

# Tuberkulöse Meningitis ohne Tuberkelbakterien?

Andrea Witteck<sup>a</sup>, Guido Schwegler<sup>b</sup>, Thomas Bregenzer<sup>a</sup>

Kantonsspital Aarau

<sup>a</sup> Infektiologie, <sup>b</sup> Neurologische Klinik

## Summary

### Tuberculous meningitis without tubercle bacteria?

*The case is reported of a 64-year-old Swiss male admitted to a Thai hospital complaining of headache, low grade fever and acute onset left hemiparesis. MRI of the brain showed diffuse leptomeningeal enhancement, predominantly at the cervico-medullary junction, and a lacunar infarction at the right medulla oblongata. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed low glucose, elevated protein and lymphocytic pleocytosis. Tuberculous meningitis with vasculitis was suspected and treated with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol and dexamethasone. However, repeated examination of the CSF by acid-fast stain, culture and PCR failed to detect tubercle bacteria, and after initial improvement the patient's condition deteriorated again. Finally, intrathecal antibody production against Borrelia burgdorferi pointed to neuroborreliosis, which was successfully treated with ceftriaxone.*

*The initial diagnosis must be questioned if it cannot be confirmed and the patient's condition deteriorates despite appropriate empirical therapy.*

## Fallbeschreibung

Im November 2002 klagte ein 64-jähriger, mit einer Thailänderin verheirateter Schweizer erstmals über eine Schwäche des linken Arms, im März 2003 zusätzlich über «Kribbelparästhesien» in der rechten Schulter. Die übrige Anamnese war bland. Objektiv bestanden eine Schwäche der linken Oberarmmuskulatur mit einer Atrophie und ein positives Provokationsmanöver der Halswirbelsäule mit Parästhesien im linken Daumen. Radiologisch zeigten sich degenerative Foramina stenosen und Wurzelkompressionen C6 beidseits, C5 und C7 links.

Die zervikale spondylotische motorische Radikulopathie auf der linken Seite wurde mittels Foraminotomien dekomprimiert. Postoperativ erholte sich der Patient neurologisch weitgehend.

Nur die Muskelatrophie am linken Oberarm persistierte. Wegen der etwas atypischen Symptomatik (keine sensiblen Ausfälle, kaum Schmerzen) erfolgten zum Ausschluss einer multifokalen motorischen Neuropathie, einer Vorderhornkrankung, einer Vasculitis oder einer infektiösen Polyradikulitis ergänzende Untersuchungen, die jedoch alle negativ ausfielen (Liquor ausser einem erhöhten Proteinwert von 0,9 g/L normal).

Im Juli 2005 suchte der Patient vor der Abreise nach Thailand wegen Schmerzen im Nacken und temporal links den Hausarzt auf. Ende Januar 2006 wurde er bei persistierenden Kopfschmerzen, subfebrilen Temperaturen und linksseitiger Hemiparese in Thailand hospitalisiert (weder Meningismus noch Vigilanzminderung; Hirnnervenbefund, Fundus, systemische Entzündungszeichen und Röntgenthorax normal). Aufgrund eines MRI des Schädels (diffuses leptomeningeales Enhancement, vor allem am zervikomedullären Übergang; lakunärer Infarkt der rechten Medulla oblongata von 4 × 8 mm Ausdehnung; vertebrobasiläre Begleitvasculitis) und des Liquorbefundes (Tab. 1) wurde die Verdachtsdiagnose einer tuberkulösen Meningitis mit Begleitvasculitis und konsekutivem Hirnstamminfarkt gestellt.

Unter einer empirischen Therapie mit Isonicotinsäurehydrazid (INH), Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid und Dexamethason verschwanden die Kopfschmerzen. Besonders die Schwäche Symptome im linken Bein klangen ab, jene im linken Arm blieben jedoch beinahe unverändert. Bei der Entlassung konnte der Patient wieder ohne Hilfsmittel gehen. Die erweiterte Liquordiagnostik fiel trotz dreimaliger Punktion negativ aus (direkt mikroskopisch und kulturell keine Mikroorganismen; Tbc-PCR und -Kultur sowie Zystizerkoseserologie negativ).

