

Eine breite Differentialdiagnose

Überraschende Lymphadenopathie

Mio Gobet^{a*}, dipl. Ärztin; Nicolas Galissard de Marignac^{a*}, dipl. Arzt; Dr. med. Olivier Clerc^{a,b}Réseau Hospitalier Neuchâtelois (RHNe), Neuchâtel: ^a Service de médecine interne; ^b Service d'infectiologie

* Geteilte Erstautorschaft

Fallbeschreibung

Ein 48-Jähriger sucht ärztlichen Rat, da er seit Ende November an einer zervikalen Lymphadenopathie leidet, die innerhalb von etwa zwei Monaten nach und nach aufgetreten ist. Die Lymphadenopathie ist beidseitig, schmerzhaft und mit einer leichten Dysphagie verbunden. Der Patient gibt ausserdem Nachtschweiss und einen ungewollten Gewichtsverlust von 15 kg an, jedoch ohne an Fieber oder an einem allgemeinen Schwächegefühl zu leiden. Er ist italienischer Abstammung, Bauarbeiter, Nichtraucher und trinkt keinen Alkohol. Die klinische Untersuchung zeigt beidseitige, voluminöse, zervikal-supraklavikuläre Lymphknotenschwellungen, die bei der Palpation leicht schmerzhaft sind. Die Rachenhinterwand ist normal. Die übrige klinische Untersuchung ist unauffällig.

Frage 1

Wie lautet Ihrer Ansicht nach die wahrscheinlichste Hypothese in dieser Phase?

- a) Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)
- b) Lymphom
- c) Tuberkulose
- d) Infektiöse Mononukleose
- e) Kawasaki-Syndrom

Die zervikale Lymphadenopathie lässt eine breite Differentialdiagnose zu, die in Tabelle 1 zusammengefasst ist.

Bei diesem Patienten sollte angesichts des Symptomenverlaufs, des Alters und der B-Sym-

ptome umgehend eine maligne Erkrankung (hämatologische Erkrankung oder Lymphknotenmetastasen) in Betracht gezogen werden. Die Lymphknotentuberkulose ist eine seltene Diagnose bei einem jüngeren Patienten, der sich nicht in einem Endemiegebiet aufgehalten hat und bei dem es keine Hinweise auf einen Kontakt mit dem Erreger gibt. Die Lymphknotentuberkulose tritt meist in Form einer schmerzlosen, einseitigen, zervikalen Lymphadenopathie auf. Die infektiöse Mononukleose induziert bei einem immunkompetenten Patienten selten chronische Lymphknotenschwellungen. Das Kawasaki-Syndrom ist bei diesem Patienten aufgrund seines Alters eine unwahrscheinliche Diagnose. Eine autoimmune oder entzündliche Ursache ist im Rahmen der chronischen Lymphadenopathie allerdings in Betracht zu ziehen. Eine ausführliche Anamnese und eine klinische Untersuchung sind erforderlich, wobei insbesondere die Konsistenz, Grösse und Beweglichkeit der betroffenen Lymphknoten zu bewerten sind. Es ist wichtig, die enoralen Bereiche und das entsprechende Integument zu untersuchen und nach anderen betroffenen Lymphknotenarealen und/oder einer begleitenden Hepatosplenomegalie zu suchen.

Die Werte des grossen Blutbilds liegen im Normbereich, es zeigt sich jedoch eine leichte Entzündung (C-reaktives Protein [CRP] 11 mg/l). Die serologischen Tests auf HIV, Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Syphilis sind negativ.

Frage 2

Welches bilddiagnostische Verfahren ist im Anschluss am ehesten angezeigt?

- a) Sonographie des Halses
- b) Magnetresonanztomographie (MRT) des Halses
- c) Computertomographie (CT) mit Kontrastmittelinjektion
- d) Röntgen-Thorax
- e) Positronenemissionstomographie in Kombination mit CT (PET-CT)

Wenn ein neoplastischer Ursprung vermutet wird, ist die CT mit Kontrastmittelinjektion die Untersuchung erster Wahl [1]. Sie ist reproduzierbar, ermöglicht die Einschätzung des Malignitätsrisikos, des Ausbreitungsgrades sowie eine Analyse des umgebenden Gewebes. Bei Patientinnen und Patienten mit geringem Neoplasierisiko ist die Sonographie die Untersuchung der Wahl. Angesichts der hohen Kosten und der geringen Verfügbarkeit werden PET-CT und MRT nicht als Untersuchung erster Wahl empfohlen. Wir führen daher eine CT der Hals-, Brust-, Bauch- und Beckenregion durch und stellen dabei beidseitig eine nekrotische und infiltrative Lymphadenopathie im zervikalen und oberen mediastinalen Bereich fest (Abb. 1).

