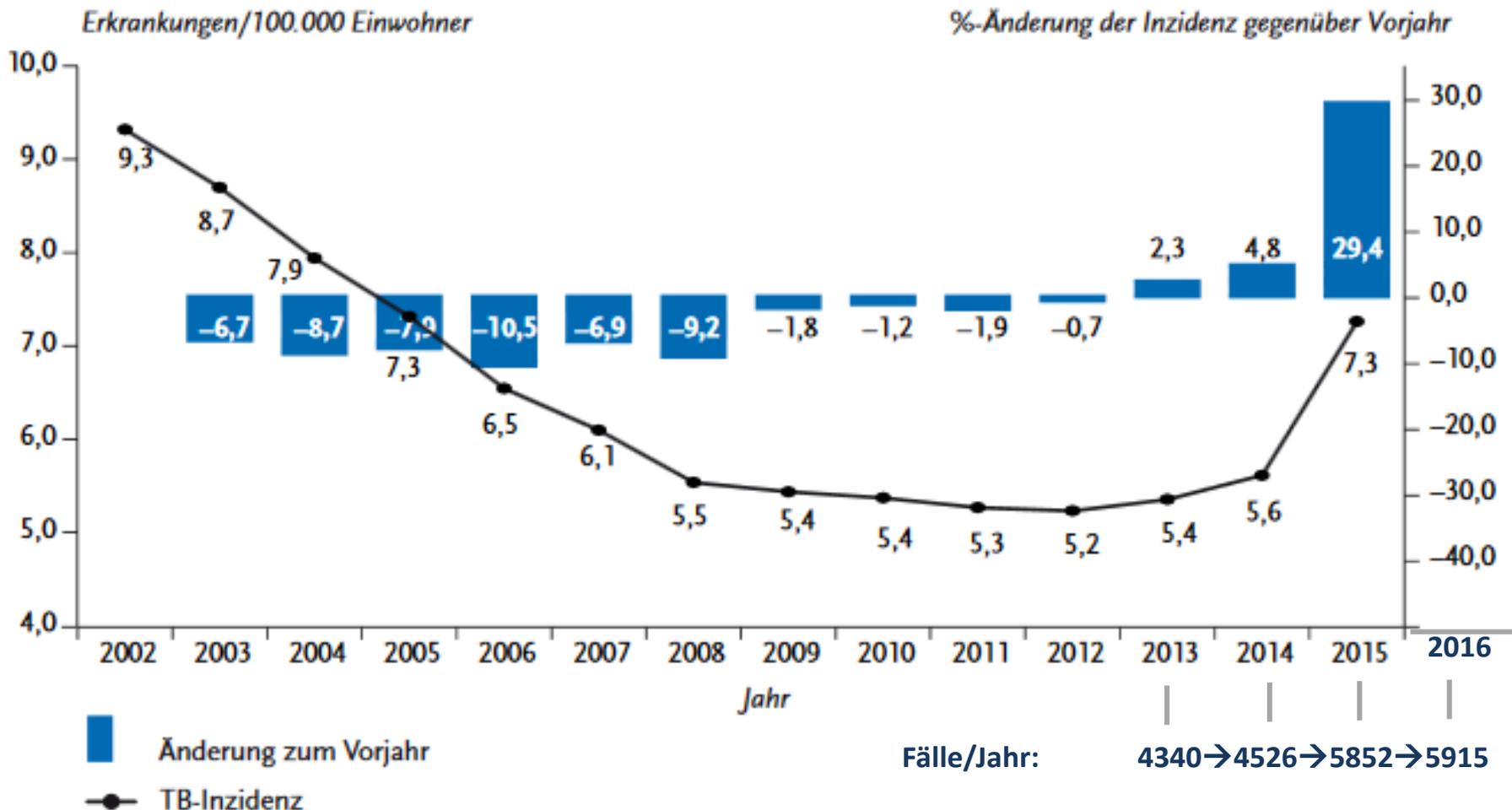
2014: 4526

2015: 5852

2016: 5915

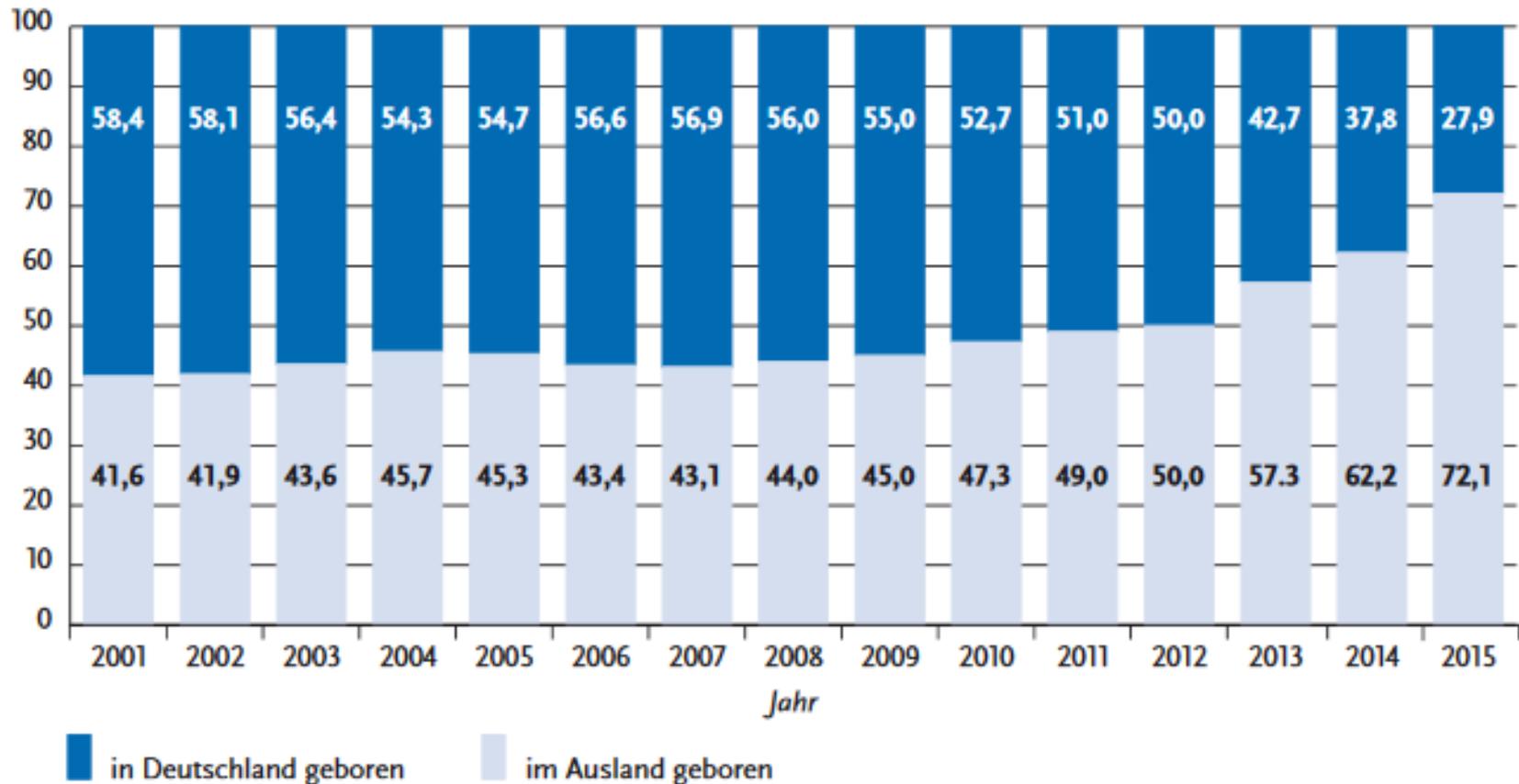
TB Inzidenz in Deutschland RKI- Daten 2016

Zeitlicher Verlauf der Tuberkulosen-Inzidenz von 2002–2015



Anteil von Migranten unter den übermittelten Tuberkulose-Erkrankten (nach Geburtsland) – Vergleich der Jahre 2001–2015

Anteil Geburtsland Deutschland bzw. Ausland in %





TUBERCULOSIS (TB)

