

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:500–503
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01053-0>
 Online publiziert: 23. November 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020

Redaktion
 L. Weber, Köln



M. Klug · K. Wegener · S. Leiz · J. Peters

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Dritter Orden München, München, Deutschland

Protrahierte Tonsillopharyngitis mit Lymphadenopathie im Jugendalter

Anamnese

Ein 17-jähriger Patient wurde aufgrund eines Kreislaufkollapses per Rettungsdienst in der pädiatrischen Notaufnahme vorgestellt. Der Patient berichtete von mehrtägigem hohem Fieber, progredienter Abgeschlagenheit sowie Kopf- und Halsschmerzen ohne Ansprechen auf mehrtägige Gaben oralen Cefuroxims.

Aufenthalte außerhalb des Münchner Stadtgebiets wurden verneint, der Patient gab lediglich an, nach seinem Abitur mehrfach mit Freunden in öffentlichen Parks im Stadtgebiet München gefeiert zu haben. Ebenso verneint wurden Substanzabusus, Geschlechtsverkehr, Umgebungsinfekte, Zeckenbisse sowie Kontakt zu Wildtieren. Anamnestisch bestünde ein regelrechter Impfstatus. Als relevante Vorerkrankung wurde eine serologisch gesicherte EBV (Epstein-Barr-Virus)-Infektion vor mehreren Jahren angegeben.

Klinischer Befund und Aufnahmelabor

Es zeigte sich ein reduzierter Allgemeinzustand bei ausgeprägter beidseitiger zervikaler Lymphadenopathie ohne Rötung der darüber liegenden Haut. Zudem zeigten sich ein geröteter Rachen und hypertrophierte, gerötete Tonsillen ohne Beläge. Der restliche klinische Untersuchungsbefund war unauffällig.

Die Ergebnisse eines Differenzialblutbildes sowie eine BKS (Blutkörperchen-senkungsreaktion) und Leberwerte lagen im Normbereich. Das C-reaktive Protein lag bei 5,35 mg/dl.

Verlauf und Diagnostik

Unter der Aufnahmediagnose einer bakteriellen Tonsillopharyngitis erfolgte (initial) eine Umstellung der antibiotischen Therapie auf Ampicillin/Sulbactam i.v., die aufgrund einer anamnestischen Amoxicillin-Allergie rasch auf Clindamycin gewechselt wurde. Am zweiten stationären Tag präsentierte sich der Patient morgens wesensverändert und desorientiert, weshalb nach Durchführung einer CT (Computertomographie)-Untersuchung eine Lumbalpunktion erfolgte. Der Liquorstatus war normal. Im weiteren Verlauf erfolgte die Eskalation der antibiotischen Therapie um Metronidazol zur Miterfassung anaerober Erreger.

Klinisch und laborchemisch zeigte sich auch unter modifizierter antibiotischer Therapie eine Befundverschlechterung. Im Laufe der folgenden Woche entwickelte sich bei persistentem Fieber bis 39,7°C und progredienter zervikaler Lymphadenopathie bis zu 5 cm Durchmesser beidseits sowie deutlich reduziertem Allgemeinzustand eine massive beidseitige Tonsillenhypertrophie mit purulenten Belägen (Abb. 1), sekundärer Dyspnoe sowie Dysphagie bis hin zur Unmöglichkeit der Nahrungsaufnahme. Zudem zeigte sich ein diffuses, teils anuläres, teils multiformes Exanthem mit vereinzelt Petechien (Abb. 2).

Die umfassende infektiologische Diagnostik (Tab. 1) ergab keinen Hinweis auf eine akute virale oder bakterielle Infektion. Eine Abszedierung der mas-