Ausserdem zeigt sich eine Hepatosplenomegalie ohne Befall anderer Lymphknotenareale und ohne Primärtumormasse.

Es wird zunächst von einem aggressiven Lymphom ausgegangen, weshalb im An-

Tabelle 1: Wichtigste Differentialdiagnoses bei chronischer zervikaler Lymphadenopathie [6]

Infektiös		Hinweise
Bakteriell	Lymphknotentuberkulose	Geographischer Ursprung
	Atypische Mykobakterien	Pädiatrische Population, geringe Veränderung des Allgemeinzustands, kein Ansprechen auf kurze Antibiotikatherapie
	Katzenkratzkrankheit (<i>Bartonella henselae</i>)	Katzenkontakt, Hautläsion
	Tularämie (<i>Francisella tularensis</i>), Rickettsiose (SENLAT), Lyme-Borreliose (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	Zeckenstich in der Anamnese
	<i>Actinomyces</i>	Immunsuppression, schlechte Mundhygiene
	Syphilis, Lymphogranuloma venereum	Sexuelles Risikoverhalten
Viral	HIV	Sexuelles Risikoverhalten, generalisierte Lymphadenopathie
	Infektiöse Mononukleose (EBV, CMV)	Kontakt mit Kindern und Jugendlichen
Andere	Toxoplasmose	Verzehr von rohem Fleisch, Katzenkontakt
	Leishmaniose	Hautläsion, Aufenthalt in Endemiegebiet
	Histoplasmose, Kryptokokkose	Aufenthalt in Endemiegebiet, Immunsuppression
Neoplastisch		
	Lymphom	B-Symptome
	Leukämie	B-Symptome
	Metastasen	Bekannte Krebserkrankung, Gewichtsverlust
Andere		
	Kikuchi-Syndrom	Jüngere Erwachsene
	Kawasaki-Syndrom	Kleinkinder, Hautausschlag
	Sarkoidose	
	Systemischer Lupus erythematodes	

CMV: Zytomegalievirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; SENLAT: «scalp eschar and neck lymphadenopathy after a tick bite»; HIV: humanes Immundefizienz-Virus.

schluss eine Lymphknotenaspiration durchgeführt wird.

Die fachärztliche Untersuchung der HNO-Region zeigt keine verdächtige Läsion. Die Feinnadelpunktion eines Lymphknotens zeigt eine granulomatöse Entzündung mit Nekrose – neoplastische Zellen werden hingegen nicht nachgewiesen. Das histologische Erscheinungsbild lässt daher in erster Linie einen infektiösen Ursprung vermuten.

Daher wird eine vertiefte Expositionsanamnese durchgeführt. Der Patient ist nicht kürzlich verreist, hatte in den letzten Monaten keinen Geschlechtsverkehr, besitzt kein Haustier und hat keinen Zeckenstich oder anderen Insektenstich bemerkt, geht allerdings regelmässig im Wald spazieren. Es ist kein früherer Kontakt mit einer Person mit Tuberkulose bekannt.

Frage 3

Welche Diagnose scheint Ihnen zu diesem Zeitpunkt am wenigsten wahrscheinlich?

- Tuberkulöse Lymphadenitis
- Bartonellose
- Tularämie
- Toxoplasmose
- Lyme-Borreliose

Bei der Lyme-Borreliose tritt eine Lymphadenopathie nicht isoliert auf. Bei diesem Patienten mit systemischen Symptomen im Vordergrund, chronischem Verlauf und granulomatösem Erscheinungsbild in den histologischen Schnitten wird die Verdachtsdiagnose Lymphknotentuberkulose gestellt. Das zytologische Punktat wird mittels Polymerase-Kettenreaktion-Test (PCR-Test) auf Mykobakterien getestet – das Ergebnis fällt negativ aus, was diese Diagnose weniger wahrscheinlich