#1 INFECTIOUS DISEASE
KILLER
WORLDWIDE

HALF A MILLION
DRUG-RESISTANT TB
CASES GLOBALLY EACH YEAR

→ **END
TB**

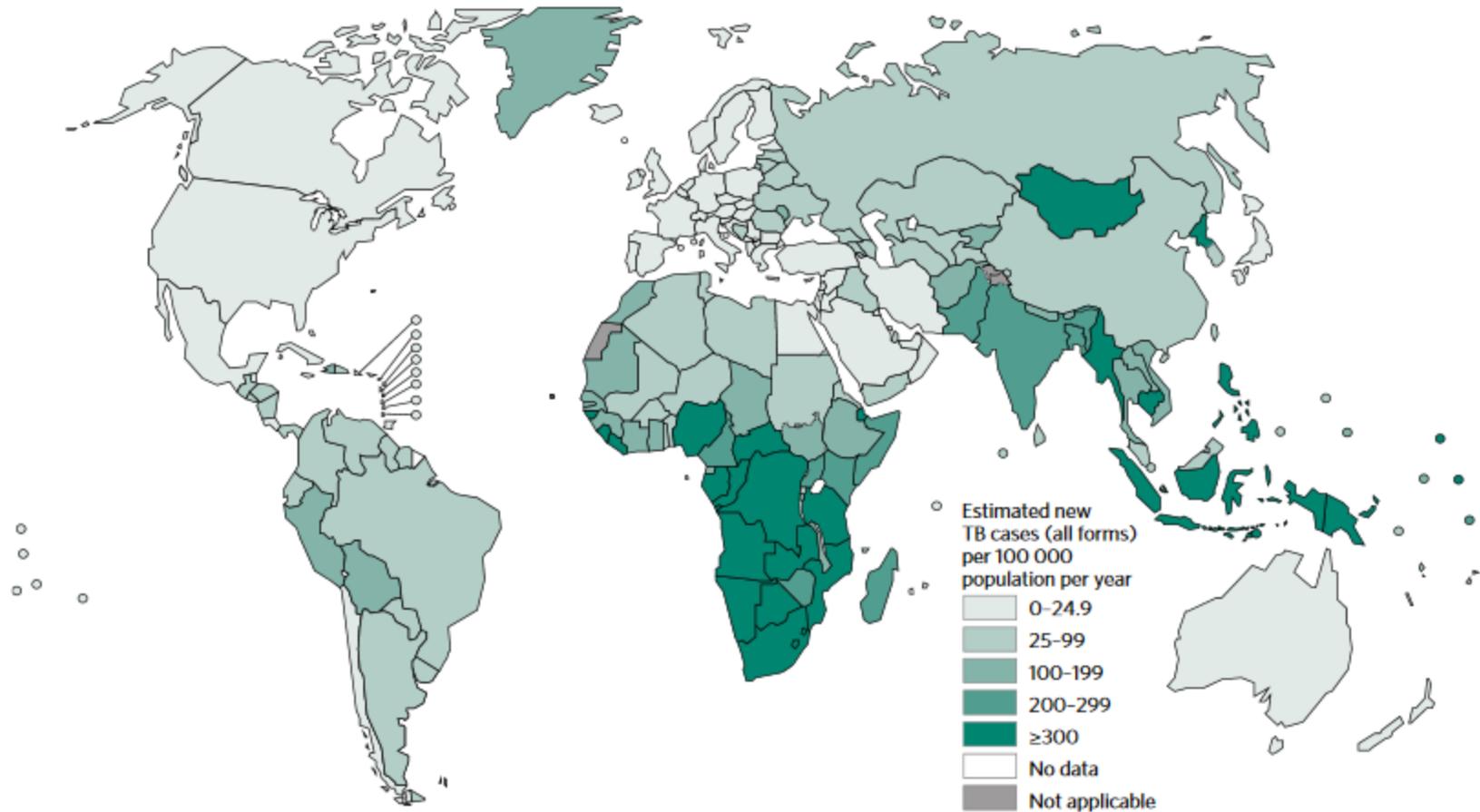
WORLD TB DAY

MARCH 24

- Weltweit sind ~2 Milliarden Menschen mit TB infiziert
- Schwerpunkte: Indien, Indonesien, China, Nigeria, Pakistan und Südafrika (6 Länder: 60% aller Fälle¹)
- Starke Resistenzentwicklung → tödliche Verläufe
1,4 Mill. Tote (2015)
- Extensive Antibiotikaresistenz (gegen 4 essentielle Tuberkulostatika!) = XDR-TB jährlich 500 000 Fälle
- XDR-TB in 105 Ländern, Behandlungskosten 20x teurer, 2 Jahre Tx!
- Heilungsrate oft < 50%, Letalität bis 80%