Nach der Rückkehr in die Schweiz Ende März 2006 wurde der Patient mit einer progredienten Lähmung des linken Armes und neu aufgetretenen Schwächeerscheinungen im rechten Arm, Sensibilitätsstörungen der oberen Extremität sowie einer Blasenentleerungsstörung hospitalisiert. Weil ihm die Medikamente ausgegangen waren, hatte der Patient die in Thailand eingeleitete Tbc-Therapie wenige Tage zuvor beendet. Die Befunde beim Eintritt: kein Meningismus, unauffälliger Hirnnervenbefund, ausgeprägte Muskelatrophie des Schultergürtels beidseits, Tonus der Arme schlaff, jener der Beine rechts normal, links erhöht (erschöpflicher Klonus), Reflexe der oberen Extremität beidseits fehlend, Patellarsehnenreflex links stärker als rechts, Ba-

Tabelle 1. Liquorbefund vor und nach einer zweimonatigen Tbc-Therapie.

	Thailand, Januar 2006	Schweiz, März 2006	Normalwerte
Aussehen	Klar	Leicht xanthochrom	
Zellzahl (pro mm <sup>3</sup> )	134	127	<5
Mononukleäre (%)	98	96	
Protein (g/L)	5,27	7,33	0,15–0,45
Glukose (mmol/L)	1,90	2,93	2,20–4,10
Blutglukose (mmol/L)	5,50	5,60	3,90–6,10
Säurefeste Stäbchen	Negativ	Negativ	
Tbc-PCR	Negativ	Negativ	
Tbc-Kultur	Negativ	Negativ	

binski-Zeichen links positiv, an beiden Armen zirkulär verminderte Sensibilität für Berührung, Schmerz und Temperatur. Bei 360 ml Restharn wurde ein suprapubischer Blasenkatheter eingelegt.

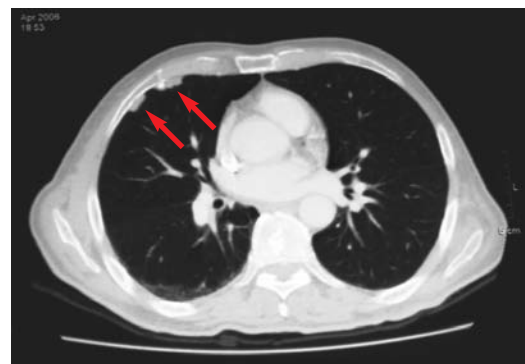
Im Liquor zeigte sich bei normalem Druck eine lymphozytäre Pleozytose (Tab. 1). Mikroskopisch und kulturell liessen sich keine Mikroorganismen nachweisen. Zytologisch wurden keine malignitätsverdächtigen Zellen festgestellt. Im Thorax-CT des Patienten, dessen Vater an Tuberkulose verstorben war, fanden sich vor allem rechtsseitig verkalkte Pleuraplaques (Abb. 1) und ein verkalktes Granulom im linken apikoposterioren Oberlappensegment.

Daher wurde zunächst die Therapie mit Tuberkulostatika (INH, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid) und Steroiden wieder aufgenommen. Ein Vaskulitis-Screening und diverse Serologien (HIV, Lues, CMV, Toxoplasmose, FSME, *Toxocara canis*, *Mycoplasma pneumoniae*, Herpes simplex) fielen negativ aus. Der Wert des Angiotensin-converting-Enzyms (ACE) war normal.

Die progredienten Symptome während der Tbc-Therapie sowie der fehlende Tbc-Nachweis (Mantoux- und Quantiferon-Test, Ziehl-Neelsen-Präparat, Tbc-PCR und -Kultur alle negativ) stellten die Diagnose einer Tuberkulose in Frage. Eine positive *Borrelia-burgdorferi*-Serologie (Immunfluoreszenz: IgG 1:8192, IgM 1:16; ELISA: IgG und IgM positiv [4,85] [April 2003 negativ]; Western-Blot: IgG und IgM positiv) und der Nachweis einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörperproduktion (borrelienspezifischer Antikörperindex [Immunfluoreszenz]  $[AI_{IF}]^1 = [\text{Verhältnis Borrelien-IgG-Antikörpertiter in Liquor/Serum}] / [Q_{Lim}]^2 = [(1:4096)/(1:8192)] / [(0,107)] = [1/2] / [0,107] = 4,67$ ) ergaben schliesslich die Diagnose einer Neuroborreliose im Stadium III, die sich bei unserem Patienten als Meningomyelopolyradikulitis mit einem segmentalen sensomotorischen radikulären Syndrom C2-Th1 und einer neurogenen Blasenentleerungsstörung sowie einem Hirnstamminfarkt in der rechten Medulla oblongata (im Sinne einer vertebrobasilären Begleitvaskulitis/zerebrovaskulären Neuroborreliose) manifestierte.

