

Isolierte Neurosarkoidose – diagnostische Herausforderung

Marcel Tschopp, Sylvan J. Albert, Jürg Kesselring

Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation, Rehabilitationszentrum, Valens

Summary

We present a case of a patient with gradually developing gait disturbance and weakness of the lower limbs, spasticity and upper motor neuron signs. Further ancillary examination showed elevated cell count in the spinal fluid and extensive contrast-enhancement of the spinal and cerebral meninges. Diagnosis of neurosarcoidosis was possible on biopsy of the meninges with the finding of granulomata with giant cells and epithelioid cells. The patient was treated with corticosteroids and methotrexate and intensive neurorehabilitation and showed significant improvement of her gait disturbance, however with residual spasticity and weakness. Follow-up showed resolution of the MRI-findings.

Fallbeschreibung

Bei einer 51-jährigen Patientin fiel eine Schwäche der Beine in der Kontrolle nach beidseitiger Knieprothesenimplantation (aufgrund einer Gonarthrose) auf. Klinisch entwickelte sich eine spastische Tonuserhöhung der Beine mit proximal betonten Paresen, gesteigerten Muskeleigenreflexen der Beine mit positivem Babinski-Zeichen sowie eine spastische Gangstörung. Im Verlauf kamen Doppelbilder hinzu.

Aufgrund initialer kernspintomographischer Bilder des Schädels wurde im Vorfeld zunächst die Arbeitshypothese einer basalen Meningitis noch unklarer Zuordnung formuliert und Untersuchungen zur Abklärung möglicher erregerbedingter oder autoimmuner Ursachen, einschliesslich einer Sarkoidose, wurden in die Wege geleitet. Bei der Patientin war bisher weder persönlich noch in der Familie eine Tuberkulose bekannt gewesen. Der Quantiferon-Test fiel negativ aus. In der Lumbalpunktion zeigte sich eine Zellzahl von 50/µl, mit vor allem monozytärem Zellbild bei erhöhtem Gesamteiweiss. In der Liquoranalyse konnten keine säurefesten Stäbchen nachgewiesen werden. Die Tbc-Liquor-PCR sowie verschiedene andere erregerbedingte Abklärungen waren unauffällig. Im Serum waren das Angiotensin-Converting-Enzyme und das Kalzium in der Norm.

Computertomographisch zeigten sich vergrösserte mediastinale und hiläre Lymphknoten in mässiger Anzahl. Zytologisch ergaben sich in der broncho-alveolären Lavage, im Bronchialsekret und in der Feinnadelpunktion eines mediastinalen Lymphknotens keine Anhaltspunkte für eine epitheloidzellige Granulomatose. Als Nebenbefund bestand bronchoskopisch das Bild einer chronischen Bronchitis. Eine thorakoskopische Ent-

nahme mehrerer Lymphknoten ergab histologisch keinen Hinweis auf eine granulomatöse Entzündung bei vereinzelt narbigem Lymphknotengewebe. Therapeutisch war anfangs zunächst eine tuberkulostatische Behandlung in Kombination mit Glukokortikoiden begonnen worden.

Bei ausbleibender klinischer Besserung und insbesondere progredienten Befunden in der zerebralen und spinalen Bildgebung (Abb. 1–3) wurde eine Biopsie der Meningen und des Hirngewebes durchgeführt. Histologisch konnte die aufgrund der bildgebenden Befunde formulierte Verdachtsdiagnose einer Neurosarkoidose mit epitheloidzelligen Granulomen mit unregelmässig gelagerten Epitheloidzellen und Zellen vom Langhans-Riesenzelltyp im Sinne einer Neurosarkoi-



Abbildung 1

MRI spinal: sagittale T1-Wichtung nach Gadolinium-Gabe; multisegmentales meningeale Kontrastmittelaufnahme (Pfeile).