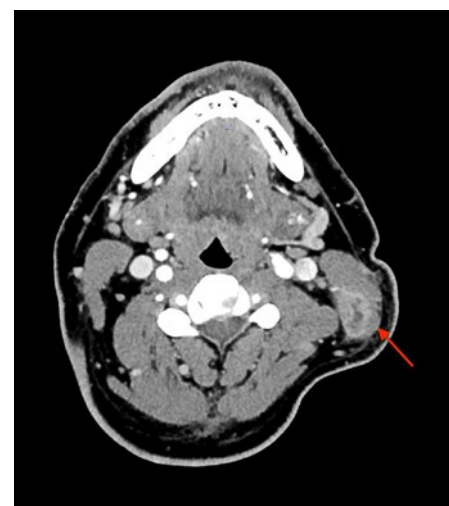


Abbildung 1: Zervikale Computertomogramm-Aufnahme, Axialschnitt: voluminöse Lymphadenopathie mit nekrotischem Erscheinungsbild (roter Pfeil).

Dr. Angeliki Allianou, Département d'imagerie médicale, RHNe

Was ist Ihre Diagnose?

macht. Auch der serologische Test auf Toxoplasmosis und der PCR-Test auf Bartonellose fallen negativ aus. Das Krankheitsbild Tularämie wäre mit dem vorliegenden klinischen Bild vereinbar. Die Tularämie ist in der Schweiz selten, jedoch ist die Inzidenz zunehmend. Sowohl der serologische als auch der PCR-Test auf *Francisella tularensis* im Punktat sind positiv, sodass die Diagnose Tularämie gestellt werden kann.

Frage 4

Welcher Übertragungsweg kommt bei Tularämie nicht infrage?

- a) Zeckenstich
- b) Kontakt mit kleinen Nagetieren
- c) Stechmücken
- d) Konsum kontaminierten Wassers
- e) Sexualkontakt

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch, etwa durch Sexualkontakt, wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben [2]. Die Art der Übertragung der Krankheit variiert von Land zu Land [3]. In der Schweiz wird sie vor allem von Zecken übertragen, aber man kann sich auch durch direkten Kontakt mit infizierten Tieren (Nagetiere, Kaninchen, darum wird die Krankheit auch Hasenpest genannt) anstecken. Ferner kann die Übertragung auch durch Mückenstiche (vor allem in Schweden, Finnland) [3], das Einatmen infektiöser Partikel oder durch den Kontakt mit oder die Aufnahme von kontaminiertem Wasser (vor allem in der Türkei) geschehen [4].

Frage 5

Welches klinische Bild ist nicht mit Tularämie verbunden?

- a) Lymphadenopathie
- b) Hautläsion
- c) Arthritis
- d) Konjunktivitis
- e) Pharyngitis

Es ist nicht bekannt, dass die Tularämie die Gelenke befällt. Sie ist eine polymorphe Erkrankung, von der sechs klinische Formen beschrieben wurden. Die glanduläre und die ulzeroglanduläre Form werden in der Schweiz am häufigsten gemeldet. Die Symptome sind dabei zunächst grippeähnlich, bei der ulzeroglandulären Form tritt eine ulzeröse Hautläsion an der Eintrittspforte auf, gefolgt von einer Lymphadenopathie in der Umgebung der Eintrittspforte. Die oropharyngeale Form wird durch die Aufnahme kontaminierter Lebensmittel oder kontaminierten Wassers übertragen und tritt als exsudative Pharyngitis auf. Die okuloglanduläre Form kommt durch den direkten Kontakt des Erregers mit dem Auge zustande und führt zum Auftreten einer eitrigen,

manchmal ulzerierenden Konjunktivitis und präaurikulären Lymphadenopathie. Die pulmonale Form tritt als Lungenentzündung mit mediastinaler Lymphadenopathie auf. Schliesslich geht die typhoide Form mit Fieber ohne offensichtlichen Infektionsherd einher.

Diskussion

Die Tularämie, eine bei Nagetieren verbreitete Zoonose, wird durch das Bakterium *Francisella tularensis* hervorgerufen und tritt in verschiedenen Erscheinungsformen auf (siehe oben). Sie ist in der Schweiz selten (rund 30 Fälle pro Jahr in den Jahren 2010 bis 2016), es ist jedoch eine steigende Tendenz zu beobachten (129 gemeldete Fälle im Jahr 2017) [5]. Die Häufigkeit der Krankheitsmeldungen konzentriert sich auf die Monate, in denen Zecken aktiv sind [5].

