

Kutane Leishmaniose als Differenzialdiagnose zum Plattenepithelkarzinom am Handrücken einer 66-jährigen Patientin

Aktuelle Literaturrecherche zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen

Cutaneous Leishmaniosis as a Differential Diagnosis of Epithelial Neoplasm on the Back of the Hand of a 66-Year-Old Patient

Research of Actual Literature Concerning the Diagnostic and Therapeutic Advancement

Autoren

S. Schaller-Bugnon¹, W. Kempf², S. Plaza³, T. Plaza¹

Institute

¹ Haut- und Allergie-Zentrum Brunnehof, Uster, Schweiz

² kempf und pfaltz, histologische diagnostik, Zürich, Schweiz

³ Radiologisches Ultraschallinstitut, Uster, Schweiz

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377928>
 Online-Publikation: 29.10.2014
 Akt Dermatol 2015; 41: 54–57
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Tobias Plaza
 Facharzt für Dermatologie
 und Venerologie, Allergologie
 Haut- und Allergie-Zentrum
 Brunnehof
 Oberlandstraße 100
 8610 Uster
 Schweiz
 t.plaza@hin.ch

Zusammenfassung



Wir berichten von einer 66-jährigen Frau, die sich mit einem seit etwa 6 Monaten an Größe zunehmenden ulzerierten Tumor am Handrücken rechts in unserer Praxis vorstellte. In der Histologie fanden sich zahlreiche Amastigoten, in der molekularbiologischen Untersuchung konnte DNA von *Leishmania tropica* nachgewiesen werden.

Bei ulzerierenden kutanen Tumoren sollte neben epithelialen Neoplasien auch die kutane Leishmaniose differenzialdiagnostisch erwogen werden, insbesondere nach anamnestischer Rückkehr aus einem Endemiegebiet.

Fallbericht



Bei der Erstvorstellung im Januar 2014 berichtete die 66-jährige Schweizerin aus dem Zürcher Oberland, dass sie seit zirka 6 Monaten unter einer progredienten Hautveränderung auf dem rechten Handrücken leide. Initial bemerkte sie eine Rötung an dieser Stelle, im Verlauf entwickelte sich eine erhabene Papel, die vor mehreren Wochen ulzerierte und eine zentrale Krustenbildung zeigte. Die Läsion war schmerzlos, störte sie jedoch zunehmend kosmetisch.

Die persönliche Anamnese der Patientin war blande, sie nehme keine Medikamente ein und habe keine bekannten Allergien. Der im selben Haushalt lebende Ehemann sei gesund und zeige keine ähnlichen Hautveränderungen. Die Patientin habe eine eigene Katze, ansonsten keinen regelmäßigen Kontakt mit Tieren.

Der letzte Auslandsaufenthalt erfolgte im Mai 2013, damals unternahm die Patientin ein 10-tägiges Trekking im Sinai (Ägypten). Sie sei dort mehrmals durch Mücken gestochen worden, ein Stich auf dem rechten Handrücken ist jedoch nicht ausdrücklich erinnerlich.

Befunde



Klinische Untersuchung

Es zeigte sich eine einzelne, ca. 2×2 cm messende, zentral ulzerierende, teils nekrotische Papel am rechten Handrücken. Das restliche Integument zeigte keine weiteren Läsionen (Abb. 1).

In der Woche nach der Biopsie sah man zudem einen neu entstandenen, etwa 0,8 cm durchmessenden, subkutanen, derben Knoten etwa 3 cm proximal der initialen Läsion.

Histologie und Parasitologie

Zur weiteren Diagnostik wurde eine 5 mm-Punch-Biopsie der Läsion zur histologischen Untersuchung durchgeführt.

In Anbetracht des Nachweises zahlreicher Amastigoten ließen sich die Befunde einer kutanen Leishmaniose zuordnen (Abb. 2).

Es fanden sich keine Hinweise für das Vorliegen einer Mykobakteriose, eines Prurigo simplex subacuta, eines kutanen Tumors oder einer Tularämie. Die PAS-Färbung war unauffällig, die Ziel-Neelsen-Färbung konnte keine säurefesten Stäbchen nachweisen.

In den nachträglich aus der Histologie durchgeführten molekularbiologischen Untersuchungen konnte DNA von *Leishmania species* nachgewiesen werden, wobei die Sequenzierung eine Übereinstimmung mit *Leishmania tropica* ergab.

