

Zeitschrift für Rheumatologie

Elektronischer Sonderdruck für
H. Merwald-Fraenk

Ein Service von Springer Medizin

Z Rheumatol 2012 · 71:908–910 · DOI 10.1007/s00393-012-1045-1

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

H. Merwald-Fraenk · B. Piper · H. Mörtlbauer · M. Welcker · I.I. Vallbracht-Ackermann

Zerebrale Rundherde unter TNF- α -Blocker- Therapie bei vorbestehender Sarkoidose und Sakroiliitis

Redaktion

E. Reinhold-Keller, Hamburg
 F. Moosig, Lübeck/Bad Bramstedt

H. Merwald-Fraenk¹ · B. Piper¹ · H. Mörtlbauer¹ · M. Welcker² ·
 I.I. Vallbracht-Ackermann¹

¹ Klinikum München-Bogenhausen, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie,
 Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München

² Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Planegg, München

Zerebrale Rundherde unter TNF- α -Blocker-Therapie bei vorbestehender Sarkoidose und Sakroiliitis

Anamnese

Ein 55-jähriger Patient stellte sich wegen einer seit 1 Tag bestehenden Aphasie und Abgeschlagenheit in unserer Klinik vor. Seit 6 Jahren besteht eine histologisch gesicherte pulmonale Sarkoidose. Nach einer initialen Glukokortikoidtherapie war im Verlauf bei Beschwerdefreiheit keine weitere Therapie notwendig. Vor 1 Jahr war unter der Annahme einer Spondyloarthritis mit rechtsseitiger Sakroiliitis sowie Arthritis des linken Handgelenks eine TNF- α -Blocker-Therapie (Etanercept) eingeleitet worden. Radiologisch fanden sich entzündliche Veränderungen am rechten Iliosakralgelenk. HLA-B27 war negativ, anamnestisch war eine Psoriasis vulgaris der Schwester zu erfragen. Im Lungenröntgen waren keine tuberkulosespezifischen Veränderungen festzustellen. Der Mendel-Mantoux-Test zeigte eine diskrete Rötung, keine Induration und wurde daher als negativ gewertet. Anamnestisch bestand kein Hinweis für eine abgelaufene Tuberkulose bei dem deutschstämmigen Patienten. Wegen der leichten Rötung des Mendel-Mantoux-Tests wurde trotzdem eine Tuberkuloseprophylaxe mit Isoniazid eingeleitet, die der Patient eigenständig nach 2 Monaten wegen psychischer Nebenwirkungen beendet hat. Eine Umstellung auf Rifampicin alternativ zur abgebrochenen Isoniazid-Therapie erfolgte nicht. Unter dem TNF- α -Blocker kam es zu einer prompten Bes-

serung der Arthritiden. Nach 5 Monaten musste das Biologikum wegen einer linksseitigen Optikusneuritis abgesetzt werden. Das Schädel-MRT war zu diesem Zeitpunkt unauffällig, und unter einer Glukokortikoidtherapie (50 mg) waren die Sehstörungen rückläufig.

Körperliche Untersuchung

Bei Aufnahme zeigte sich der Patient in einem leicht reduzierten Allgemein- und guten Ernährungszustand. Der internistische Untersuchungsbefund war unauffällig, kein Hinweis für eine Psoriasis vulgaris, Druckschmerz: Iliosakralgelenk (ISG) beidseits, Metakarpalgelenk (MCP) 3 und 4 links. Der neurologische Status ergab bis auf die Aphasie einen Normalbefund.

Befunde

Labor

Laborchemisch fanden sich erhöhte Entzündungszeichen: Blutsenkung 23 mm/h (Normbereich 6–11), CRP 34 mg/l (Normbereich <5) und ein erhöhtes Angiotensin-converting-Enzym 161 U/l (Normbereich 8–52), alle übrigen Routineterminparameter normwertig.

Apparative Untersuchungen

Das Schädel-MRT zeigte in beiden Groß- und Kleinhirnhemisphären multiple no-

duläre Kontrastmittel aufnehmende Läsionen (■ **Abb. 1**). Die initiale Liquorpunktion war unauffällig, in der Kontrollpunktion konnte eine Pleozytose mit 5 Zellen/ μ l, erhöhtem Laktat (2,7 mmol/l) und erniedrigter Glukose (40 mg/dl) festgestellt werden. Die Tbc-PCR aus dem Liquor war mehrfach negativ, der Quantiferon-Test aus dem Serum jedoch positiv.

In der augenärztlichen Untersuchung konnten sarkoidosetypische Flecken an der Retina festgestellt werden.