Tab. 1 Infektiologische Diagnostik

| Verfahren (Parameter) | Messwert | Referenzbereich |
|--|----------|-----------------|
| Schnelltest Rachenabstrich (Gruppe-A-Streptokokken, Adenoviren, RS-Viren) | Negativ | Negativ |
| Serologien (EBV-CA-IgM, HIV, HHV6-IgM, Toxoplasma-IgM/IgG, ANA, Mykoplasmen, Zeckenbissfieber, Fleckfieber, Tsutsugamushi, CMV, Leishmanien, Bartonellen, Ureaplasmen, Anaplasmen) | Negativ | Negativ |
| Serologien (EBV-CA-IgG, EBNA) | Positiv | Negativ |
| Kulturen (Blut, Liquor, Urin, Rachenabstrich) | Negativ | Negativ |
| Multiplex-PCR Rachenabstrich (<i>Chlam. pneumoniae</i> , <i>Myc. pneumoniae</i> , <i>Bord. pertussis</i> , <i>Bord. parapertussis</i> , Adenovirus, Bocavirus, Coronavirus, Epstein-Barr-Virus, Enteroviren, Influenza A/B, Parainfluenza, Rhinoviren, RS-Viren, humanes Metapneumovirus) | Negativ | Negativ |
| Liquor-PCR (Enterovirus, HSV1, HSV2) | Negativ | Negativ |
| Vollblut-PCR (Epstein-Barr-Virus) | Negativ | Negativ |

RS-Viren respiratorische Synzytialviren, EBV-CA-IgM Epstein-Barr-Virus capsid antigen IgM, HIV „human immunodeficiency virus“, HHV humanes Herpesvirus, Ig Immunglobulin, ANA antinukleäre Antikörper, CMV Zytomegalievirus, EBNA Epstein-Barr nuclear antigen, PCR Polymerasekettenreaktion, *Chlam. pneumoniae* *Chlamydomydia pneumoniae*, *Myc. pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae*, *Bord. Bordetella*, HSV Herpes-simplex-Virus



Abb. 1 ▲ Massive beidseitige Tonsillenhypertrophie mit purulenten Belägen



Abb. 2 ▲ Diffuses, teils anuläres, teils multiformes Exanthem mit vereinzelt Petechien



Abb. 3 ▲ Sonographie der massiv hypertrophierten zervikalen Lymphknoten ohne Abszedierung

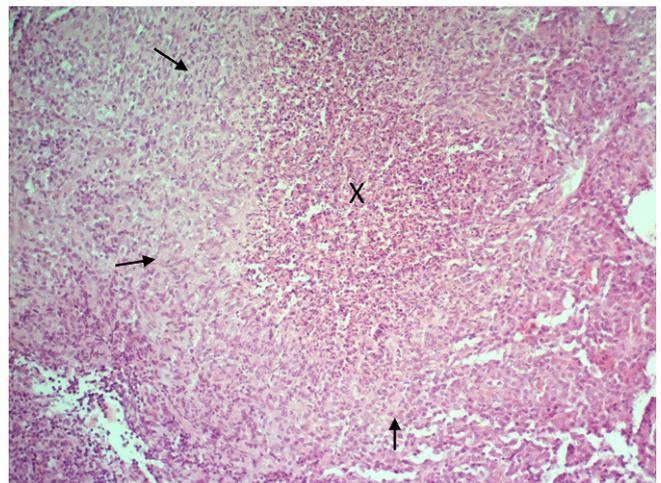


Abb. 4 ▲ Histologischer Befund: epitheloidzellige Granulome mit zentraler Nekrose ohne Malignomverdacht. Pfeile epitheloidzelliger Randwall, Kreuz Bereich der zentralen Nekrose

siv hypertrophierten zervikalen Lymphknoten wurde im Rahmen wiederholter Sonographien ausgeschlossen (■ **Abb. 3**). Zudem erfolgten bei anhaltend febrilen Temperaturen und unklarer Lymphknotenschwellung eine unauffällige Sonographie des Abdomens sowie ein unauffälliges Thoraxröntgen.

Eine hämatologische und immunologische Diagnostik inklusive Immunzytologie und Zytomorphologie aus peripherem Blut ergab Zeichen einer T-Zell-Aktivierung. Unter der Differenzialdiagnose eines (T-Zell-)Lymphoms erfolgte daher am elften stationären Tag bei unter antibiotischer Therapie weiter deutlich re-

duziertem Allgemeinzustand die Exstirpation eines zervikalen Lymphknotens. Histologisch zeigten sich epitheloidzellige Granulome mit zentraler Nekrose ohne Malignomverdacht (■ **Abb. 4**).

► Wie lautet Ihre Diagnose?