WHO-Daten

Estimated TB incidence rates, 2015





- **Übersicht und Erreger der Hauttuberkulose**
- **Klinisches Spektrum der Haut-TB**
- **Diagnostik:**
 - **Histopathologie**
 - **Erregernachweise**
 - **Suche nach Organ-TB**
- **Therapie**

Interessenkonflikte: Keine

Hautmykobakteriosen: Erreger

- **Hauttuberkulose:** *Mycobacterium tuberculosis* - Komplex
M. tuberculosis, M. bovis (nicht: *M. bovis BCG*)
M. africanum + (*M. microti, M. canetti*)
- **Nichttuberkulöse („atypische“) Mykobakterien (MOTT):**
M. marinum, M. fortuitum (Schwimmbad-, Aquariumgranulom)
M. ulcerans (*Buruli Ulkus*)
M. avium intracellulare
- **Sehr selten humanpathogen, noch seltener Hautbeteiligung:**
M. scrofulaceum, szulgai, malmoense, xenopi, kansasii, gordonae, chelonae, haemophilum u.a.
- **Lepra:** *Mycobacterium leprae*

Hautmykobakteriosen: Erreger

- **Hauttuberkulose:** *Mycobacterium tuberculosis* - Komplex
M. tuberculosis, M. bovis
M. africanum + (M. microti, M. canetti)

- **Insgesamt selten! ($\approx 1\%$ aller Tuberkulose-Erkrankungen)**
Schätzung: ca. 60-70 neue Fälle/Jahr in Deutschland
- **Nichttuberkulöse Mykobakteriosen (v.a. *M. marinum*)**
>> als Hautinfektionen durch *M. tuberculosis*-Komplex Erreger
- **Haut-TB: Geringe Kontagiosität (df. Lungen-TB)**
Ausnahme: Haut-TB bei aneberger Immunlage des Patienten

Hautmykobakteriosen

	anerg hyperg	normerg hypererg
● Zelluläre Immunität	reduziert	normal
● Sensibilisierung gegen M. tuberculosis	nein	ja
● Tuberkulintest	- (+)	+++
● Erregerzahl	+++	+
● Histologie (Ziehl-Neelsen+)	+ +	(+) -
● Ausbreitung	ausgedehnt	lokalisiert
● Klin. Leitmorphie	Ulzera	Infiltrate/Knoten

Haut - und Schleimhauttuberkulose

Ausbreitungswege

- **Exogen:** Tuberkulöser Primäraffekt der Haut (sehr selten),
Lupus vulgaris,
Tuberculosis cutis verrucosa („Leichen-, Schlachtertuberkel“)
- **Endogen:**
 - Aus der Lunge (80% aller Primäraffekt) ➡ Atemwege:
postprimäre Ausbreitung (hämato-, lymphogen, per continuitatem):
Lupus vulgaris, orifizielle TB, Schleimhaut-TB
 - Hämatogen bei Anergie: Akute Miliar-TB,
 - Hämatogen bei Hyperergie: Tuberkulide
 - Aus einschmelzenden Lymphknoten (per continuitatem):
Tuberculosis cutis colliquativa (Skrofuloderm)
- Reaktivierung alter Herde noch nach Jahrzehnten möglich!



Klinisches Bild abhängig von:

- Infektionsmodus
- Immunitätslage
- Terrainfaktoren

→ Große Vielfalt!