Sonografie

Lateral am Handrücken rechts im Bereich der offenen Wunde, im Subkutangewebe liegende, zur Umgebung nicht abgegrenzte und zu dieser hypointense bis isointense, inhomogene Läsion mit einer Größe von ca. 2×0,4×3 cm. Die Perfusion ist diffus und sehr ausgeprägt.

Zusätzlich zeigt sich die weiter proximal und medial gelegene, tastbare, knotige Struktur mit einem identischen sonografischen Bild und einer Größe von 1,3×0,3×0,7 cm. Dazwischen zeigt sich

eine Verbindung und ein weiterer (dann auch tastbarer), kleiner Knoten mit einem Durchmesser von 3 mm. Kein Anhalt für Überschreiten der Muskelfaszie. Insgesamt sind diese Veränderungen allesamt von kaudal her und in der Umgebung kräftig durchblutet. Beurteilung: Die histologisch gesicherte kutane Leishmaniose stellt sich mit mehreren knotigen Veränderungen unscharf zur Umgebung abgegrenzt und hyperperfundiert dar. Axillär entzündlich aktivierter Lymphknoten (• Abb. 3).

Therapie und Verlauf

Bei der Patientin wurde leitliniengerecht eine systemische Therapie mit Itraconazol 2×100 mg täglich eingeleitet. Sie zeigte bereits 2 Wochen nach Beginn der Therapie eine Regredienz der Läsion. Die Therapie wurde für insgesamt 12 Wochen weitergeführt.

Diskussion

Wir berichten von einer 66-jährigen Patientin, die einen ulzerierten Tumor am Handrücken rechts entwickelte. Aufgrund der Anamnese mit hoher Sonnenexposition beim Wandern, Schwimmen und häufiger Gartenarbeit dachten wir am ehesten an eine epitheliale Neoplasie, differenzialdiagnostisch gegebenenfalls an kutane Infektionen wie eine Tularämie oder eine kutane Mykobakteriose. Die Histologie zeigte dann jedoch den Überraschungsbefund einer kutanen Leishmaniose. Die Nachanamnese ergab, dass die Patientin sich etwa 9 Monate zuvor im Endemiegebiet im Sinai aufgehalten hatte.

Die Leishmaniose ist mit einer Prävalenz von ca. 12 Millionen Fällen weltweit (ca. 2 Millionen neue Fälle pro Jahr) eine in Endemiegebieten häufige Erkrankung. Etwa 90% der Erkrankungen treten in der Alten Welt auf (Mittelmeer-Anrainerstaaten, Mittelmeerinseln, Naher und Mittlerer Osten, indischer Subkontinent, Nordwest-China, Nord-, Ost-, Zentral- und Westafrika). Etwa 10% der Erkrankungen treten in der Neuen Welt auf (Mittel- und Südamerika). Die Übertragung erfolgt durch Sandmücken. Die mit der Blutmahlzeit aufgenommenen Amastigoten reifen in den Vektoren zu sogenannten Promastigoten heran. Leishmanien gehören zur Familie der Trypanosomen-ähnlichen Protozoen. Die Inkubationszeit beträgt 2 Wochen bis mehrere Monate.

Es werden drei verschiedenen Verlaufsformen unterschieden: die kutane, mukokutane und viszerale Form.

Die klinische Verlaufsform der kutanen Leishmaniose hängt von der Spezies und dem genetischen und immunologischen Hintergrund des Patienten ab. Nach der Infektion entwickelt sich eine rote Papel, die zu einem Knoten oder einer Plaque heranwächst und meistens ulzeriert. Das Ulkus ist unregelmäßig konturiert, hat leicht erhabene, hyperkeratotische Ränder und typischerweise oft krustige Beläge. Prädilektionsstellen sind unbedeckte Hautareale. Es können weitere Läsionen in unmittelbarer Nähe (Autoinokulation) oder an weiteren unbedeckten Körperteilen (multilokale Infektion) entstehen. Die Ulzera bei der kutanen Leishmaniose der Alten Welt heilen in der Regel spätestens nach 2 Jahren spontan unter Hinterlassung einer flachen Narbe ab.

Differenzialdiagnostisch sollte insbesondere an Hauttumoren wie das Spinaliom, Bowen-Karzinom oder Basaliom und andere Infektionskrankheiten wie Ekthyma bzw. ulzerierende Formen der Impetigo, kutane Mykobakteriosen, Tularämie, atypische Mykobakteriosen, Lepra oder Lues gedacht werden [1].

Bei den nicht infektiösen weiteren Differenzialdiagnosen sollten noch die Histoplasmose, Sarkoidose und Lymphome erwähnt werden.