Verlauf

Der histologische Nachweis von Epitheloidzellgranulomen führte zur Verdachtsdiagnose einer Tularämie, die mittels RT(reverse Transkriptase)-PCR(Polymerasekettenreaktion)-Untersuchung aus dem Lymphknotenbiopsat bestätigt wurde. Serologisch wurden spezifische Ig(Immunglobulin)G- und IgM-Antikörper gegen *Francisella (F.) tularensis* nachgewiesen. Eine Kultur zur Anzucht von *F. tularensis* aus einem Rachenabstrich blieb negativ, eine Kultur aus dem Aspirat des exzidierten Lymphknotens zeigte Wachstum von *F. tularensis holarctica*.

Nach Erhalt der Histologie erfolgte unter der Verdachtsdiagnose einer Tularämie der Wechsel auf Ciprofloxacin i.v. und Gentamicin i.v. Die klinischen und laborchemischen Befunde zeigten sich innerhalb von 48h nach Therapiewechsel konsequent rückläufig. Der Patient konnte nach 17 Tagen stationärer Therapie nach Hause entlassen werden und wurde insgesamt 14 Tage mit Ciprofloxacin i.v. und Gentamicin i.v. behandelt.

Die Rückbildung der Lokalbefunde sowie der Laborparameter erfolgte über einen Zeitraum von 2 Monaten. Der Patient litt trotz engmaschiger Physiotherapie und sportmedizinischer Behandlung noch über mehrere Monate an einer deutlich eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit.

Diskussion

Die Tularämie ist eine extrem seltene, durch das gramnegative aerobe Stäbchen *Francisella tularensis* verursachte Zoonose. *F. tularensis* wird ferner unterteilt in Biovar A *Francisella tularensis ssp. tularensis*, das primär in Nordamerika vorkommt, und das in Mitteleuropa vorkommende Biovar B *Francisella tularensis ssp. holarctica*.

Pro Jahr wurden in Deutschland zwischen 2007 und 2015 je 20 bis 30 Fälle (ohne Altersdifferenzierung) gemeldet, in den vergangenen Jahren zeigte sich ein

Anstieg der Fallzahlen auf 72 Meldungen im Jahr 2019. In Gesamteuropa werden jährlich 500 bis 1000 Fälle gemeldet [5].

Die Übertragung erfolgt mittels Vektoren, eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist nicht bekannt. Je nach Übertragungsweg ist die klinische Manifestation unterschiedlich [1]. Unterschieden werden die mit 60 % in Deutschland häufigsten ulzeroglandulären (45 %) und glandulären (15 %) Formen der Tularämie nach Hautkontakt und Insektenstichen. In beiden Fällen manifestiert sich die Erkrankung in Form einer ausgeprägten regionalen Lymphadenopathie im Abflussgebiet der Einstichstelle, im Falle der ulzeroglandulären Form ergänzt um eine protrahierte Ulzeration der Haut an der Kontaktstelle.

Weitere 15 % der Fälle in Deutschland präsentieren sich als pulmonale Tularämie nach Inhalation von erregerehaltigen Stäuben oder Aerosolen. In Deutschland mit jeweils <10 % seltene weitere Formen sind die okuloglanduläre Tularämie nach direktem Keimkontakt mit dem Auge sowie die oropharyngeale Manifestation nach Ingestion kontaminierter Nahrung oder Trinkwasser [2]. In seltenen Fällen können Haut- oder Lymphknotenmanifestationen ausbleiben, und das Krankheitsbild kann sich als isolierte Sepsis manifestieren. In diesem Fall wird die Tularämie – sofern der Infektionsweg nicht eindeutig einer der zuvor beschriebenen Formen zugeordnet werden kann – als typhoidal oder septisch bezeichnet [3].

Hierbei muss beachtet werden, dass die Inzidenzen in Europa regional deutlich schwanken, in Norwegen und Teilen der Türkei ist die oropharyngeale Tularämie beispielsweise die führende Manifestationsform [4]. Als Inkubationszeit werden in der Regel 3 bis 5 (1 bis 21) Tage angegeben [5].