Lupus vulgaris: klin. Formen

- L.v. planus
- L.v. tumidus et hypertrophicus
- L.v. ulcerosus
- L.v. vegetans (papillomatosus)
- L.v. disseminatus
- L.v. postexanthematicus

Kutane Tuberkuloide

Definition: Immunologische Reaktionen auf hämatogen in die Haut gelangte Mykobakterien (-bestandteile).
Erregerarm (PCR+), nicht infektiös!
Selten

Formen:

- Erythema induratum Bazin (nodös)
- Papulonekrotisches Tuberkulid (papulös)
- Lichen scrophulosorum (mikropapulös)

Kutane Tuberkuloide

- Papulonekrotisches Tuberkulid (papulös)
Papeln mit Nekrosen am Unterschenkel

- Lichen scrophulosorum (mikropapulös)
Tuberculosis cutis lichenoides

Lupus vulgaris: DD

- Sarkoidose
- Lepra
- Atypische Mykobakterien
- Leishmaniose
- Tinea granulomatosa
- Basaliom/Spinaliom/Kutanes T-Zell-Lymphom
- Necrobiosis lipoidica diabetorum
- Psoriasis vulgaris
- Tertiäre Syphilis

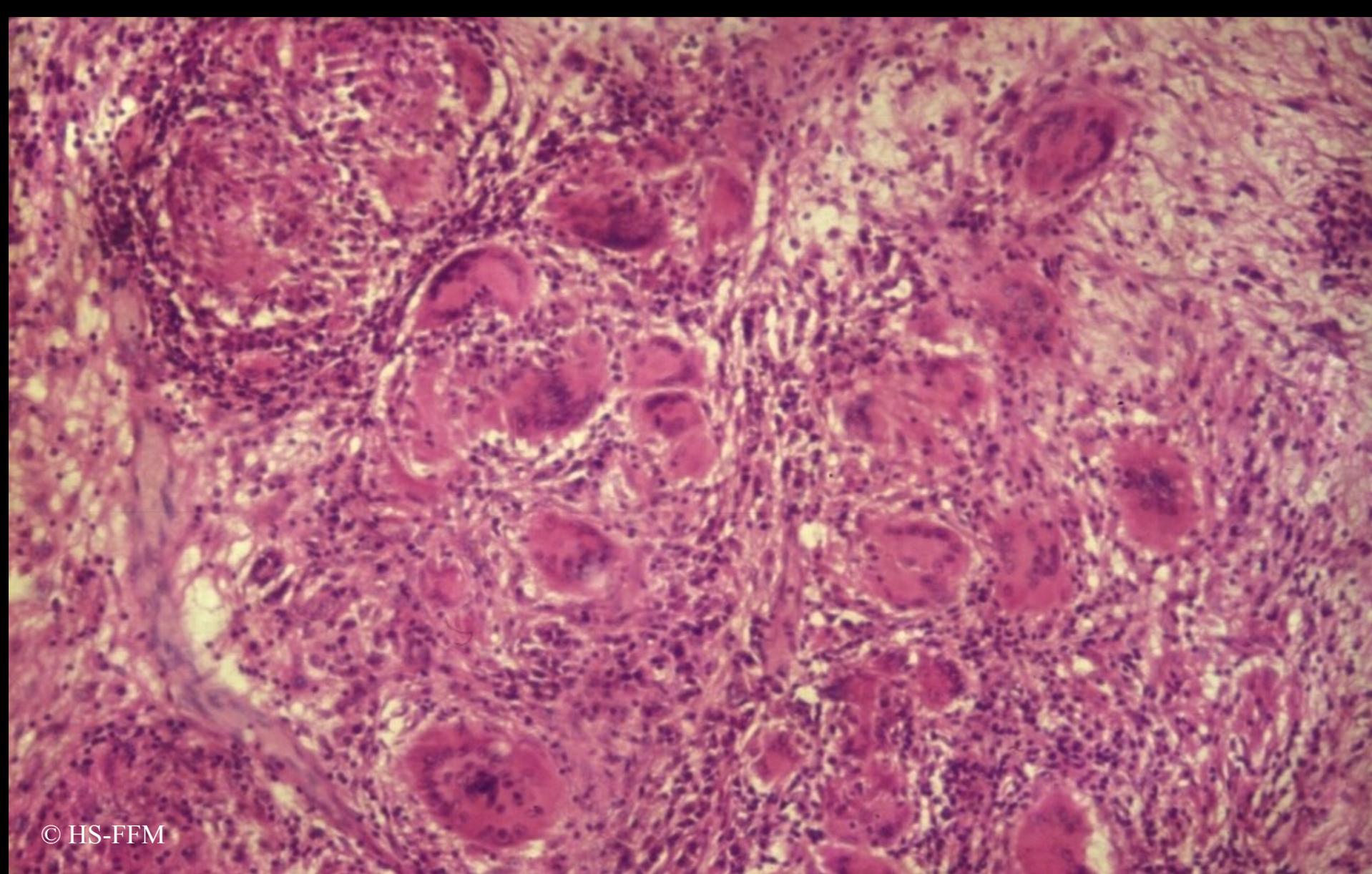
Pseudotuberkulide

- **Fälschlich** - wegen histologischer Gemeinsamkeiten - den Tuberkuliden **zugeordnete Erkrankungen**
- Kein Bezug zu Haut - und Organtuberkulosen!
 - Lupus miliaris disseminatus faciei
(granulomatöse Form der Rosazea)
 - Rosazeaartiges Tuberkulid
(Lewandowski), Variante der Rosazea

Komplikationen der Hauttuberkulosen

Hauttuberkulosen: Diagnostik 1

- Klinisches Bild und (langsam progredienter) Verlauf
- Diaskopie (Eigenfarbe)
- Histologie (Granulome, Erregernachweis: Ziehl-Neelsen Färbung)
