

Ausgedehntes Schwimmbadgranulom unter Adalimumab-Therapie wegen rheumatoider Arthritis

Extensive Swimming Pool Vesiculobullous Granuloma During Adalimumab Therapy of Rheumatoid Arthritis

Autoren

L. Kowalzik¹, C. Baumann², A. Monecke³, C. Bielfeld¹, L. Eickenscheidt¹

Institute

¹ Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH

² Praxis für Innere Medizin und Rheumatologie, Plauen

³ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-107268>
 Online-Publikation: 13.5.2016
 Akt Dermatol 2016; 42: 353–356
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil.

Lutz Kowalzik

Klinik für Hautkrankheiten
 und Allergologie
 Helios Vogtland-Klinikum
 Plauen GmbH
 Postfach 100153
 08505 Plauen
lutz.kowalzik@helios-kliniken.de

Zusammenfassung

Wir berichten über einen 63-jährigen Patienten mit schwerer, therapierefraktärer rheumatoider Arthritis, der unter der Therapie mit dem TNF-alpha-Antagonisten Adalimumab (Humira®) nach traumatischen Ablederungen und folgendem Reinigen eines Aquariums ausgedehnte Schwimmbadgranulome mit nachgewiesener Infektion durch *Mycobacterium marinum* an beiden Ellenbogen und Unterarmen entwickelte.

Einleitung

Infektionen durch *Mycobacterium tuberculosis* stellen eine Kontraindikation und ein Risiko der Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen mit immunsuppressiv wirksamen Medikamenten, speziell auch Biologika wie TNF-alpha-Antagonisten [1], dar. Über Infektionen mit atypischen Mykobakterien unter einer solchen Therapie wurde dagegen nur in einigen Einzelfällen berichtet [2–9]. Wir stellen hier einen weiteren Fall eines Schwimmbadgranuloms vor, das sich unter Therapie einer schweren, therapierefraktären rheumatoiden Arthritis mit dem TNF-alpha-Antagonisten Adalimumab (Humira®) posttraumatisch mit besonders ausgedehnten Herden entwickelte. Auf die Besonderheiten der Therapie und des Verlaufs der Erkrankung im Zusammenhang mit der TNF-alpha-Antagonisten-Therapie wird eingegangen.

Kasuistik

Wir berichten über einen 63-jährigen Patienten mit seit 28 Jahren bestehender therapierefraktärer rheumatoider Arthritis (seronegativer rheumatoider Arthritis) mit erosivem Verlauf bei negativem Rheumafaktor, negativen ANAs und hochpositiven Anti-ccP-Antikörpern. Es bestand ein Enchondrom am fünften Finger rechts und Ver-

dacht auf eine intermittierend aktivierte Sekundärarthrose des linken oberen Sprunggelenks.

Als sogenannter High-Need-Patient wurde er zunächst mit den Basistherapeutika Sulfasalazin, Leflunomid und Methotrexat sowie einem Goldpräparat behandelt. Unter Therapie mit Etanercept (Enbrel®) kam es dann zunächst zu einer Besserung, später zu einem sekundären Wirkversagen. Eine anschließende Therapie mit Certolizumab (Cimiza®), ebenfalls ein TNF-alpha-Antagonist, wurde wegen eines intermittierenden Myokardinfarktes auf Wunsch des Patienten abgesetzt. Seit 26 Monaten wurde der Patient dann mit Adalimumab (Humira®) 40 mg zweiwöchentlich und Methotrexat 15 mg wöchentlich, jeweils subkutan, und Prednisolon 5 bis 2,5 mg täglich per os therapiert. Vier Monate vor Aufnahme erlitt der Patient bei einem Treppensturz großflächige Ablederungen im Bereich beider Ellenbogen und Unterarmstreckseiten. Mit noch teilweise offenen Wunden in diesem Bereich reinigte der Patient im weiteren Verlauf sein Aquarium. Wenige Wochen später entwickelte der Patient an beiden Armen sukzessive multiple, bläulich-rote, z. T. ulzerierte und verkrustete Knoten von 1 bis 3,5 cm Durchmesser in unscharf begrenztem Erythem (Abb. 1 a und Abb. 1 b).