Abb. 1 Klinik mit zentral ulzeriertem, etwa 2 x 2 cm durchmessendem Tumor.

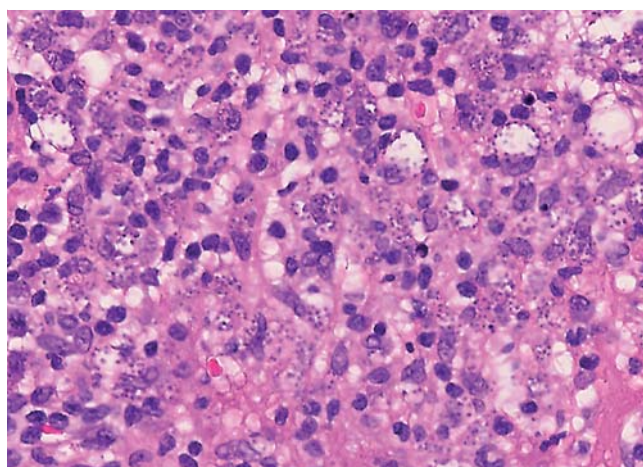


Abb. 2 Histologie mit zahlreichen Amastigoten.

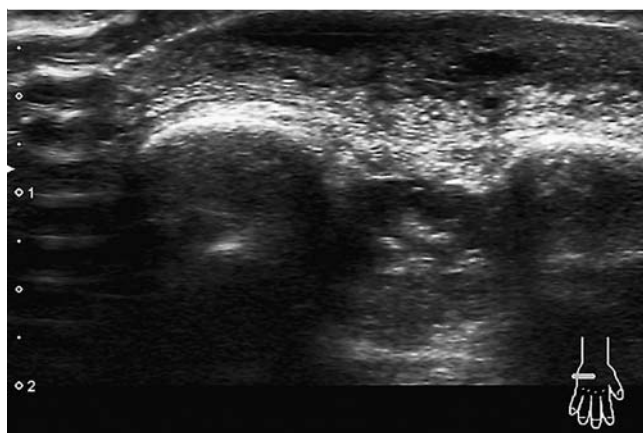


Abb. 3 Sonografie des Leishmaniose-Herdes.

Beweisend für die Diagnosestellung ist der Nachweis von Leishmanien oder Leishmanien-DNS im Gewebe. Aufgrund speziesspezifischer Therapieempfehlungen ist unbedingt eine Differenzierung der verursachenden Leishmania-Spezies anzustreben.

Zur Diagnostik einer kutanen Leishmaniose stehen verschiedene Methoden zur Wahl [2]. Das durch Wundabstrich gewonnene Material kann zur zytologischen Untersuchung gebraucht wer-

den. Aufgrund seiner breiten Verfügbarkeit, schneller und einfacher Durchführbarkeit und seiner geringen Kosten ist dieser Test die am häufigsten gebrauchte Methode in Endemiegebieten. Die Spezifität der zytologischen Untersuchung ist hoch, jedoch ist ihre Sensitivität (58–79%) tief, und damit die Zahl der falsch negativen Resultate groß.

Die histopathologische Untersuchung zeigt ebenfalls eine hohe Spezifität, jedoch eine tiefe (42–70%) Sensitivität, was bei einem negativen Resultat eine weitere Diagnostik notwendig macht.

Die Verfügbarkeit von monoklonalen Antikörpern gegenüber gewissen Leishmanien-Subtypen ermöglicht eine immunhistochemische Untersuchung und erlaubt eine bessere Darstellung der Amastigoten, verglichen mit einer gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Die Spezifität dieser Methode ist nahe 100% bei einer Sensitivität von 94–97%.

Als Goldstandard zeigt die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) eine nahezu hundertprozentige Spezifität und eine 94–100%ige Sensitivität. Außerdem ermöglicht die PCR das für die Therapie notwendige Erkennen der Leishmanien-Subtypen.

Ein serologischer Nachweis aus dem Blut wird nicht empfohlen. Dieser Test kann schwer zwischen frischen und durchgemachten Infektionen unterscheiden, es gibt Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen Tuberkulose und Toxoplasmose, und die Antikörpertiter sind stark von der Immunkompetenz des Patienten abhängig.

Der Leishmanien-Intrakutan-Test (sogenannter Montenegro-Test), bei dem ein Leishmanienextrakt intradermal appliziert wird, um zu sehen, ob eine T-Zell-Antwort vorliegt, hat wahrscheinlich eine etwas höhere Sensitivität als serologische Methoden, ist aber wenig spezifisch und bei uns nicht verfügbar.