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

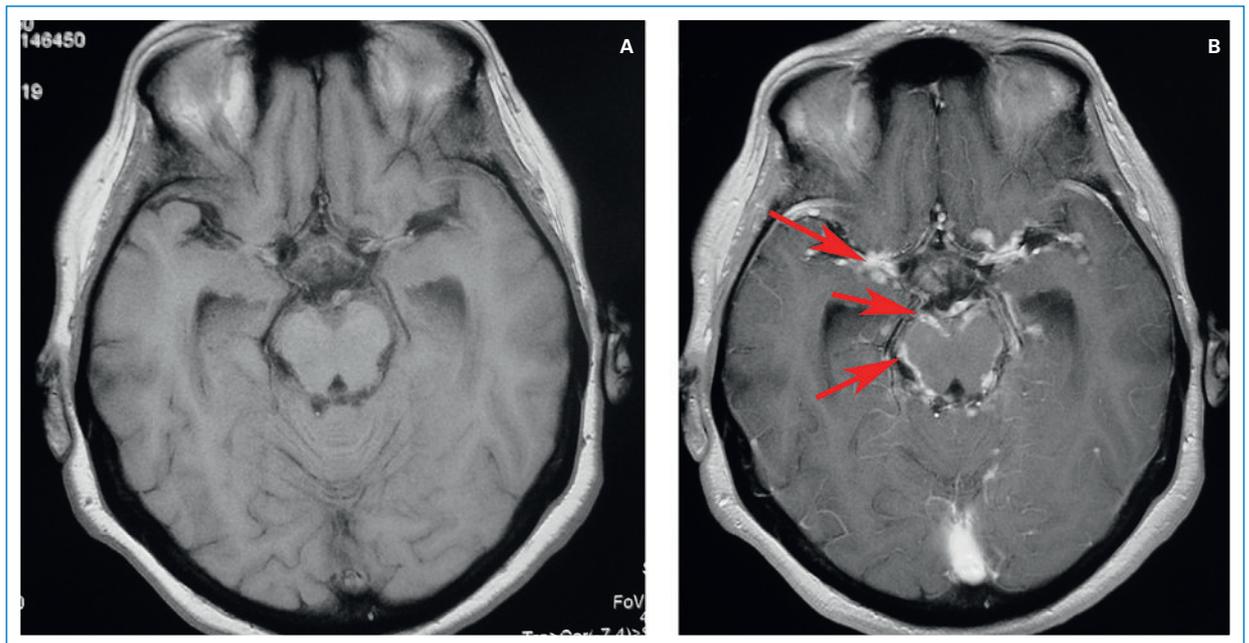


Abbildung 2

A Schädel-MRI: transversale T1-Wichtung nativ. Mit freundlicher Genehmigung von Radiologie Südostschweiz, ärztliche Leitung Dr. Beat Walser.
B Schädel-MRI: transversale T1-Wichtung nach Gadolinium-Gabe; multifokale basale Kontrastmittelaufnahme (Pfeile).
 Mit freundlicher Genehmigung von Radiologie Südostschweiz, ärztliche Leitung Dr. Beat Walser.

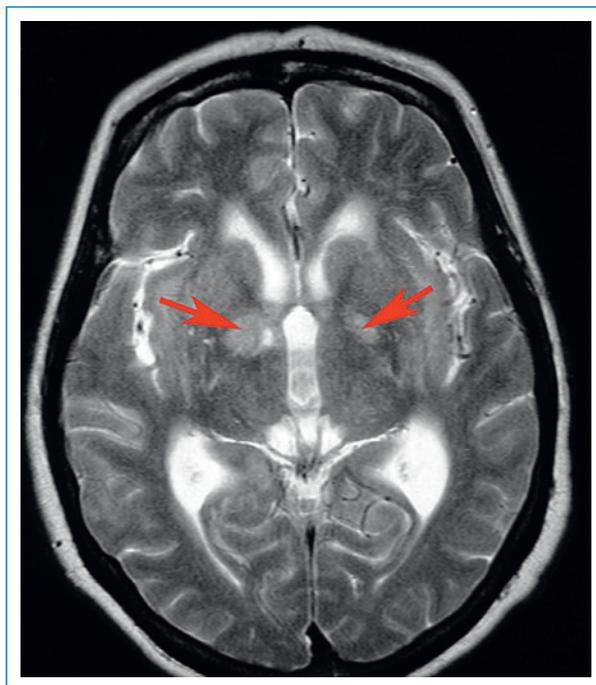


Abbildung 3

Schädel-MRI: transversale T2-Wichtung; hyperintense Parenchym-läsionen (Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung von Radiologie Südostschweiz, ärztliche Leitung Dr. Beat Walser.