Unter der Verdachtsdiagnose eines Schwimmbadgranuloms entnahmen wir eine spindelförmige Biopsie aus dem Bereich des rechten Ellenbogens. In der Histologie zeigte die Epidermis eine ausgeprägte, teils pseudoepitheliomatöse und abschnittsweise parakeratotisch verhornende Hyperplasie. In der Dermis fand sich eine ausgedehnte fibrinoide Nekrose mit umgebendem lymphohistiozytären Infiltrat, welches auch geordnete Langerhans-Riesenzellen enthielt. Innerhalb der fibrinoiden Nekrose wurden Zellschutt, im Randbereich kleinere Granulome nachgewiesen. Im Randbereich der Läsion fand sich ein ausgeprägtes Ödem mit beginnender bullöser Abhebung der Epidermis. Der Befund fand sich gut ver-



Abb. 1 Multiple, bläulich-rote, z. T. ulcerierte und verkrustete Knoten von 1 bis 3,5 cm Durchmesser in unscharf begrenztem Erythem am linken Ellenbogen (a) und rechten Unterarm (b): Schwimmbadgranulom, aufgetreten unter Therapie u. a. mit Adalimumab.

einbar mit einer Infektion mit *Mycobacterium marinum* im Sinne eines Schwimmbadgranuloms (• **Abb. 2 a** und • **Abb. 2 b**). In weiteren Stanzbiopsien vom rechten Ellenbogen und von der rechten Hand ließ sich in Mikrobiologie kulturell *Mycobacterium marinum* nachweisen, wobei die Zahl der Einzelkolonien in der Festkultur weniger als 20 betrug.

Im Labor fanden sich CRP und Leukozyten gering erhöht. Aufgrund von Anamnese, Befund und Histologie stellten wir die Diagnose eines Schwimmbadgranuloms und leiteten eine Therapie mit Doxycyclin 2 × 100 mg täglich per os für 6 Monate ein. Lokal behandelten wir mit Octenidinhydrochlorid 0,1 %-Lösung und Fettgaze. Die weitere Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Adalimumab (Humira®) wurde, zumindest bis zur vollständigen klinischen Abheilung, ausgesetzt. Wir empfahlen bei mangelndem klinischen Ansprechen auf die begonnene antibiotische Therapie einen Therapiewechsel auf Ethambutol 15 mg/kg und Clarithromycin 2 × 500 mg täglich per os über 3 bis 6 Monate.

Diskussion

Mycobacterium marinum ist ein im Wasser vorkommendes Bakterium, das Fische tödlich infiziert. Beim Menschen kann es opportunistische Infektionen auslösen, wenn Hautwunden in Kontakt mit kontaminiertem Fisch oder Wasser (Meerwasser, Süßwasser, Fischtanks, Aquarien, Swimmingpools) kommen. Die Inkubationszeit beträgt etwa drei Wochen. Da das Bakterium sich über 30°C nicht teilt, bleiben diese Infektionen auf die Körperoberfläche lokalisiert [2].

Kump et al. [3] berichten über einen 40-jährigen Patienten mit Morbus Crohn, der unter 4-monatiger Adalimumab-Therapie und zwei Monate nach Verletzung in tropischem Gewässer an einer *Mycobacterium marinum*-Infektion (MMI) mit erythema-

