

Morbus Behçet im Gehirn

Oliver Findling^a, Adrian Gödlin^b, Marcel Arnold^a

^a Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Bern

^b Facharzt FMH für Innere Medizin, Bern

Summary

Behçet's disease with cerebral involvement

The case is described of a 20-year-old male patient with recurrent genital and oral aphthosis, acneiform skin lesions and headache. Neurological examination showed slight gait ataxia. Cerebral MRI showed a T2 hyperintense lesion running from thalamus and nucleus lentiformis to the left caudal temporal lobe. Lumbar puncture revealed slight pleocytosis. The clinical, laboratory and radiological findings produced the diagnosis of Behçet's disease with central nervous system involvement. Pulse therapy with glucocorticosteroids was started, an infliximab infusion was given every 4 weeks for three months and permanent therapy with azathioprine was initiated. Follow-up after four and eight weeks and four and twelve months showed no genital or oral ulcers, skin lesions or headache. Follow-up MRI showed regression of the T2 hyperintense lesion.

Fallbeschreibung

Wir präsentieren einen 20jährigen aus Uganda stammenden Patienten mit unauffälliger Familienanamnese und ohne relevante Vorerkrankungen. Er klagte erstmals im September 2005 über schmerzlose skrotale Aphthen, welche für etwa eine Woche bestanden und spontan abheilten. Im Januar 2006 traten die Symptome erneut auf, weshalb er sich zunächst bei seinem Hausarzt vorstellte. In der Anamnese war ausserdem zu erfahren, dass er bereits seit dem 16. Lebens-

jahr an rezidivierenden oralen Aphthen litt, welche ungefähr drei- bis viermal jährlich auftraten, für wenige Tage bis drei Wochen anhielten und dann spontan abheilten. Ausserdem bestanden seit mehreren Monaten akneiforme Hautveränderungen vorwiegend im Gesicht. Der Patient beschrieb auch zeitweise diffuse Kopfschmerzen, und es bestand eine diskrete Gangunsicherheit. In der hausärztlichen Praxis fiel erstmals eine leichte Malcompliance und Aggressivität bei dem bisher sehr kooperativen Patienten auf. Wegen des Verdachts auf eine Systemerkrankung, am ehesten einen Morbus Behçet, erfolgte die Zuweisung zur weiteren Abklärung auf die Dermatologie.

Hier wurden die akneiformen Hautveränderungen als Akne papulopustulosa beschrieben. Es fanden sich keine Hinweise auf eine infektiöse Ursache der oralen und genitalen Aphthen. So waren die Abstriche auf Herpes-simplex-Viren, Chlamydien, Gonokokken und Haemophilus ducreyi negativ. Auch die Serologien für Lues und HIV sowie der Quantiferontest waren negativ, und das Thoraxröntgen war normal. In der Liquor-PCR konnte kein JC-Virus nachgewiesen werden. Eine Hautbiopsie des Scrotums zeigte eine subakute, partiell neutrophile Dermatose mit Zeichen einer für den M. Behçet typischen oberflächlichen und tiefen leukozytoklastischen Vaskulitis, was die Verdachtsdiagnose erhärtete. Der Pathergietest, bei dem es bei positivem Befund nach etwa 24–48 h und nach intrakutaner Injektion von NaCl an der Unterarm-Innenseite zu einer sicht- und tastbaren Entzündung kommt, war negativ. Parallel zu den dermatologischen Abklärungen fand eine augenärztliche Abklärung statt, welche multiple Foramina retinae zeigte. Diese wurden von ophthalmologischer Seite als nicht sicher Behçet-assoziiert beurteilt, und es wurde eine Lasertherapie begonnen.