- Fluoreszenzmikroskopie (Auramin)
- PCR (schnell, nur partielle Resistenzbestimmung!)
Speziesdifferenzierung: Immer 2 Proben
Unterscheidung *M. tuberculosis* vs. „Umweltmykobakterien“
u.a. > 100 Arten!)
- Sequenzierung des kpl. Genoms (ab 1.3.2017 eingeführt in UK)
- IFN-gamma Release Assay



© HS-FFM

Tuberkuloides Granulom: zentral Langhans-Riesenzellen

Hauttuberkulose?

Lepra

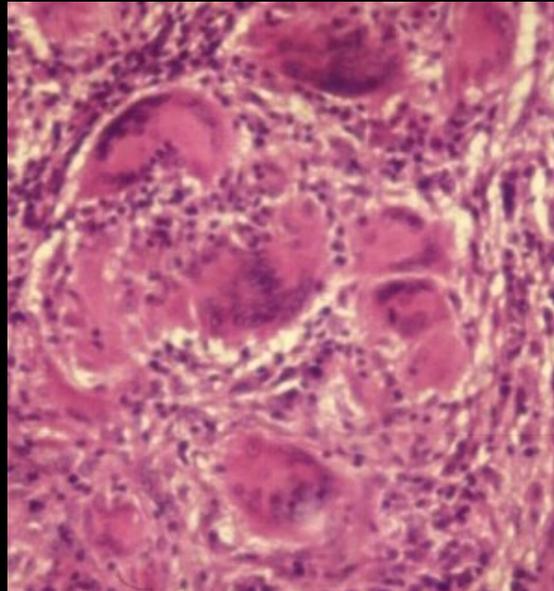
Sarkoidose

Tertiärsyphilis

Systemmykosen

Rosacea
granulomatosa

Fremdkörper-
Granulom



**Tuberkuloide
Granulome**

Cheilitis
granulomatosa

Schwimmbad-
-Granulom

Granuloma
anulare

Necrobiosis lipoid.
Granulomatosis discif.

Hauttuberkulosen: Diagnostik 2

- Tuberkulintest (Mendel-Mantoux), seit 2005 in D: Tuberkulin PPD RT 23 SSI
Initial oder bei Anergie: falsch negativ!
Nach BCG-Impfung: falsch positiv (Impfreaktion)
Kreuzreaktionen mit MOTT: falsch positiv
Keine Unterscheidung aktive TB vs. ausgeheilte TB
- Interferon-gamma Release Test: positiv (auf BCG negativ!)
- Obligat: Ausschluss anderer Organmanifestationen!
 - Röntgenuntersuchung Thorax
 - Erregersuche in Sputum, Bronchialsekret, Magensaft, Urin
Evtl. auch in Pleuraexsudat, Liquor cerebrospinalis, Gewebeproben
- Umgebungsuntersuchungen auch bei Haut-TB



Therapie der Hautmykobakteriosen₁



Lupus vulgaris UV-Therapie
Finsen Institute in Copenhagen

Foto: Courtesy of Prof. Hans Christian Wulf, Copenhagen.