Es handelt sich um eine hochinfektiöse Erkrankung mit einer minimalen Infektionsdosis von lediglich 10 bis 50 Bakterien und einer Letalität von bis zu 60 % ohne adäquate Therapie. *F. tularensis* wurde bis in die 1990er-Jahre als

potenzielle Biowaffe gewertet und wird weiterhin diesbezüglich überwacht [6].

Hauptwirte des Erregers sind Nagetiere (Hasen, Kaninchen, Mäuse, Ratten, Eichhörnchen). Die Übertragung erfolgt durch direkten oder indirekten (Ausscheidungen, kontaminierte Lebensmittel/Wasser/Staub) Kontakt mit diesen Tieren oder durch Zecken und andere blutsaugende Arthropoden [7]. Infektionen domestizierter Tiere sind möglich, jedoch selten. Daher tritt die Erkrankung primär bei erwachsenen Patienten mit beruflichem Kontakt zu Primärwirten (Jäger*Innen, Förster*Innen, Landwirt*Innen, Tierarzt*Innen, Köch*Innen, Metzger*Innen) auf [5]. Abgesehen von dieser Patientengruppe sind Infektionen mit *F. tularensis* in Deutschland selten, insbesondere in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen. In Gesamtdeutschland wurden im Jahr 2019 lediglich 7 Tularämiefälle im Altersspektrum von 0 bis 18 Jahren gemeldet [8].

Aufgrund der Varianz der klinischen Manifestationen variieren auch die möglichen Differenzialdiagnosen je nach Form der Tularämie. Einheitliche Differenzialdiagnosen der meisten Formen stellen Infektionen mit klassischen Erregern von Weichteilinfektionen, Konjunktividen und Tonsillopharyngitiden (Streptokokken, insbesondere Gruppe A-Streptokokken bei purulenter Tonsillopharyngitis, Staphylokokken, *Bartonella henselae*, *Toxoplasma gondii*) dar. Speziell bei der oropharyngealen Form zu berücksichtigen sind neben Infektionen mit Adeno- oder Herpesviren (auch möglich bei okuloglandulärer Form) auch EBV-Infektionen oder -Reaktivierungen. Eine klinische oder radiologische Unterscheidung der pulmonalen Tularämie von anderen Formen der Pneumonie ist nicht möglich. Hinweise auf eine Infektion mit *F. tularensis* sind neben der (Berufs-)Anamnese ausgeprägte (einseitige) Lymphknotenschwellungen mit raschem Progress, insbesondere bei Vorliegen von (ulzerierten) Insektenstichen im von den betroffenen Lymphknoten drainierten Gebiet. Generell müssen bei unklaren febrilen Erkrankungen

mit Lymphknotenschwellung stets auch maligne Erkrankungen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Die Diagnostik beruht primär auf dem direkten Keimnachweis mittels RT-PCR aus infiziertem Material [6]. Die Serokonversion tritt erst mit bis zu 14 Tagen Verzögerung auf. Die kulturelle Anzucht gestaltet sich aufgrund des Bedarfs spezieller, cysteinhaltiger Spezialnährmedien als anspruchsvoll [5]. Daher sollte zur Primärdiagnostik der RT-PCR der Vorzug gegeben werden. Die Kultur eignet sich zur Antibiogrammerstellung, während Serologien v. a. zur Durchseuchungsbestimmung sowie zum Screening z. B. Angehöriger verwendet werden sollten. Die Erkrankung ist namentlich meldepflichtig, bei Diagnosestellung sollte das nationale Referenzlabor informiert werden [6]. Der Verdacht auf Tularämie sollte dem Labor mitgeteilt werden, damit angemessene Arbeitsschutzmaßnahmen ergriffen werden können.

Therapeutisch entscheidend ist der frühe Beginn einer Therapie mit Ciprofloxacin 15 mg/kgKG (Körpergewicht) i. v. 2-mal täglich (leichte Fälle Monotherapie per os, maximal 1 g/Tag) und Gentamicin 5 mg/kgKG i. v. 1-mal täglich. Die Therapiedauer beträgt 14 Tage. Doxycyclin gilt aktuell als Mittel zweiter Wahl, Betalaktamantibiotika sind wirkungslos, wie auch der hier geschilderte Verlauf zeigt. Zur Postexpositionsprophylaxe nach Keimkontakt wird Ciprofloxacin in oben stehender Dosis per os empfohlen [2]. Eine Schutzimpfung ist in Deutschland nicht zugelassen.