Der Patient wurde zur weiteren Abklärung hospitalisiert. Im damaligen Neurostatus fiel eine leichte Gangataxie auf, woraufhin ein neurologisches Konsilium veranlasst wurde. Das Schädel-MRI zeigte in der T2-Gewichtung eine linksseitige bandförmige Hyperintensität, welche sich zwischen Thalamus und Nucleus lentiformis und ventral der Sehstrahlung liegend bis nach kaudal in den Temporallappen erstreckte (Abb. 1). Die Liquorpunktion ergab einen normalen Eröffnungsdruck, eine leichte Pleozytose (11 Zellen, 80% mononukleär) sowie Normwerte für Glukose und Protein. Somit konnte eine Mitbeteiligung des ZNS im Rahmen des Grundmorbus

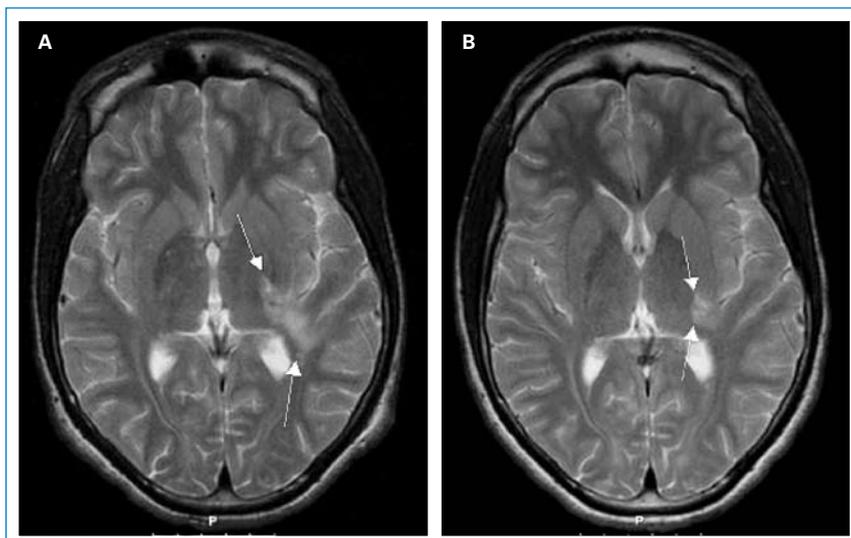


Abbildung 1

MRI (T2) bei Diagnosestellung (A) mit Nachweis einer bandförmigen Hyperintensität zwischen Thalamus und Nucleus lentiformis (Pfeile), welche sich nach kaudal bis in den Temporallappen erstreckt und vier Wochen nach Therapiebeginn (B) eine deutliche Regredienz zeigt.

angenommen werden, weshalb die Weiterbehandlung auf der Neurologie erfolgte. Die skrotalen Aphthen wurden topisch mit Sicorten plus® und Ialugen® behandelt, die akneiformen Läsionen im Gesicht mit Skinoren®. Die weiteren Abklärungen ergaben ein normales Interleukin-6. Das HLA-B51-Gen, welches vor allem mit dem Augenbefall assoziiert ist, war negativ. Weitere Organmanifestationen konnten nicht nachgewiesen werden. Es bestand keine Infektion mit HIV, Tuberkulose oder Hepatitis. Es bestanden keine klinischen und laborchemischen Zeichen einer Vaskulitis oder einer rheumatoiden Arthritis.

Wir entschieden uns für eine Stosstherapie mit Solumedrol® 1 g über fünf Tage. Zusätzlich begannen wir eine Therapie mit Remicade® (Infliximab) 5 mg/kg K.G. alle vier Wochen für insgesamt drei Zyklen. Parallel wurde eine Behandlung mit Imurek® (Azathioprin) begonnen. Nach vier Wochen kehrte der Patient zur zweiten Infliximab-Infusion in unsere Klinik zurück. Wir fanden einen normalen Neurostatus, und es wurde nicht mehr über Aphthen, Kopfschmerzen oder Akne berichtet. Die erneute Liquorpunktion ergab einen Normalbefund. Im Schädel-MRI zeigte sich eine Regredienz der T2-hyperintensiven Läsionen (Abb. 1B ). Nach vier Wochen erfolgte eine weitere Kontrolle, welche klinisch, im Liquor und im MRI einen stationären Befund zeigte. Die Therapie mit Azathioprin und Infliximab wurde gut toleriert. Vier Monate nach der letzten Infliximab-Infusion war der klinische und radiologische Verlauf stabil, und auch nach weiteren acht Monaten bestanden keine Zeichen einer erneuten Krankheitsaktivität, weshalb wir uns für eine Weiterführung der Therapie mit Azathioprin entschieden.