Die Tuberkulostatika wurden gestoppt und unter fortgesetzter Steroidtherapie für drei Wochen eine intravenöse Behandlung mit 2 g Ceftriaxon pro Tag begonnen. An einen Zeckenstich konnte sich der Patient nicht erinnern. Auf eine Verlaufslumbalpunktion wurde verzichtet, da der Patient wegen Lungenembolien oral antikoaguliert war.

Im September 2006 waren die Armparesen deutlich regredient, ebenso wie die Kribbelparästhesien an den Händen. Kopfschmerzen bestanden nicht mehr. Die im MRI vom März 2006 beschriebene Arachnoiditis im Bereich der kranialen und zervikalen Meningen mit Beteiligung der dort abgehenden Nervenwurzeln (Abb. 2) sowie die umschriebene Myelopathie auf der



**Abbildung 1**

Thorax-CT vom April 2006 mit pleuralen Verkalkungen, insbesondere auf der rechten Seite (Pfeile).



**Abbildung 2**

MRI der Halswirbelsäule (T<sub>1</sub>-gewichtet) vom März 2006 (vor Ceftriaxon): Kontrastmittel-Enhancement des Subarachnoidalraumes von der hinteren Schädelgrube bis zum zweiten Brustwirbelkörper, entsprechend einer zervikalen Arachnoiditis mit Beteiligung der dort abgehenden Nervenwurzeln (klinisch: segmentales sensomotorisches radikuläres Syndrom C2-Th1).

<sup>1</sup> Ein  $AI_{IF}$  von  $\geq 1,5$  entspricht einer intrathekalen Antikörperproduktion.

<sup>2</sup>  $Q_{Lim}$  = aus dem Blut stammende IgG-Fraktion des Liquors, berechnet mit dem individuellen Albumin-Liquor/Serum-Quotienten des Patienten ( $Q_{Lim} [IgG] = 0,93 \times \sqrt{[Q_{Ab}]^2 + 6 \times 10^{-6}} - 1,7 \times 10^{-3}$ ).

Höhe C1/2 (Abb. 3 ) liessen sich im Dezember 2006 nicht mehr nachweisen (Abb. 4 )

### Diskussion/Kommentar

Die tuberkulöse Meningitis lässt sich in Ländern mit einer hohen Tuberkuloseinzidenz aufgrund einer postprimären Dissemination häufig bei Kindern und jungen Erwachsenen beobachten. In Nordamerika und Westeuropa dagegen, wo die Tuberkuloseinzidenz tiefer ist, tritt diese extrapulmonale Manifestation der Tuberkulose vorwiegend bei Erwachsenen mit einer Krankheitsreaktivierung infolge Immundefizienz (Alter, Alkoholismus, Malnutrition, Malignom oder HIV) auf. Unbehandelt führt sie innert fünf bis acht Wochen zum Tod. Bei lymphozytärer Meningitis muss deshalb in der Differentialdiagnose bei entsprechenden anamnestischen Hinweisen eine tuberkulöse Meningitis erwogen werden. Diagnostischer Standard sind wiederholte Liquoruntersuchungen auf säurefeste Stäbchen und Tbc-Kulturen (drei im Abstand von 24 Stunden), womit eine Sensitivität von 87% erreicht wird [1]. Auch Tage nach dem Therapiebeginn

sind noch positive Befunde zu erwarten. Die Tbc-PCR im Liquor beschleunigt die Diagnostik und erreicht eine Sensitivität von 60% [2]. Ein Tuberkulintest fällt in der Regel positiv aus. Ein negatives Resultat schliesst die Diagnose aber nicht aus [1]. Die Pathologie der tuberkulösen Meningitis umfasst:

- eine proliferative Arachnoiditis, vor allem der Hirnbasis, mit Hirnnervenbeteiligung;
- eine zerebrale Vaskulitis mit konsekutivem Gefässverschluss und Insult sowie
- die Entwicklung eines kommunizierenden Hydrozephalus.