Die Skelettszintigraphie zeigte floride entzündliche Veränderungen an beiden Iliosakralgelenken, MCP 3 und 4 links, Metatarsalgelenk (MTP) 2 rechts.

Die Thoraxröntgenaufnahme zeigte verwaschene Hili, begleitet von einer retikulonodulären Zeichnungsvermehrung, jedoch keinen Anhalt für postspezifische Veränderungen.

Im Thorax-CT fanden sich multiple verkalkte mediastinale und bilaterale Lymphknoten, das Lungenparenchym zeigt diffuse kleinknotige Veränderungen und eine retikuläre Zeichnungsvermehrung, vereinbar mit einer Sarkoidose.

In der Histologie der bronchoskopisch entnommenen transbronchialen Lungenbiopsien konnten epitheloidzellige Granulome ohne zentrale Nekrose mit Riesenzellen sowie einzelnen säurefesten Stäbchen nachgewiesen werden. Die Tbc-PCR aus der Bronchiallavage (BAL) war positiv für *Mycobacterium tuberculosis*.

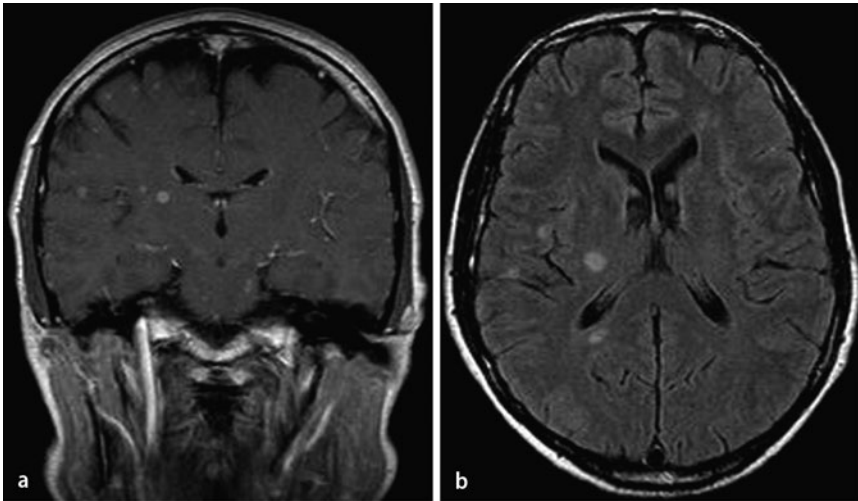


Abb. 1 ▲ Das Schädel-MRT zeigt mehrere Raumforderungen in beiden Groß- und Kleinhirnhemisphären sowie im Hirnstamm

Diagnose und Therapie

Zusammenfassend findet sich eine pulmonale Sarkoidose mit Augenbeteiligung sowie einer Sakroiliitis und Oligoarthritis, begleitet von einer disseminierten Tuberkulose mit pulmonaler und zerebraler Manifestation reaktiviert durch die TNF- α -Blocker-Therapie.

Eine tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin 600 mg, Isoniazid 300 mg plus Pyridoxin 60 mg, Ciprofloxin 1000 mg und Pyrazinamid 2000 mg wurde eingeleitet. Die bestehende Prednisolon-Therapie konnte im Verlauf langsam reduziert werden, darunter bestanden keine Arthralgien mehr.

Anfangs zeigte sich nur eine zögerliche Besserung der Wortfindungsstörung und der Abgeschlagenheit. Nach 2 Monaten waren die neurologischen Defizite jedoch deutlich regredient, im Schädel-MRT ließ sich ein Rückgang der zerebralen Herde feststellen. Auf eine offene Hirnbiopsie wurde wegen des typischen MRT-Befunds, passend zu Tuberkulomen, und des rückläufigen Befunds unter der tuberkulostatischen Therapie verzichtet.

Diskussion

Sarkoidose und Tuberkulose sind granulomatöse Erkrankungen, die durch unterschiedliche histologische Granulome charakterisiert sind. Die Pathogenese der Sarkoidose ist nach wie vor unbekannt, letztlich scheint eine immunologi-

sche Antwort auf ein Antigen ursächlich. *Mycobacterium tuberculosis* wurde mehrfach als Auslöser für die Sarkoidose diskutiert. Darüber hinaus besteht eine genetische Prädisposition, an der Sarkoidose zu erkranken [1].

In der Literatur gibt es nur wenige Fallberichte über das gleichzeitige Auftreten von Sarkoidose und Tuberkulose [2, 3, 4].