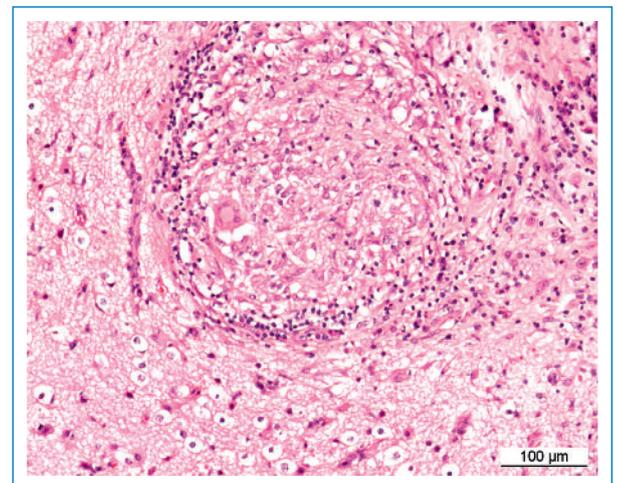


Abbildung 4

Hirnbiopsie der Patientin: Sogenanntes ungeordnetes Granulom vom Sarkoidosetyp mit umgebendem Grosshirngewebe (rechts temporal). HE-Färbung, mit freundlicher Unterstützung und Genehmigung von Dr. Christian Öhlschlegel, Institut für Pathologie, Kantonsspital, St. Gallen.

dose bestätigt werden (Abb. 4 ). Aufgrund der Befunde der Giemsa-Färbung und der negativen Ziehl-Neelson-Färbung ergab sich kein Hinweis auf eine Tuberkulose. Unter gewichtsadaptierter Behandlung mit Glukokortikoiden und immunsuppressiver Therapie mit Methotrexat und intensiven neurorehabilitativen

Massnahmen kam es im weiteren Verlauf zu einer Verbesserung der Gehfähigkeit, wobei die Patientin in Nachkontrollen mit Gehhilfen eine mittlere Strecke zurücklegen und die Aktivitäten des täglichen Lebens bewältigen konnte.

Bildgebende Nachkontrollen zerebral und spinal zeigten auch ein Jahr nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie keine Anhaltspunkte für ein Rezidiv der Neurosarkoidose. Eine residuelle Paraparese bestand aber weiterhin.

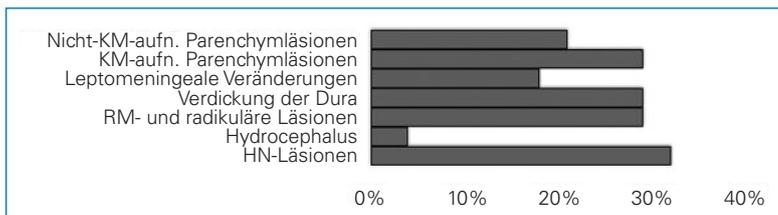


Abbildung 5

Häufige MRI-Manifestationen der Neurosarkoidose (nach [1]).
KM = Kontrastmittel; RM = Rückenmark; HN = Hirnnerven.

Diskussion

Im Rahmen der Abklärung einer unklaren Paraspastik und Doppelbildern zeigte sich im MRI eine ausgeprägte Kontrastmittelanreicherung der basalen und spinalen Meningen. Suggestiv für das Vorliegen einer Neurosarkoidose sind besonders meningeale Veränderungen wie Duraverdickungen und die ausgedehnte basale und spinale Kontrastmittelaufnahme im MRI (Abb. 1 und 2A) [1]. Weitere differentialdiagnostische Erkrankungen müssen erwogen werden [2]. Im vorliegenden Fall gelang die definitive Diagnosestellung erst im Rahmen einer histologischen Absicherung durch eine Biopsie der Meningen, da die intensiven Abklärungen der im Thorax-CT dargestellten vergrößerten hilären und mediastinalen Lymphknoten keine Ergebnisse erbrachten. Die Sarkoidose ist eine entzündliche Multisystemerkrankung unklarer Ätiologie. Aufgrund der Schädigungen durch autoimmune inflammatorische Kaskaden erfolgt die Therapie in Form einer immunmodulatorischen bzw. -suppressiven Behandlung. Auch wenn in ca. 90% eine pulmonale Affektion vorliegt, ist das zentrale Nervensystem in 5–15% der Fälle betroffen, was als schwerwiegende Komplikation bzw. Manifestation einer Sarkoidose gilt [1, 2]. In Autopsien wurde zusätzlich eine deutlich höhere Rate an ZNS-Beteiligungen gefunden. Die häufigsten MRI-Manifestationen sind in Abbildung 5  aufgeführt.