Die Standardtherapie der tuberkulösen Meningitis besteht aus einer Viererkombination aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid sowie entweder Ethambutol oder Streptomycin für zwei Monate, gefolgt von einer Zweierkombination aus INH und Rifampicin (Gesamttherapiedauer in der Regel zwölf Monate). Die ergänzende Gabe von Kortikosteroiden (in ausschleichender Dosierung während der ersten sechs bis acht Wochen) senkt die Letalität [3].

Die Ursache für die linksseitige Armschwäche unseres Patienten im November 2002 war of-



**Abbildung 3**  
MRI der Halswirbelsäule (T<sub>2</sub>-gewichtet) vom März 2006 (vor Ceftriaxon): flau zentromedulläre Signalanhebung des zervikalen Myelons mit einem Maximum der oberen Segmente (C1/2) als Zeichen der entzündlichen oder ischämischen Mitbeteiligung desselben.



**Abbildung 4**  
MRI der Halswirbelsäule (T<sub>2</sub>-gewichtet) vom Dezember 2006 (nach Ceftriaxon im April 2006): Normalisierung des vormals stark signalveränderten zervikalen Myelons (klinisch: dazu passend deutliche Regredienz der beidseitigen Armparesen).

fensichtlich eine mechanische, die durch den neurochirurgischen Eingriff behoben werden konnte. Ein Zusammenhang mit der im Sommer 2005 aufgetretenen Symptomatik liess sich nicht herstellen.

Symptomatik, Liquor- und MRI-Befund des 64jährigen Patienten lassen – obwohl unspezifisch – vor dem Hintergrund des an Tuberkulose verstorbenen Vaters, der im Thorax-CT vom April 2006 nachweisbaren pleuralen Verkalkungen (Abb. 1) und der bereits im präoperativen Röntgenthorax von 2003 aufgefallenen pleuralen Verdichtungen auf der rechten Seite durchaus an eine tuberkulöse Meningitis mit Begleitvaskulitis und konsekutivem Infarkt in der rechten Medulla oblongata bei reaktiverer Tuberkulose denken. Die empirische tuberkulostatische Therapie ist bei fehlender alternativer Diagnose nachvollziehbar.

Ausser dem Alter fand man beim Patienten keine Ursache für eine Tuberkuloseaktivierung. Alle vier Liquoruntersuchungen auf Tbc waren ausnahmslos negativ. Auch der Mantoux- und der Quantiferon-Test blieben negativ. Das initiale, vorübergehende Ansprechen auf die Therapie (Verschwinden von Kopfschmerzen und subfebrilen Temperaturen, Rückbildung der Hemiparese) ist auf die gleichzeitige Steroidtherapie zurückzuführen. Als Ursache für die erneute Verschlechterung kamen in Frage:

- «therapeutisches Paradox» [4] (allerdings wäre in diesem Fall eine Verschlechterung unmittelbar nach Beginn der tuberkulostatischen Therapie zu erwarten gewesen);
- Resistenzproblem [5];
- eine andere Diagnose.

Im ersten Fall hätte man die Therapie unverändert fortsetzen können, im zweiten wäre eine empirische Second-line-Therapie indiziert gewesen. Eine reaktivierte Tuberkulose bei diesem Patienten müsste aus der Zeit seiner Exposition stammen (etwa 1953). Resistenzen waren deshalb nicht zu erwarten.

Blieb Option drei: eine andere Diagnose. Dafür sprach, dass keines der fünf verschiedenen Testverfahren (Ziehl-Neelsen-Färbung, Kultur, PCR, Mantoux- und Quantiferon-Test) eine Tuberkulose bestätigen konnte. Auf eine Biopsie der Meningen konnte verzichtet werden, da eine IgG- und IgM-positive Borrelienserologie mit Nachweis einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörperproduktion des Rätsels Lösung lieferte [6] (Serum: ELISA und Immunfluores-

zenz positiv, durch Western-Blot bestätigt; Liquor:  $AI_{IF} > 1,5$ ).