Kommentar

Der M. Behçet ist benannt nach Hulusi Behçet (1889–1948), einem türkischen Dermatologen, der erstmals 1937 in der deutschen «Dermatologischen Wochenschrift» die Kombination aus Augenentzündung und orogenitalen Aphthen als eigenständige Erkrankung beschrieb. In Griechen-

Tabelle 2. Nebensymptome des M. Behçet [2].

Arthritis oder Arthralgien	50%
Vaskulitis, rezidivierende Thrombophlebitiden und Thrombosen	25%
Epididymitis	5%
Positive Familienanamnese [12]	2–12%
Neurologische Symptome	5–10%
Gastrointestinale Beteiligung	1–30% (vor allem im Fernen Osten)

land nennt man das Krankheitsbild auch M. Adamantiades-Behçet nach dem griechischen Ophthalmologen Dr. B. Adamantiades, der 1930 ebenfalls Symptome der Erkrankung beschrieb.

Die Häufigkeit des M. Behçet unterliegt einer grossen geographischen Variabilität. Aufgrund des gehäufteten Auftretens (Inzidenz 1–8/10 000) in Japan, im mittleren Osten und im Mittelmeerraum (entlang der mittelalterlichen Seidenstrasse) spricht man auch von der Seidenstrassen-erkrankung [1]. In Westeuropa ist die Erkrankung wesentlich seltener (Inzidenz UK 1/100 000) [2]. In Ostafrika, woher unser Patient stammt, ist der M. Behçet sehr selten, und es existiert in der internationalen Literatur nur ein Fallbericht [3] eines Patienten aus Tansania.

Die Diagnose wird anhand klinischer Kriterien gestellt (Tab. 1 ) [4]. Unser Patient erfüllte diese mit dem Vorliegen von oralen und genitalen Aphthen sowie den typischen akneiformen Hautveränderungen, welche sich von einer juvenilen Akne unterscheiden. Die ZNS-Mitbeteiligung gilt als Nebensymptom und wird mit einer Häufigkeit von 5 bis 10% angegeben [5]. Weitere Nebensymptome, welche ebenfalls einer grossen geographischen Variabilität unterliegen, zeigt Tabelle 2 . Unterstützt wird die klinische Diagnose durch Laborparameter wie erhöhte Werte für die Blutsenkungsreaktion, CRP, α2-Globulin, Serumkomplement und Ferritin. Auch eine Leukozytose und eine Anämie sind denkbar, jedoch sind die meisten Laborparameter unspezifisch. Erhöhte Werte für Zytokinantagonisten, wie z.B. sTNFR, korrelieren mit der Krankheitsaktivität. Das Vorliegen von HLA B51 kann die Diagnose unterstützen, ist jedoch weder beweisend noch ausschliessend. Im Liquor findet man häufig einen erhöhten Eröffnungsdruck, eine Pleozytose, ein erhöhtes Protein, eine Schrankenstörung und positive oligoklonale Banden. Die Differentialdiagnosen wie auch die Symptome unterliegen grossen geographischen Unterschieden. Die relevantesten Differentialdiagnosen sind in Tabelle 3  dargestellt. Da bei unserem Patienten andere rheumatologische oder infektiöse Ursachen weitgehend ausgeschlossen wurden, kann die Diagnose als gesichert gelten.

Die Ursachen der Erkrankung sind bisher ungeklärt. Diskutiert werden neben genetischen

Tabelle 1. Kriterien für die Diagnose des M. Behçet nach Kontogiannis et al. [4].