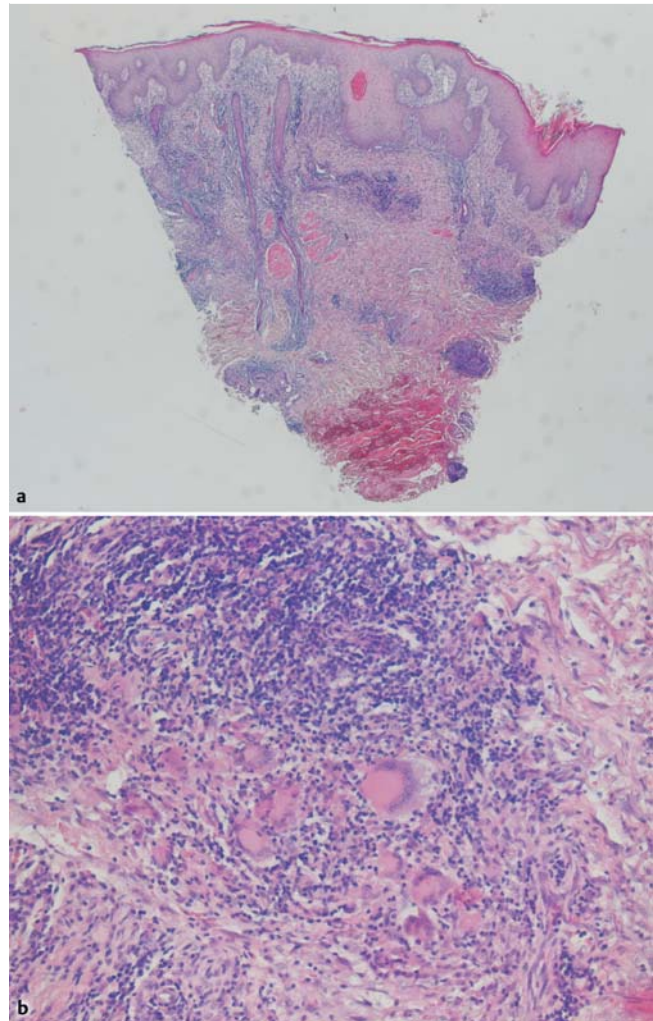


Abb. 2 HE-Präparate 2,5-fach (a) bzw. 20-fach (b) vom rechten Ellenbogen eines Patienten mit Schwimmbadgranulom, aufgetreten unter Adalimumab: a Epidermis mit Akanthose mit Hyperparakeratose sowie pseudoepitheliomatöser Hyperplasie, Dermis mit Fibrose und teils nodulärem, teils diffusem, ausgeprägtem Entzündungszellinfiltrat. b In der superfiziellen und tiefen Dermis lymphohistiocytäres Infiltrat mit epithelioidzelligen Granulomen ohne Verkäsung.

tösen und schuppigen Knötchen an Fuß und Handgelenk erkrankte. Adalimumab wurde abgesetzt und eine Therapie mit Ethambutol und Rifampicin begonnen. Nach vier Monaten war die MMI abgeheilt. Nach Wiederaufnahme der Adalimumab-Therapie etwa 8 Monate später kam es dann mindestens 12 Monate lang zu keinem Rezidiv.

Bei einer 50-jährigen Patientin, die seit 18 Monaten wegen rheumatoider Arthritis mit Adalimumab behandelt wurde und die regelmäßig Tanks mit tropischen Fischen reinigte, beschreiben Caron et al. [4] das Auftreten einer MMI am rechten Zeigefinger mit rasch folgender Ausbildung von Knoten am Unterarm. Nach Absetzen von Adalimumab und Therapie mit Minocyclin und Clarithromycin heilte die MMI binnen drei Monaten vollständig ab. Bakker et al. [5] berichten über zwei 69- bzw. 55-jährige Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis, die unter Therapie mit Adalimumab nach Angeltouren und/oder Aquarium-Reinigung livide, erythematöse, z. T. auch nekrotisierende Knoten bzw. multiple Ulzerationen und Knoten am unteren Rücken der Hand und an beiden Beinen bzw. an einer Wade entwickelten. Die Adalimumab-Therapie wurde in beiden Fällen be-

endet und eine Behandlung mit Ethambutol und Clarithromycin begonnen, worunter es zu einer Besserung kam. Nach Beginn einer Etanercept (Enbrel®)-Therapie der rheumatoiden Arthritis nach Abheilung der Hautveränderungen kam es zu einem Rezidiv der MMI. Im zweiten Fall wurde nach 4 Monaten erneut Adalimumab gegeben, worauf es gleichfalls zu einem Rezidiv kam. Beide Patienten erhielten dann keine TNF-alpha-Antagonisten mehr.

Eine 41 Jahre alte Patientin mit Psoriasis-Arthritis, die regelmäßig Fisch-Tanks reinigte, erkrankte nach 2-jähriger Therapie mit Infliximab (Remicade®) und Methotrexat an rasch progredienten sporotrichoiden Knoten des rechten Zeigefingers, der Handwurzel und des Unterarms. Infliximab wurde abgesetzt und eine MMI-Therapie mit Minocyclin und Clarithromycin begonnen, die bei mangelndem Ansprechen um Ethambutol und Rifabutin ergänzt wurde, worunter binnen 4 Wochen eine Abheilung erfolgte [4].

Ribot et al. [2] berichten über einen 48-jährigen Aquarium-Besitzer, der wegen einer Psoriasis arthropathica seit 8 Jahren mit Infliximab behandelt wurde und am rechten Arm eine MMI mit einem blassrosa indurierten Knoten entwickelte. Unter einer Therapie mit Doxycyclin 200 mg täglich kam es nach Absetzen von Infliximab binnen drei Monaten zur völligen Abheilung, sodass diese Therapie wieder aufgenommen werden konnte.