Es gibt derzeit keine für alle Komplexe und Spezies einheitliche und allgemeingültige Therapieempfehlung.

Die Entscheidung für eine lokale oder systemische Therapie erfolgt aufgrund der Unterteilung in „einfache“ und „komplexe“ Läsionen. Als „komplex“ wird eine kutane Leishmaniose definiert, wenn sie sich mit mindestens einem der folgenden Merkmale manifestiert: mehr als 3 Läsionen, eine Läsion von mehr als 40 mm Durchmesser, Läsionen an kosmetisch und funktionell heiklen Hautarealen wie Gesicht, Händen, Gelenken und in der Nähe von Haut-Schleimhaut-Übergang sowie das Auftreten von Lymphangitis oder -adenitis, Satellitenläsionen oder therapie-refraktären Läsionen.

Therapie der kutanen Leishmaniasis der Alten Welt [1]



Nicht jede einfache Läsion der kutanen Leishmaniose der Alten Welt muss therapiert werden, da die Erkrankung spontan ausheilen kann und zum Beispiel im Falle von *L. major* keine größeren Komplikationen zu erwarten sind.

Leishmania major

Das Risiko der mukokutanen Metastasierung ist bei Immunkompetenten extrem gering. *L. major* hat eine hohe und schnelle Selbstheilungsrate innerhalb von 2–6 Monaten.

Nach der Entscheidung für eine Behandlung ist bei einfachen Läsionen von *L. major* eine Lokalthherapie ausreichend. Als gleichwertige Therapieverfahren eignen sich:

- ▶ periläsionales Antimon (1–3 ml 2–3× in Abstand von 1–2 Tagen, es gibt eine Vielzahl von Dosierungsschemata, von 3 bis 24 Injektionen),

- ▶ Kryotherapie (sinnvollerweise in Kombination mit Antimon)
- ▶ Paromomycin 15%/Methylbenzethoniumchlorid 12% Salbe (2×/d für 10 bis 20 Tage)
- ▶ Thermotherapie (Radiowellen, Infrarotlicht, Ultraschall, Laser oder heißes Wasser 50°C für 30 Sekunden).

Bei komplexen Läsionen eignen sich als erste Wahl Miltefosin (p.o. 3×50 mg/d für 4 Wochen), Fluconazol (po 200 mg/d für 6 Wochen) und Ketoconazol (p.o. 600 mg/d für 4 Wochen); als zweite Wahl Antimon i.v. (20 mg/kgKG für 20 Tage) und Allopurinol (15–20 mg/kgKG für 15–30 Tage) oder Antimon i.v. und Pentoxifyllin (p.o. 3×400 mg/d für 20 Tage).

Leishmania tropica

L. tropica heilt innerhalb von 6–15 Monaten unter teilweise entstellender Narbenbildung ab. *L. tropica* kann Satellitenläsionen um die primäre Läsion und eine chronisch-rezidivierende Leishmaniasis verursachen sowie sehr selten einen viszerotropen Verlauf nehmen.

Als gleichwertige Therapieverfahren eignen sich bei „einfachen“ Läsionen: periläsionales Antimon (evtl. in Kombination mit Kryotherapie) und Thermotherapie.

Bei „komplexen“ Läsionen eignen sich als erste Wahl Itraconazol (p.o. 2×100 mg/d für 6 Wochen), Ketoconazol und Fluconazol; als zweite Wahl Antimon i.v. und Allopurinol.

Leishmania aethiopica

Bei dieser Spezies liegen weltweit keine publizierten Therapiestudien und wenig Erfahrungswerte vor.

Leishmania infantum

Nach Diagnose dieser Spezies sollte zunächst eine Immunsuppression und eine Disseminierung der Leishmanien ausgeschlossen werden. Es liegen weltweit keine publizierten Daten und wenig Erfahrungswerte vor.

Bei einfachen Läsionen eignet sich periläsionales Antimon (evtl. in Kombination mit Kryotherapie). Bei komplexen Läsionen eignen sich als erste Wahl Antimon i.v. und Pentoxifyllin sowie Miltefosin, als zweite Wahl liposomales Amphotericin B (2–3 mg/kgKG/d für 14 bis 21 Tage, bis zu einer Gesamtdosis von 40 bzw. 60 mg/kg).