Nach kurzer Inkubationszeit (3–6 Tage, bisweilen bis zu 14 Tage) treten anfänglich unspezifische Symptome auf (reduzierter Allgemeinzustand, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Anorexie). Der Zeitabstand zwischen dem Auftreten der Symptome und der Diagnose kann stark variieren, da er von der Prävalenz der Krankheit in einem Land abhängt. Die Betroffenen durchlaufen oftmals zahlreiche Untersuchungen, bevor die Diagnose gestellt wird [4].

Der PCR-Nachweis ist die Methode der Wahl zur Diagnose der Tularämie (Abstrich einer ulzerösen Läsion, Punktion/Biopsie eines betroffenen Lymphknotens). In der Frühphase ist die Diagnose durch serologischen Nachweis noch nicht möglich, da die Serokonversion etwa zwei Wochen benötigt. Ein hoher Antikörperspiegel kann auch auf eine Infektion in der Vergangenheit hindeuten. Es kann daher sinnvoll sein, die serologische Untersuchung im Abstand von zwei Wochen zu wiederholen. Ein Titeranstieg um den Faktor 4 gilt üblicherweise als diagnostisch beweisend [2].

Die Erstlinientherapie bei nicht schwerer Erkrankung besteht in der Regel aus Doxycyclin oder Ciprofloxacin für 2–3 Wochen, wobei die Behandlung verlängert und bei Bedarf ein Wirkstoff durch den anderen abgelöst werden kann. Ciprofloxacin wirkt bakterizid und geht möglicherweise mit weniger Rezidiven einher. Bei schwerem Verlauf wird eine intravenöse Behandlung mit Aminoglykosid-Antibiotika bevorzugt, wobei in der Fachliteratur keine Überlegenheit belegt ist; *Francisella* ist von Natur aus resistent gegen β -Lactam-Antibiotika, die Resistenz gegen Makrolide nimmt in Europa zu [3, 4].

Unser Patient leidet also an glandulärer Tularämie mit zervikaler und mediastinaler Lymphadenopathie ohne offensichtliche Eintrittspforte. Da er regelmässig im Wald spa-

zieren geht und keinen Kontakt zu infizierten Tieren hatte, ist der wahrscheinlichste Übertragungsweg in diesem Fall ein unbemerkter Zeckenstich. Die Diagnose wurde zunächst nicht erwogen, da der Patient die ersten Symptome im November, das heisst am Ende der Zeckensaison (März bis November) zeigte und die Inkubationszeit der Krankheit üblicherweise kurz ist (3–6 Tage, bisweilen bis zu 14 Tage). Angesichts der Tularämie-Diagnose wird der Patient mit Doxycyclin behandelt, woraufhin sich ein guter Verlauf zeigt.

Antworten

Frage 1: b. Frage 2: c. Frage 3: e. Frage 4: e. Frage 5: c.

Korrespondenz

Mio Gobet
Service de médecine interne
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
mio.gobet[at]chuv.ch

Verdankung

Wir danken Dr. Angeliki Ailianou, Département d'imagerie médicale, RHNe, für das CT-Bild.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autorin und die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults Executive Summary. Otolaryngol - Head Neck Surg (United States). 2017;157(3):355–71.
- 2 Lyko C, Chuard C. La tularémie, une maladie émergente en Suisse. Rev Med Suisse. 2013;9:1816–20.
- 3 Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. Lancet Infect Dis. 2016;16:113–24.
- 4 Frischknecht M, Meier A, Mani B, Joerg L, Olaf K, Boggian K, et al. Tularemia: an experience of 13 cases including a rare myocarditis in a referral center in Eastern Switzerland (Central Europe) and a review of the literature. Infection. 2019;47(5):683–95.
- 5 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Tularämie: Eine seltene zeckenübertragene Krankheit breitet sich aus. BAG-Bulletin. 2018;18:19–24.
- 6 Kaparos N., Favrat B., D'Acremont V. Fièvre, adénopathie: une situation clinique de toxoplasmose aiguë chez une patiente immunocompétente. Rev Med Suisse. 2014;10:2264–70.



Mio Gobet, dipl. Ärztin
Service de médecine interne,
Réseau Hospitalier Neuchâtelois (RHNe),
Neuchâtel



Nicolas Galissard de Marignac, dipl. Arzt
Service de médecine interne,
Réseau Hospitalier Neuchâtelois (RHNe),
Neuchâtel