In einer kürzlich publizierten Fallserie von 30 Patienten mit Neurosarkoidose traten als die häufigsten klinischen neurologischen Manifestationen Kopfschmerzen (27%), Sehstörungen (27%), Erbrechen (23%), Ataxie (20%) und Hyposensibilität in den Beinen und am Rumpf (16%) auf. Weniger häufig fanden sich periphere Fazialispareesen, spastische Paresen, Übelkeit, Müdigkeit, Doppelbilder, Krämpfe, Augenschmerzen, Atrophie des Augennervs, Papillenödeme, urologische Störungen, Somnolenz, Hemiparese, Cauda-equina-Syndrom, Hemi-anopsien, Depressionen und Verwirrungen auf. Insgesamt fand sich bei 37% eine Sehnervenbeteiligung [3]. Kriterien, welche ohne Histologie zur sicheren Diagnose einer isolierten Neurosarkoidose führen, sind noch nicht etabliert. Folgende diagnostische Kriterien der Neurosarkoidose mit jeweils abgestufter Validität wurden vorgeschlagen [4]:

- Gesicherte Neurosarkoidose: klinische Präsentation einer Neurosarkoidose entsprechend mit positiver

ZNS-Histologie und Ausschluss anderer möglicher neurologischer Diagnosen.

- Wahrscheinliche Neurosarkoidose: klinische Präsentation einer Neurosarkoidose mit laborchemischem Support (erhöhte Liquor-Protein-Werte und/oder Pleozytose, das Vorkommen von oligoklonalen Banden und/oder typische MRT-Befunde) und Ausschluss von anderen neurologischen Diagnosen und/oder Evidenz einer systemischen Sarkoidose (positive Histologie, Verwendung eines dermalen Tests und/oder zwei indirekte Indikatoren).
- Mögliche Neurosarkoidose: klinische Präsentation einer Neurosarkoidose mit Ausschluss anderer möglicher neurologischer Diagnosen, wobei die erwähnten Kriterien nicht zutreffen.

Aktuell wird die Validität von nuklearmedizinischen diagnostischen Verfahren in der praktischen Anwendung überprüft. Auch kommt es in vielen klinischen Situationen zu einem Behandlungsbeginn mit engmaschiger Überwachung ohne definitive histologische Diagnosestellung.

Therapeutische Behandlungsstrategien der Neurosarkoidose sind bisher nicht streng kontrolliert evaluiert worden, wobei wie bei der pulmonalen Sarkoidose Glukokortikoide als anerkannte Basissubstanz verwendet werden. Die effektive Dosis beträgt bis zu 1 mg/kg/Tag. Weitere Substanzen wie Methotrexat werden eingesetzt, um einen glukokortikoidsparenden Effekt zu erreichen [5]. Andere Immunsuppressiva wie beispielsweise Cyclophosphamid, Mycophenolat, Infliximab sowie Rituximab wurden im Sinne von Reservebehandlungen in der Therapie ebenfalls als effektiv beschrieben, wobei einige der Empfehlungen allerdings nur auf Fallbeschreibungen beruhen. Auch in einer systematischen Übersicht zur evidenzbasierten Therapie der pulmonalen Sarkoidose wird das limitierte Vorhandensein von kontrollierten Studien beklagt [6].

Korrespondenz:

Dr. med. Sylvan J. Albert, MSc
Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation
Rehabilitationszentrum
CH-7317 Valens
s.albert@klinik-valens.ch

Literatur

- Christoforidis GA, Spickler EM, Recio MV, Mehta BM. MR of CNS sarcoidosis: correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:655–69.
- Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol.* 2004;3:397–407.
- Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:297–304.
- Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, et al. Central nervous system sarcoidosis: diagnosis and management. *QJM.* 1999;92:103–17.
- Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17:60–6.
- Paramothayan S, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003536.