Therapie der kutanen Leishmaniasis der Neuen Welt [1]



Eine Lokalthherapie sollte wegen der Gefahr des mukokutanen Verlaufs nicht zum Einsatz kommen, wenn Spezies des Subgenus *Viannia* nicht eindeutig in der Diagnostik differenziert bzw. ausgeschlossen werden können.

Leishmania mexicana

L. mexicana hat eine Selbstheilungsrate von über 75% nach 3 Monaten.

Bei einfachen Läsionen eignen sich als gleichwertige Therapieverfahren: periläsionales Antimon (evtl. in Kombination mit Kryotherapie), Paromomycin und Thermotherapie.

Bei komplexen Läsionen eignen sich als erste Wahl Ketoconazol und Antimon i.v., als zweite Wahl Miltefosin.

Leishmania amazonensis, venezuelensis und Subgenus Viannia (L. braziliensis, L. peruviana, L. naiffi, L. lainsoni)

L. braziliensis hat eine Selbstheilungsrate von 10% nach 3 Monaten. Aufgrund der Gefahr der Entwicklung einer mukokutanen Leishmaniose ist eine sofortige systemische Therapie jedoch indiziert.

Als erste Wahl eignen sich Antimon i.v. und Pentoxifyllin, Miltefosin oder Pentamidin-Diisethionat (i.v. oder i.m., 4 mg/kgKG bis 300 mg pro Einzeldosis, 3 Injektionen in 7 Tagen oder 2 Injektionen in 48 Stunden).

Als zweite Wahl eignen sich Liposomales Ampho B und Itraconazol.

Leishmania guyanensis

Als gleichwertige Therapieverfahren eignen sich Pentamidin-Diisethionat und Miltefosin.

Leishmania panamensis

L. panamensis hat eine Selbstheilungsrate von 38% in 3 Monaten. Als gleichwertige Therapieverfahren eignen sich Ketoconazol, Antimon i.v. und Allopurinol, sowie Miltefosin.

Die Behandlung der kutanen und mukokutanen Leishmaniose bei Reisenden wird sehr kontrovers diskutiert. Aktuelle Behandlungsempfehlungen sind auf Studiendaten von Patienten, die in Endemiegebieten untersucht wurden, gestützt und eignen sich nur teilweise für Reisende, die eine ganz andere Exposition und Immunität gegenüber Leishmanien-Parasiten aufweisen. Internationale Studien mit Reisenden laufen und Resultate sind noch ausstehend [3].

Fazit für die Praxis



Bei Patienten, die einen schmerzlosen, ulzerierenden, zentral nekrotischen Tumor entwickeln, sollte neben anderen infektiösen und tumorösen Erkrankungen auch an eine kutane Leishmaniose gedacht werden und daher anamnestisch nach ihrem Aufenthalt im Endemiegebiet gefragt werden.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Cutaneous Leishmaniosis as a Differential Diagnosis of Epithelial Neoplasm on the Back of the Hand of a 66-Year-Old Patient



We report on a 66-year-old woman who came to our medical care office because of an ulcerating tumour which had been growing for about 6 months on the back of her right hand.

The histological findings of the biopsy showed a lot of amastigotes. Molecular biological results could establish the presence of DNA stemming from Leishmania tropica.

In the presence of ulcerating skin tumours, cutaneous Leishmaniosis as a possible cause beside epithelial neoplasms should be considered, particularly, if the patient has been travelling in an area where Leishmaniosis is endemic.

Literatur

- 1 Boecken G, Weitzel T, Sunderkötter C et al. Diagnostik und Therapie der kutanen und mukokutanen Leishmaniose in Deutschland. AWMF online 042/007, überarbeitet 11/2010
- 2 Shirian S, Oryan A, Hatam GR et al. Comparison of Conventional, Molecular, and immunohistochemical Methods in Diagnosis of Typical and Atypical Cutaneous Leishmaniosis. Arch Pathol Lab Med 2014; 138: 235–240
- 3 Blum J, Buffet P, Visser L et al. LeshMan Recommendations for Treatment of Cutaneous and Mucosal Leishmaniosis in Travelers. J Travel Med 2014; 21: 116–129
- 4 González U, Pinart M, Reveiz L et al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniosis. Cochrane Database Syst Rev 2008; 4: CD005067
- 5 Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniosis treatment. Travel Med Infect Dis 2007; 5: 150–158
- 6 Al-Mutairi N, Alshiltawy M, El Khalawany M et al. Tropical medicine rounds: Treatment of old World cutaneous leishmaniosis with dapsone, itraconazole, cryotherapy, and imiquimod, alone and in combination. Int J Dermatol 2009; 48: 862–869