Hauptkriterien	
Rezidivierende orale Aphthen	mindestens 3mal in 12 Monaten, beobachtet durch Arzt oder Patient
plus 2 der 4 folgenden Kriterien	
Rezidivierende genitale Aphthen	beobachtet durch Arzt oder Patient
Augenbefall	anteriore oder posteriore Uveitis, retinale Vaskulitis
Hautläsionen	Erythema nodosum, Pseudofolliculitis, akneiforme Läsionen (beobachtet durch Arzt in der Postadoleszenz, ohne Steroidtherapie)
Positiver Pathergietest	abgelesen durch Arzt nach 24–48 h (grosse geographische Variabilität)

Tabelle 3. Differentialdiagnosen des M. Behçet.

Organmanifestation	Differentialdiagnose	Gegen M. Behçet sprechende Befunde
Genitale Ulzera	Infektion mit Herpes simplex	Virusnachweis aus Läsionen
Multiorganbeteiligung	Tuberkulose	hiläre Lymphadenopathie, pulmonale Kavernen, Tbc-Kultur und PCR
Multiorganbeteiligung (Uveitis, Arthritis, ZNS)	Sarkoidose	hiläre Lymphadenopathie, Röntgen-Thorax, Serum-ACE, Mikropathologie der Läsionen
Multiorganbeteiligung	Rheumatoide Arthritis	typische Klinik und Röntgenbefunde, Rheumafaktoren, ANA
Multiorganbeteiligung	Lupus erythematodes	Schmetterlingserythem, ANA, ds-DNS-AK, sm-AG-AK, Antiphospholipid-AK, Hautbiopsie
Urethritis, Arthritis, Auge	Reiter-Syndrom	häufig Konjunktivitis statt Uveitis, schmerzlose genitale Ulzerationen, Sacroiliitis, HLA B27
Haut	Stevens-Johnson-Syndrom	Mix aus Erythem, Bläschen und Pusteln, konjunktivale Injektion, akutes Auftreten
ZNS	Multiple Sklerose	Läsionen in grauer Substanz, Thalamus, Basalganglien, Optikusneuritis, konfluierende periventrikuläre Läsionen
Gastrointestinal, Haut, Gelenke, Augen	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	ANCA, Histologie, Assoziation zur HLA-Klasse II

(Assoziation zu HLA B51) und immunologischen Faktoren virale und bakterielle Auslöser sowie umwelt- und ernährungsbedingte Ursachen [6]. Auch die Pathogenese ist bislang nicht vollständig geklärt.

Der Neuro-Behçet wird wahrscheinlich primär durch Parenchymschäden in Folge einer Vasculitis der kleinen Gefässe hervorgerufen. Doch auch der sekundäre Befall grosser Gefässe (vaskulärer Behçet) kann das ZNS in Form von Schlaganfällen oder Sinusvenenthrombosen betreffen. Hauptläsionsorte des Neuro-Behçet sind vor allem der Hirnstamm, das Myelon, die Hemisphären und die Meningen. Der Verlauf ist meist schubweise und geht mit fortgeschrittener Krankheitsdauer in eine chronisch progrediente Form über. Das periphere Nervensystem ist nur selten betroffen. Häufigstes Symptom des Neuro-Behçet sind migräniforme Kopfschmerzen (bis 82%) [7]. Andere Symptome sind Hirnstammzeichen, Dysarthrie, Ataxie, aber auch Hemiparesen, Epilepsien, Querschnittssyndrome, Stroke-like-Episoden, Optikusneuritiden und Meningoenzephalitiden. Psychische Auffälligkeiten, wie in leichter Form bei unserem Patienten durch den Hausarzt bemerkt, sind selten beschrieben [5].