Der beschriebene Fall stellt den einzigen *diagnostizierten* Fall einer Tularämie in einem bayerischen Stadtkreis in den letzten 20 Jahren dar [8]. Die Quelle der Infektion konnte bis dato nicht identifiziert werden. Die übrigen Familienmitglieder wurden durch das Referenzlabor für Tularämie der Bundeswehr in München seronegativ getestet. Eine durch die Bundeswehr erfolgte Untersuchung der vom Patienten besuchten städtischen Parks und der dortigen Wildtiere verlief ebenso unauffällig. Retrospektiv gab der Patient an, 2 im Stall gehaltene Kaninchen als Haustiere zu besitzen, die jedoch in Rücksprache mit dem Referenzlabor

aufgrund fehlender Krankheitszeichen nicht als Infektionsquelle in Betracht kommen.

» Diagnose: Oropharyngeale Tularämie

Dieser Fall demonstriert sowohl die Schwere und das breite Spektrum an durch *F. tularensis* verursachten Beschwerden als auch die Komplexität der Diagnostik. Wenngleich die Quelle der Infektion bis heute nicht eruiert werden konnte, sind sporadische Tularämiefälle offensichtlich auch außerhalb der hierfür klassischen ländlichen Areale möglich. Die unklare zervikale Lymphadenopathie und Tonsillopharyngitis stellen eine häufige Diagnose des Kindesalters dar und enden aktuell häufig ohne Erregernachweis. Bei unklaren Fällen und schweren Verläufen sollte daher die Tularämie auch bei nichttypischer Anamnese differenzialdiagnostisch bedacht werden.

Fazit für die Praxis

- Tularämie stellt aufgrund der variablen Klinik eine diagnostische Herausforderung dar, sollte aber bei unklaren Befunden mit ausgeprägter Lymphknotenhypertrophie als Differenzialdiagnose berücksichtigt werden.
- Infektionen mit *Francisella (F.) tularensis* sind nicht explizit auf ländliche Regionen reduziert.
- Die Diagnosestellung erfolgt mittels RT(reverse Transkriptase)-PCR (Polymerasekettenreaktion) aus infiziertem Material.
- Die Therapie erster Wahl ist Ciprofloxacin (+ Gentamicin in schweren Fällen).

Korrespondenzadresse

M. Klug

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Dritter Orden München
Menzinger Str. 44, 80638 München,
Deutschland
Moritz.klug@dritter-orden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Klug, K. Wegener, S. Leiz und J. Peters geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. (2019) Tularemia: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/tularemia-clinical-manifestations-diagnosis-treatment-and-prevention>. Zugegriffen: 26. Jan. 2020
2. Berner R, Bialek R, Forster J, Härstel C, Heining U, Huppertz H-I, Liese JG, Nadal D, Simon A (Hrsg) (2018) DGPI-Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: 10 Abbildungen, 7. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, S 880
3. World Health Organization (2007) WHO guidelines on tularaemia: epidemic and pandemic alert and response, 1. Aufl. World Health Organization, Geneva, S 115 (Epidemic and Pandemic Alert and Response)
4. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, Hannant D, Hutchings MR, Mattsson R, Yon L, Gavier-Widen D (2015) The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol Infect* 143(10):2137–2160. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002398>
5. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (2018) Tiergesundheit: Tularämie. https://www.lgl.bayern.de/tiergesundheit/tierkrankheiten/bakterielle_pilzinfektionen/tularaemie/index.htm. Zugegriffen: 26. Jan. 2020
6. Robert Koch-Institut RKI – Infektionskrankheiten A–Z – Tularämie. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tularaemie.htm. Zugegriffen: 26. Jan. 2020
7. Hanke CA, Otten J-E, Berner R, Serr A, Spletstoeser W, v. Schnakenburg C (2009) Ulceroglandular tularemia in a toddler in Germany after a mosquito bite. *Eur J Pediatr* 168(8):937–940. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0862-3>
8. Robert Koch-Institut SurVStat@RKI 2.0. <https://survstat.rki.de>. Zugegriffen: 26. Jan. 2020