Rallis et al. [6] schildern den Fall eines 45-jährigen Patienten mit ankylosierender Spondylitis, der unter einer Therapie mit Infliximab trotz begleitender Isoniazid-Therapie wegen latenter Tuberkulose eine schwere sporotrichoide MMI mit erythematösen und suppurativen Knoten am rechten Arm entwickelte. Unter einer Therapie mit Ethambutol und Rifampicin über 8 Monate heilten diese Hautveränderungen trotz fortgesetzter Behandlung der Gelenkerkrankung mit Ipilimumab ab.

Ein 50-jähriger Patient, gleichfalls mit ankylosierender Spondylitis, erkrankte unter Infliximab und niedrig dosierten Glukokortikosteroiden an einer MMI des rechten Daumens und Unterarms, die erfolgreich mit Ethambutol und Clarithromycin behandelt wurde [7].

Deutlich schwerer verlief die MMI bei einer 51-jährigen Patientin, die nach 3-jähriger Therapie ihrer rheumatoiden Arthritis mit Infliximab, Methotrexat und Mefenaminsäure erythematöse Knoten am Oberschenkel und an der Lippe entwickelte. Trotz Therapie mit Ethambutol, Rifampicin und später zusätzlich Clarithromycin kam es unter Gabe von Prednisolon wegen vermuteter Verschlechterung der Grundkrankheit zur Entwicklung einer Osteomyelitis eines Ellenbogens und einer Faszitis und Abszessbildung im Oberschenkel, die operativ ausgeräumt werden mussten. Unter 4-monatiger medikamentöser Therapie heilte dann auch der Herd an der Lippe ab, neue Herde traten nicht mehr auf [8].

Eine 37-jährige Patientin wurde ca. 18 Monate wegen eines Morbus Crohn mit Infliximab behandelt, bevor sich, etwa 6 Wochen nach Schwimmbadbesuchen auf den Kanaren, eine sporotrichoide MMI mit einer geröteten, schuppigen und geschwollenen Zehe, disseminierten Papeln, einer zentral vernarbten Plaque am Unterschenkel und schließlich einer Läsion am Oberschenkel entwickelte. Unter einer Therapie mit Doxycyclin und später zusätzlich Rifampicin kam es zu einem guten Ansprechen trotz Einleitung einer Azathioprin-Therapie anstelle des abgesetzten Ipilimumab [9].

Ein weiterer Fall von MMI unter Infliximab-Therapie des Morbus Crohn, hier bei einem 50-jährigen Aquarium-Besitzer, wurde von Ferreira et al. [10] mitgeteilt. Nach der dritten Infusion des Präparates trat ein induriertes Erythem palmar rechts auf, später traten zusätzlich Knoten an der Handwurzel und am Unterarm auf. Nach Absetzen von Infliximab und Beginn einer Therapie mit Ethambutol und Clarithromycin waren die Hautveränderungen nach 7 Monaten nicht vollständig abgeklungen.

Auch unter Etanercept (Enbrel®)-Therapie einer rheumatoiden Arthritis trat bei einem 61-jährigen Patienten eine MMI auf. Der Patient entwickelte eine Tendosynovitis am rechten Handgelenk. Nach vier Monaten wurde die Etanercept-Gabe beendet und, nach einer auch hier erforderlichen chirurgischen Revision, über drei Monate mit Clarithromycin behandelt [11].

Das Auftreten von MMI unter den neueren Biologika zur Therapie u. a. der Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis wie IL 12/IL 23- oder IL 17-Antagonisten wurde unseres Wissens bislang noch nicht beschrieben. Ob diese in Fällen nach MMI in Remission eine sichere therapeutische Alternative zu TNF-alpha-Antagonisten in der Behandlung der entzündlichen Grunderkrankung darstellen könnten, bleibt abzuwarten.

Die unter TNF-alpha-Antagonisten auftretenden MMI neigen, wie im geschilderten Fall, zur raschen regionalen Dissemination [4–7, 9, 10], vereinzelt zur Disseminierung oder Beteiligung subkutaner Strukturen [8, 11] und teilweise zu Rezidiven unter erneuter Gabe von TNF-alpha-Antagonisten [5]. In anderen Fällen kam es trotz Wiederaufnahme dieser Therapie zu keinem Rezidiv [2, 3]. In einem einzelnen Fall kam es sogar zur Abheilung der MMI nach 8 Monaten unter antimykobakterieller Therapie trotz fortgesetzter Gabe von Ipilimumab [6]. Zum Erreichen einer Abheilung der MMI führten Kombinationen aus Ethambutol, Rifampicin und Clarithromycin [8], Ethambutol und Rifampicin [3, 6], Ethambutol und Clarithromycin [5, 7], Ethambutol und Rifabutin [4], Minocyclin und Clarithromycin [4], Doxycyclin und Rifampicin [9] sowie Monotherapien mit Clarithromycin [11] und Doxycyclin [2]. Die hierfür erforderlichen Therapiedauern betragen 3–8 Monate, nur in einem Fall vier Wochen [4].