Die Therapie des M. Behçet hat das Ziel der Schubreduktion und der Verhinderung von Spätfolgen. Eine Heilung ist nicht möglich. Für die kutane Manifestationsform werden Colchizin, Dapson und tiefdosiert Azathioprin empfohlen. In neueren Arbeiten wird ausserdem über Erfolge mit Interferon [8] und TNF- α -Blockern [9] berichtet. Für die Therapie des ZNS-Befalls fehlen Studien mit grossen Patientenkollektiven, und die Therapie beruht auf einzelnen Fallberichten. Etabliert im Schub sind hochdosierte Steroide als Therapie der Wahl, bei schweren Schüben auch

kombiniert mit Cyclophosphamid. Bei Remission wird häufig eine Kombinationstherapie aus niedrig dosierten Steroiden (Prednison 5–10 mg/d) kombiniert mit Zytostatika wie z.B. Cyclosporin, Methotrexat oder Azathioprin empfohlen. Von einer Therapie mit Cyclosporin sahen wir ab, da hierunter in Fallberichten von neurologischen Verschlechterungen der Grunderkrankung berichtet wurde. Aufgrund positiver Fallberichte entschieden wir uns für eine Kombinationstherapie mit Azathioprin und dem TNF- α -Blocker Infliximab [10]. Die Annahme der Wirksamkeit von TNF- α -Blockern basiert auf der Erkenntnis, dass erhöhte Konzentrationen von TNF- α im Serum der Behçet-Patienten gemessen werden und während der Akutphase der Erkrankung die Zahl der TNF- α -produzierenden Zellen erhöht ist. Die Therapie mit Infliximab wird zunehmend als sehr effektiv beschrieben und wird mittlerweile für den beidseitigen Befall des hinteren Augenabschnitts als First-line-Therapie angesehen [11]. Für den Neuro-Behçet gilt seit kurzem die Empfehlung, dass Infliximab bei Patienten, welche unter einer Erhaltungstherapie mit Steroiden und Azathioprin weiter Krankheitsschübe haben, eingesetzt werden kann [11]. Ähnliche Empfehlungen gelten für mukokutane Manifestationen und den Befall von Gelenken und Darm [11].

Die Prognose der meist schubförmigen Erkrankung ist abhängig vom Organbefall. Invaliderität resultiert vor allem aus dem Befall der Augen, Gelenke und des ZNS. Blindheit resultiert bei ungefähr 25% der Patienten, neurologische Defizite wie z.B. Paresen bei rund 10% [6]. Die Mortalität ist mit 3–4% gering und häufig Folge vom Befall des Herz-, Gefäss- oder Verdauungssystems [6]. Das männliche Geschlecht ist mit einer schlechteren Prognose behaftet.

Schlussfolgerung

Der M. Behçet ist eine schwer zu behandelnde Multisystemerkrankung, deren Ursachen noch nicht hinreichend geklärt werden konnten. Im Zuge wachsender Migration sollte das Krankheitsbild auf Grund seiner multiplen Organbeteiligung vor allem bei unklaren neurologi-

schen Symptomen auch hierzulande vermehrt in die differentialdiagnostischen Überlegungen eingeschlossen werden. Besonders wichtig ist eine gründliche Systemanamnese, welche Fragen nach Haut- und Schleimhautveränderungen, Allgemeinsymptomen wie Fieber und Veränderungen an Augen und Gelenken einschliesst.

Literatur

- 1 Gul A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:81–3.
- 2 James, DG. Medical eponyms updated: 1. Behcet's disease. *Br J Clin Pract*. 1990;44:364–8.
- 3 Makene WJ. Behcet's syndrome with central nervous system involvement in a Tanzanian African. *East Afr Med J*. 1969;46:199–203.
- 4 Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J*. 2000;76:629–37.
- 5 Siva A, Altintas A., Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:347–57.
- 6 Yates PA, Michelson JB. Behcet disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46:209–33.
- 7 Kidd D. The prevalence of headache in Behcet's syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:377–9.
- 8 Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002;138:467–71.
- 9 Melikoglu M, Fresko I, Mat C., Ozyazgan Y, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005;32:98–105.
- 10 Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C. Efficacy of TNF (alpha) blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behcet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1733–5.
- 11 Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:736–41.
- 12 Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr*. 1999;135:89–93.

Korrespondenz:

PD Dr. Marcel Arnold
Neurologische Universitätsklinik
Inselspital
CH-3010 Bern
marcel.arnold@insel.ch