

## Buruli Ulkus und differentialdiagnostisch relevante Mykobakterienerkrankungen

**Erreger/Verbreitung** *Mycobacterium ulcerans*, dritthäufigste mykobakterielle Erkrankung weltweit, Vorkommen in Afrika (Schwerpunkt Westafrika), Asien (Indonesien, Malaysia, Papua-Neuguinea), Australien (Queensland, Victoria, Northern Territories), vereinzelt Fälle in Südamerika (Mexiko, Bolivien, Peru, Französisch Guyana).

**Infektionsweg** Epidemiologische Studien weisen auf eine Assoziation der Erkrankung mit langsam fließenden Gewässern hin. Der Erreger wurde in Wasser- und Bodenproben, Wasserpflanzen, Wasserorganismen und Insekten nachgewiesen, der genaue Transmissionsmodus auf den Menschen ist jedoch unbekannt.

**Inkubationszeit/Symptomatik** Die Dauer der Inkubationszeit ist derzeit nicht bekannt. Die Erkrankung beginnt in der Regel als subkutaner Knoten, Papel oder Plaque (nicht-ulzerative Stadien), im weiteren Verlauf entstehen nekrotisierende Ulzera mit charakteristisch unterminierten Rändern, häufig tritt ein begleitendes Ödem auf. Seltener kommt es zur Osteomyelitis oder zu multiplen Herden. Wird die Erkrankung nicht bereits im Frühstadium therapiert, können großflächige Narben und Kontrakturen bei etwa 25% der Patienten zu lebenslangen Behinderungen führen.

**Diagnostik** Sicherung des klinischen Verdachts durch Mikroskopie, Kultur und PCR aus Wundabstrichen (ulzerative Formen) bzw. Feinnadelaspiraten (FNA) bei Ulzera mit vernarbten Wundrändern und nicht ulzerativen Stadien. Gewebsbiopsien eignen sich grundsätzlich ebenfalls zur Diagnostik, sollten jedoch nach Möglichkeit im Sinne einer Stufendiagnostik nur bei fehlendem Erregernachweis aus Abstrichen und FNAs, bzw. im Rahmen chirurgischer Eingriffe durchgeführt werden. Der direkte Erregernachweis sollte im Frühstadium der Erkrankung geführt werden, mit steigender Krankheitsdauer (> 6 Monate) verringert sich die Wahrscheinlichkeit den Erreger nachweisen zu können signifikant. Histologische Untersuchungen werden in der Regel nicht mehr zur Primärdiagnostik, ggf. aber zur Diagnostik bei Spätstadien und Abklärung differentialdiagnostischer Fragestellungen eingesetzt.

**Viabilitätsnachweis** mittels Detektion ribosomaler RNA in diagnostischen Proben (Wundabstrich, ggf. FNA) zur Therapiekontrolle oder Differenzierung von Sekundärläsionen (echte Rezidive oder Reinfektionen versus immunvermittelte Sekundärläsionen)

**Resistenzbestimmung** mittels Detektion mit Rifampicin-Resistenz assoziierter Mutationen des *rpoB* Gens in diagnostischen Proben. Es empfiehlt sich, parallel eine konventionelle kulturelle Resistenzbestimmung mitzuführen (Versand bitte direkt durch den Einsender an Mykobakterien-Referenzlabor nach Vorgaben des jeweiligen Mykobakterien-Referenzlabors).

**Differenzierung differentialdiagnostisch relevanter atypischer Mykobakterien** (z.B. *M. marinum*, Erreger des Schwimmbadgranuloms) mittels Amplifikation und anschließender Sequenzierung speziesspezifischer Nukleinsäurefragmente (internal transcribed spacer [ITS], *rpoB*-, *hsp65*-Gen).

**Wir beraten unsere Einsender gerne zur Abnahme diagnostischer Proben, bitten daher um vorherige Rücksprache, wenn möglich auch um Bereitstellung von Bildmaterial der Läsion zur Beurteilung möglicher Abnahmeorte! Auf Anfrage können detaillierte Informationen zur Leistungsfähigkeit der verwendeten Methoden (SOP-ME-MYK-DGN\_An1\_1), zu Probenarten und Probentransport (SOP-ME-MYK-DGN\_An1\_2 und An1\_4) sowie zur Probenabnahme (SOP-ME-MYK-DGN\_An1\_5) zur Verfügung gestellt werden (siehe auch Im Präanalytikteil, Kapitel: Probengewinnung durch Ärzte in der Ambulanz der Abteilung)**