Es ist auffallend, dass fast sämtliche Fälle mit MMI unter TNF-alpha-Antagonisten bei Patienten auftraten, die diese wegen entzündlicher Gelenk- oder Darmerkrankungen erhielten, in nur einem Falle [12] jedoch wegen einer Plaque-Psoriasis. Dies könnte zum Teil an immunsuppressiv wirksamen Begleit-Therapien, wie Methotrexat oder Glukokortikosteroiden, liegen, die bei der Plaque-Psoriasis unüblich sind, oder an immunologischen oder kutanen Besonderheiten bei Patienten mit Plaque-Psoriasis. Patienten, die aus dermatologischer, rheumatologischer oder gastroenterologischer Indikation mit TNF-alpha-Antagonisten therapiert werden, sollten auf das erhöhte Risiko einer MMI bei entsprechender besonderer beruflicher (Fischerei, Fischhandel, Fischzucht) oder privater (Angler, Aquaristik) Exposition hingewiesen werden [5] und ihnen sollten prophylaktische Maßnahmen, wie das konsequente Tragen von wasserdichten Handschuhen zumindest beim Vorliegen auch von Bagatellwunden insbesondere an den Händen, empfohlen werden.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Extensive Swimming Pool Vesiculobullous Granuloma During Adalimumab Therapy of Rheumatoid Arthritis

We report on a 63-year-old male patient with severe recalcitrant rheumatoid arthritis, who developed during adalimumab (Humira®) therapy following traumatic dermabrasion and cleaning of an aquarium extensive swimming pool granuloma with infection by *Mycobacterium marinum* on both elbows and forearms.

Literatur

- 1 *Arend SM, Breedveld FC, van Dissel JT.* TNF-alpha blockade and tuberculosis: better look before you leap. *Neth J Med* 2003; 61: 111–119
- 2 *Ribot E, Poissnel E, De Biasi C et al.* Atypical *Mycobacterium marinum* infection (Aquarium granuloma) in a patient on TNF α antagonist therapy for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 272–273
- 3 *Kump PK, Högenauer C, Wenzl HH et al.* A case of opportunistic skin infection with *Mycobacterium marinum* during adalimumab treatment in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e151–158
- 4 *Caron J, Michot C, Fabre S et al.* Aggressive cutaneous infection with *Mycobacterium marinum* in two patients receiving anti-tumor necrosis factor- α agents. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1060–1062
- 5 *Bakker CV, Kardaun SH, Wilting KR et al.* Why you should ask your patients about their fishing hobbies. *Neth J Med* 2013; 71: 366–368
- 6 *Rallis E, Koumantaki-Mathioudaki E, Frangoulis E et al.* Severe sporotrichoid fish tank granuloma following infliximab therapy. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 385–388
- 7 *Steyaert S, Stappaerts G, Mareen P et al.* Soft tissue infections with atypical mycobacteria in two patients with inflammatory rheumatic diseases using TNF-inhibitors and/or leflunomide. *Acta Clin Belg* 2011; 66: 144–147
- 8 *Danko JR, Gilliland WR, Miller RS et al.* Disseminated *Mycobacterium marinum* infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab therapy. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 252–255
- 9 *Fallon JC, Patchett S, Gulmann C et al.* *Mycobacterium marinum* infection complicating Crohn's disease, treated with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 43–45
- 10 *Ferreira J, Grochowsky J, Krakower D et al.* *Mycobacterium marinum*: an increasingly common opportunistic infection in patients on infliximab. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1268–1269
- 11 *Chopra N, Kirschenbaum AE, Widman DJ.* *Mycobacterium marinum* tenosynovitis in a patient on etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 265–268
- 12 *Kaneko S, Seishima M, Asano Y et al.* *Mycobacterium marinum* infection in a case of psoriasis treated with antitumor necrosis factor α antibody detected by QuantiFERON®-TB test. *Int J Dermatol* 2014; 53: e187–189