Therapie der Hautmykobakteriosen₂

- **Isoniazid-Monotherapie: obsolet!***
(Resistenz primär 1-10%, 3 Mo: 50-80%, 8 Mo \cong 100%!)
- **Kalkulierte Initialtherapie (Vierfachkombination):**
 - Isoniazid (INH) 5 mg/kg/d
 - + Rifampicin 10 mg/kg/d
 - + Pyrazinamid 35 mg/kg/d
 - + Ethambutol 20 mg/kg/d
 - oder Streptomycin
- **Verlaufskontrollen:** Alle 4 Wo: BB, Leber u. Niere
- **Nach 2 Monaten und deutlichem Ansprechen**
Reduktion auf 2- fach Therapie: INH+RMP u.a.

* findet sich aber noch immer, z.B. in einem neuen 2016 erschienenen dermatologischen Lehrbuch!

Therapie der Hautmykobakteriosen₃

- **Mindest-Therapiedauer 6 Monate**
(dormant bacilli)
- **Verlängerung** der Therapie um 3-6 Monate:
 - ➔ Negative Kulturen erst > 3 Monate Behandlung
V.a. Resistenzentwicklung
 - ➔ Ausgedehnte Befunde, multiple Organe
 - ➔ Immundefizienz (z.B. HIV)

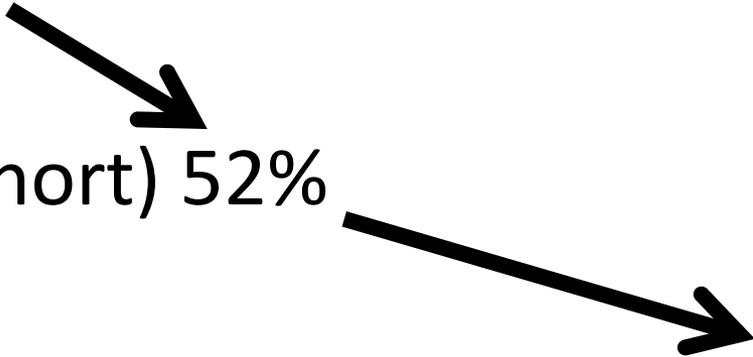
Therapie der Hautmykobakteriosen₄

- Problem der Multidrug-Resistenz (MDR)
Def: Resistenz mindestens gegen INH und RMP
- XDR Extensive Drug-Resistenz
Def: MDR + zusätzlich Resistenz gegen ein Fluorochinolon & und ein injizierbares Tuberkulose-Medikament (Amikacin, Capreomycin, Kanamycin)
- Häufigkeit unter neu auftretenden Tuberkulosefällen (2010)

Weltweit	1,7%
Deutschland	0,6%
NUS* Staaten	12,9% (neue unabhängige Staaten, Belarus u.a.)

Therapie der Hautmykobakteriosen₄

Therapieerfolgsraten weltweit:

- TB (2014 cohort) 83%
 - MDR-TB (2013 cohort) 52%
 - Extensively drug-resistant TB (XDR-TB) 28% (2013 cohort)
- 

Meldepflicht nach IfSG 2001

1. Labormeldepflicht (§ 7 IfSG):

Jeder positive Erregernachweis von *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*. (Zusammengefaßt als *M. tuberculosis-Komplex*).

Keine Meldung: *M. bovis* BCG

2. Ärztliche Meldepflicht (§ 6.1 IfSG):

Jede Erkrankung, jeder Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose.

Jeder Ausbruch (> 2 evtl. zusammenhängende Fälle)

Zusammenfassung: Hauttuberkulose

- Selten & klinische Vielfalt → schwierige Differenzialdiagnose
- Nachweis: Histologie + PCR + Kultur (Resistenzbestimmung!)
- Immer nach Organtuberkulosen suchen!
- Gründliche Umgebungsuntersuchung erforderlich
- Meldepflicht nach IfSG
- Monotherapie ist obsolet
- Initial 2 Monate 4-fach Therapie ➡ 4 Monate 2-fach Th.
- Therapie mindestens 6 Monate
- Zunahme von Resistenzen/Mehrfachresistenzen

Ende



XXII. Symposium Reise- und Impfmedizin, Internationale Gesundheit
Auswärtiges Amt, Berlin 31.3.17