Bei der Sarkoidose werden akute und chronische Verlaufsform unterschieden, dabei spielen unterschiedliche Zytokine eine Rolle. Bei der akuten Sarkoidose konnten erhöhte IL-2-Spiegel nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu findet man bei dem chronischen Verlauf erhöhte IL-8-, IL-12- und TNF- α -Spiegel. TNF- α spielt bei der Formierung der Granulome eine zentrale Rolle [5]. Der TNF- α -Inhibitor Infliximab wurde bei chronischer, therapierefraktärer Sarkoidose eingesetzt, darunter konnte eine Besserung der Beschwerden und ein Glukokortikoid sparender Effekt gezeigt werden [6]. Im Gegensatz dazu ist eine Miliartuberkulose bei einer chronischen Darmsarkoidose unter Infliximab beschrieben, obwohl das Tuberkulosescreening negativ war [7]. Auch unser Fallbericht zeigt, dass es unter einem TNF- α -Blocker, aber auch einer immunsuppressiven Therapie mit z. B. Glukokortikoiden zu einer Reaktivierung einer latenten Tuberkulose kommen kann trotz einer normalen Thoraxröntgenaufnahme und eines negativen Mendel-Mantoux-Tests. Der Mendel-Mantoux-Test zeigte bei unserem Patienten nur ein Ery-

them, keine Induration, was formal als negatives Testergebnis zu werten ist. Ein falsch-negatives Testergebnis schließt eine Tuberkulose jedoch nicht aus, insbesondere bei Miliartuberkulose, Sarkoidose, schweren Virusinfektionen, hohem Lebensalter und Glukokortikoidtherapie [8]. Aufgrund dieser Schwierigkeiten bei der Interpretation des Mendel-Mantoux-Tests spielt der Quantiferon-Test als Screeningmaßnahme eine zunehmende Rolle und wird mittlerweile vor Beginn einer TNF- α -Blocker-Therapie empfohlen [9].

Eine Gelenk- oder Knochenbeteiligung kann sowohl bei der Sarkoidose als auch bei der Tuberkulose auftreten. Es zeigt sich jedoch ein unterschiedliches Verteilungsmuster. Die Tuberkulose führt typischerweise zu einer destruktiven septischen Monarthrit der großen gewichtstragenden Gelenke wie der Wirbelsäule und Sakroiliakgelenke. Eine Beteiligung der Sakroiliakgelenke bei der Sarkoidose ist eher ungewöhnlich [10]. Initial war in unserem Fall eine Psoriasisarthritis bei positiver Familienanamnese als Ursache der Sakroiliitis vermutet worden. Differenzialdiagnostisch kann wegen des zeitlichen Verlaufs eine Sarkoidose diskutiert werden – trotz der ungewöhnlichen Manifestation.

Zusammenfassend möchten wir mit diesem Fall einerseits illustrieren, dass die Diagnose einer Sakroiliitis eine seltene Manifestation der Sarkoidose darstellen kann. Andererseits sind neurologische Manifestationen wie Optikusneuritis und intrazerebrale Rundherde sowohl bei der Sarkoidose als auch bei der Tuberkulose möglich, wobei eine tuberkulöse Enzephalitis und Tuberkulome eine Seltenheit darstellen, denn in 80% findet sich eine tuberkulöse Meningitis. Eine negative Liquor-PCR auf *Mycobacterium tuberculosis* schließt eine Tuberkulose nicht aus, insbesondere bei einer tuberkulösen Enzephalitis und Tuberkulomen. Die PCR auf *Mycobacterium tuberculosis* ist 100% spezifisch, die Sensitivität wird um die 70% eingeordnet. Daher spielt das Schädel-MRT eine große Rolle in der Einordnung von intrazerebralen Rundherden. Tuberkulome stellen sich als kontrastmittelaufnehmende homogene Strukturen dar, die im Verlauf als Ringenhancement mit hypointensem Zentrum imponieren. Diffe-

renzialdiagnostisch muss an Tumore, Abszesse (Toxoplasmose, Nocariden), Metastasen und an die Sarkoidose gedacht werden. Trotz möglicher identischer Manifestationen sollte man sich daher bei Patienten unter TNF- α -Blocker-Therapie und negativem Tuberkulosescreening nicht von bestehenden Diagnosen fehlleiten lassen. Das Risiko einer Tuberkuloseaktivierung sollte besonders bei der Behandlung der Sarkoidose mit TNF- α -Blockern berücksichtigt werden, da TNF- α -Blocker zur Auflösung der Granulome und Freisetzung der Tuberkelbakterien führen können.