- **Bakteriendirektnachweis.**

**Methode:** Mikroskopie (nach Färbung)

**Material:** *Wundabstrich, Feinnadelaspirate*

*Transport von Wundabstrichen innerhalb von 1-2 Tagen ins Labor, Probe in steriles Gefäß geben und mit 0.9% sterilem NaCl benetzen; Feinnadelaspirate auf Objektträger austreichen und getrocknet verschicken; Rücksprache vor Probenentnahme empfohlen.*

- **Nachweis von *Mycobacterium ulcerans* DNA**

**Methode:** Real Time - qPCR

**Material:** *Wundabstrich, Feinnadelaspirate, ggf. Gewebe-Biopsien (Punch-Biopsien, 3 mm),; Transport innerhalb von 1-2 Tagen ins Labor, Probe in steriles Gefäß geben, Gewebeproben mit 0.9% sterilem NaCl benetzen; für längere Transportdauer in PCR-Puffer (CLS) geben (ggf. anfordern)*

- Hinweis:** Mykobakterielle DNA in CLS ist bei Raumtemperatur für mindestens 6 Monate und bei 2 – 8°C bis zum Verfallsdatum des CLS stabil.
- **Kultur\***
- Methode:** Kultur
- Material:** *Wundabstrich, Feinnadelaspirate, ggf. Gewebe-Biopsien, Transport ggf. in speziellem Transportmedium*
- Hinweis:** Wird gegenwärtig in der Abteilung nicht durchgeführt; Bitte direkt an Mykobakterienlabor einsenden (ggf. vorher Rücksprache)
- **Nachweis histologischer Merkmale\***
- Methode:** Mikroskopie (nach Färbung)
- Material:** *Gewebebiopsien*
- Hinweis:** Wird in der Abteilung nicht durchgeführt, bitte direkt an histologisches Labor einsenden
- Ergänzend zu den in der Abteilung angebotenen Untersuchungen zur Primärdiagnostik steht für bestimmte Fragestellungen eine Reihe von Spezialuntersuchungen zur Verfügung.
- ***Mycobacterium ulcerans* RNA (Viabilitätsnachweis)**
- Methode:** Real Time RT - qPCR
- Material:** *Wundabstrich, ggf. FNA; von PANTA-Puffer (500 µl) bedeckt in Schraubdeckelröhrchen (wird auf Anfrage zur Verfügung gestellt)*
- Hinweis:** Mykobakterielle RNA in PANTA ist bei Raumtemperatur mindestens einen Monat stabil, aufgrund der Kontaminationsgefahr empfiehlt sich jedoch eine Lagerung bei 2 – 8°C. Rücksprache vor Untersuchung unbedingt erforderlich!
- ***Mycobacterium ulcerans* rpoB (Resistenztestung)**
- Methode:** Gel - PCR mit anschließender Sequenzierung
- Material:** *Wundabstrich, FNA, ggf. Gewebe-Biopsien (Punch-Biopsien, 3mm) Transport innerhalb von 1-2 Tagen ins Labor, Probe in steriles Gefäß geben, Gewebeproben mit 0.9% sterilem NaCl benetzen; für längere Transportdauer in PCR-Puffer (CLS) geben (ggf. anfordern).*
- Hinweis:** Mykobakterielle DNA in CLS ist bei Raumtemperatur für mindestens 6 Monate und bei 2 – 8°C bis zum Verfallsdatum des CLS stabil. Einsendung an ein Mykobakterien-Referenzlabor zur parallelen kulturellen Resistenztestung empfohlen. Die Untersuchung ist nicht akkreditiert.
- ***Mycobacterium* spp. DNA (Differenzierung atypischer Mykobakterien)**
- Methode:** Gel - PCR mit anschließender Sequenzierung
- Material:** *Wundabstrich, FNA, ggf. Gewebe-Biopsien (Punch-Biopsien, 3mm) Transport innerhalb von 1-2 Tagen ins Labor, Probe in steriles Gefäß geben, Gewebeproben mit 0.9% sterilem NaCl benetzen; für längere Transportdauer in PCR-Puffer (CLS) geben (ggf. anfordern).*
- Hinweis:** Mykobakterielle DNA in CLS ist bei Raumtemperatur für mindestens 6 Monate und bei 2 – 8°C bis zum Verfallsdatum des CLS stabil. Die Differenzierung atypischer Mykobakterien wird im Sinne einer Stufendiagnostik durchgeführt bei der bis zu drei Methoden zur Anwendung kommen. Die Untersuchung ist nicht akkreditiert.