Als Ursache der Meningomyelopolyradikulitis mit neurogener Blasenentleerungsstörung und Hirnstamminfarkt wurde also eine Neuroborreliose im Stadium III mit vertebrobasilärer Begleitvaskulitis postuliert [7, 8]. Ein gutes klinisches und MR-tomographisches Ansprechen auf die Therapie mit 2 g intravenös verabreichtem Ceftriaxon pro Tag während drei Wochen (die Steroide wurden in Analogie zur Lues weitergeführt) bestätigte die Diagnose. Bei negativer Luesserologie konnte eine Kreuzreaktion ausgeschlossen werden. Der unspezifische Liquorbefund mit lymphozytärer Pleozytose passte ebenfalls zu einer Neuroborreliose. Dass sich der Patient weder an einen Zeckenstich noch ein Erythema migrans (EM) erinnern konnte, sprach nicht gegen die Diagnose einer Neuroborreliose im Stadium III (Monate bis Jahre nach einem Zeckenstich, im Gegensatz zu Stadium II langsame Entwicklung schmerzloser ZNS-Symptome, Dauer mehr als sechs Monate) [9].

Letztere kann als Erstmanifestation einer Borreliose auftreten, ohne dass die Stadien I (frühe lokalisierte Erkrankung, wenige Tage bis einen Monat nach einem Zeckenstich: EM, evtl. Begleitsymptome, in der Regel seronegativ) und II (frühe disseminierte Erkrankung, Tage bis ungefähr zehn Monate nach einem Zeckenstich: rheumatologische [Mono-/Oligoarthritis], neurologische [Fazialisparese; akute ( $\leq 6$  Monate), schmerzhafte, lymphozytäre Meningoradikulitis (sog. Bannwarth-Syndrom)] und kardiale [AV-Block, Perimyokarditis] Komplikationen) durchlaufen werden. Selbst bei einem Erythema migrans erinnern sich nur etwa 30% der Patienten an den ursächlichen Zeckenstich [10]. Die Therapie des EM mit zweimal 100 mg Doxycyclin per os pro Tag für 10 bis 14 Tage verhindert den Übergang in höhere Stadien.

## Schlussfolgerung

So plausibel die initiale Verdachtsdiagnose erscheinen mag: Spricht der Patient auf die entsprechende Therapie nicht an und lässt sich die vermutete Diagnose trotz intensiver Bemühungen nicht bestätigen, muss sie in Frage gestellt und eine alternative Diagnose gesucht werden. Andernfalls verhindert das Beharren auf der falschen Verdachtsdiagnose die wirksame, idealerweise kurative Therapie.

## Literatur

- 1 Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA*. 1979;241(3):264–8.
- 2 Bonington A, Strang JI, Klapper PE, Hood SV, Rubombora W, Penny M, et al. Use of Roche AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 1998;36(5):1251–4.
- 3 Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1741–51.
- 4 Smith HV. Tuberculous meningitis. *Int J Neurol*. 1964;4:134–57.

- 5 World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: WHO; 2004.
- 6 Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, Logigian EL, Ackermann R. Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis.* 1990;161(6):1203–9.
- 7 Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol.* 1998;245(5):262–72.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Recomm Rep.* 1997;46(RR-10):1–55.
- 9 Oschmann P, Wellensiek HJ, Zhong W, Dorndorf W, Pflughaupt KW. Relationship between the *Borrelia burgdorferi* specific immune response and different stages and syndromes in neuroborreliosis. *Infection.* 1997;25(5):292–7.
- 10 Sigal LH. Academy of Medicine of New Jersey Lyme Disease Task Force. Lyme disease in New Jersey: a practical guide for New Jersey clinicians. New Jersey: Academy of Medicine of New Jersey; 1993.

#### Weiterführende Literatur zur Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

- *Ther Umsch.* 2005;62(11):731–55.
  - Egger M. Lyme-Borreliose-Übersicht:731–6.
  - Steffen I, Hirsch HH. Diagnostik der Lyme-Borreliose: 737–44.
  - Rossi M. Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose: 745–9.
  - Bassetti S. Therapie und Prävention der Lyme-Borreliose: 751–5.
- oder
- Evison J, Aebi C, Francioli P, Péter O, Bassetti S, Gervaix A, Zimmerli S, Weber R. Abklärungen und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern (Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie). *Schweiz Ärztezeitung.* 2005;86(41):2332–8 (Teil 1: Epidemiologie und Diagnostik) / (42):2375–84 (Teil 2: Klinik und Therapie) / (43):2422–8 (Teil 3: Prävention, Schwangerschaft, Immundefizienz, Post-Lyme-Syndrom).

#### Korrespondenz:

Dr. med. Thomas Bregenzer  
Chefarzt Infektiologie  
Kantonsspital  
Tellstrasse  
CH-5001 Aarau  
[thomas.bregenzer@ksa.ch](mailto:thomas.bregenzer@ksa.ch)