Fazit für die Praxis

- Selten kann es zu einem gleichzeitigen Auftreten von Sarkoidose und Tuberkulose kommen. Dies kann zu diagnostischen Schwierigkeiten bei der Differenzierung der Erkrankungen führen, besonders bei Gelenkschmerzen.
- Wichtig ist, die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose unter einer TNF- α -Blocker-Therapie bei einer Sarkoidose zu bedenken, da TNF- α eine zentrale Rolle bei der Granulombildung spielt.
- Der Quantiferon-Test ist für das Tuberkulosescreening vor einer Biologikatherapie neben dem Thoraxröntgen unerlässlich.

Korrespondenzadresse

H. Merwald-Fraenk

Klinikum München-Bogenhausen
Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München
Englschalkinger Str. 77, 81925 München
Helga.Merwald-Fraenk@klinikum-muenchen.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Baughman RP, Lower EE, Bois RM du (2003) Sarcoidosis. *Lancet* 361:1111–1118
2. Wong CF, Yew WW, Wong PC, Lee J, Cets (1998) A case of concomitant tuberculosis and sarcoidosis with mycobacterial DNA present in the sarcoid lesion. *Chest* 114:626–629
3. Giotaki HA, Stefanou DG (1988) Biopsy-documented tuberculous pleural effusion in a patient with biopsy proven sarcoidosis. *Respiration* 54:193–196
4. Knox AJ, Wardman AG, Page RL (1986) Tuberculous pleural effusion occurring during corticosteroid treatment of sarcoidosis. *Thorax* 41:651
5. Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J, Lower EE (1990) Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 115:36–42
6. Doty JD, Mazur JE, Judson MA (2005) Treatment of sarcoidosis with Infliximab. *Chest* 127:1064–1071
7. Sorrention D, Avellini C, Zearo E (2004) Colonic sarcoidosis, infliximab, and tuberculosis: a cautionary tale. *Inflamm Bowel Dis* 10(4):438–440
8. Ferlinz R (1996) Tuberkulindiagnostik. *Dtsch Arztebl* 193:1199–1201
9. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R et al (2009) Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor der Gabe von TNF- α -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 68:411–416
10. Griep EN, Spiegel PI van, Soesbergen RM (1993) Sarcoidosis accompanied by pulmonary tuberculosis and complicated by sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 36:716–721

Z Rheumatol 2012 · 71:908–910

DOI 10.1007/s00393-012-1045-1

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

H. Merwald-Fraenk · B. Piper · H. Mörtlbauer · M. Welcker · I.I. Vallbracht-Ackermann

Zerebrale Rundherde unter TNF- α -Blocker-Therapie bei vorbestehender Sarkoidose und Sakroiliitis

Zusammenfassung

Ein 55-jähriger Patient mit pulmonaler Sarkoidose präsentierte sich mit einer neu aufgetretenen Aphasie, ausgelöst durch zerebrale Rundherde. Unter dem Verdacht einer Spondyloarthritis war zuvor – nach Ausschluss einer Tuberkulose – eine TNF- α -Blocker-Therapie eingeleitet worden. Die weiterführende Diagnostik ergab eine Lungentuberkulose mit zerebralen Tuberkulomen, reaktiviert durch das Biologikum auf dem Boden einer vorbestehenden Sarkoidose mit pulmonaler Beteiligung und Sakroiliitis. Trotz eines negativen Tuberkulosescreenings muss differenzialdiagnostisch an atypische Tuberkulosemanifestationen unter TNF- α -Blocker-Therapie gedacht werden.

Schlüsselwörter

Miliartuberkulose · Sarkoidose · Sakroiliitis · TNF- α -Blocker · Tuberkulosescreening

Intracerebral lesions after TNF-alpha inhibitor therapy with pre-existing sarcoidosis and sacroiliitis

Abstract

This article reports the case of a 55-year-old man who presented with aphasia caused by intracerebral lesions and had a history of pulmonary sarcoidosis. Due to nonsteroidal anti-inflammatory drug-resistant spondyloarthritis TNF-alpha inhibitor treatment was started after a negative tuberculosis screening. Subsequently the patient developed pulmonary tuberculosis and cerebral tuberculoma reactivated by the TNF-alpha inhibitor therapy accompanied by pulmonary sarcoidosis with sacroiliitis and oligoarthritis. This case report emphasises the risk of atypical tuberculosis infections under TNF-alpha inhibitors despite negative results of tuberculosis screening.

Keywords

Miliary tuberculosis · Sarcoidosis · Sacroiliitis · TNF-alpha inhibitor · Tuberculosis screening