

Intestinale Tuberkulose: ein Mimikry des Morbus Crohn

Cyrrill Hess^a, Patrick Aepli^a, Sonja Bertschy^b, Sandra Hürlimann^c, Dominique Criblez^a

Luzerner Kantonsspital, Luzern

^a Abteilung Gastroenterologie / Hepatologie, Departement Medizin


^b Abteilung Infektiologie / Spitalhygiene


^c Institut für Pathologie

Fallbeschreibung



Eine 32-jährige Frau wurde nach einer über einjährigen Vorgeschichte mit abdominalen Schmerzen, unblutiger Diarrhoe und Gewichtsverlust von 5 kg von einem niedergelassenen Kollegen erstmals koloskopiert und biopsiert. Es fand sich eine mässiggradig ulzerierende Pankolitis. Die Histologie zeigte eine leichte Architekturstörung und mässiggradig aktive Entzündung sowie fokale Kryptenabszesse. Die Befunde waren für einen Morbus Crohn suggestiv. Epitheloidzellige Granulome wurden nicht beschrieben. In Annahme einer Crohn-Kolitis wurde eine systemische 5-ASA-Therapie (Mesalazin 3 g/d) begonnen. Unter dieser Medikation kam es zu einer leichten Besserung der Diarrhoe, jedoch persistierten die Bauchschmerzen, so dass die Patientin schliesslich ein Jahr nach der initialen Koloskopie hospitalisiert werden musste.

Bei Spitaleintritt berichtete die Patientin – eine gebürtige Osteuropäerin aus dem Grenzgebiet Lettland-Russland – hauptsächlich über nahrungsunabhängige Bauchschmerzen und Diarrhoe mit einer Stuhlfrequenz von sechs- bis achtmal täglich, dies unter fortgesetzter Therapie mit Mesalazin. Als Begleitsymptom gab die Zigarettenraucherin (kumulativer Konsum von 10 Packyears) einen seit Wochen anhaltenden, produktiven Husten an. In der klinischen Untersuchung präsentierte sich die 33-jährige Frau afebril, in leicht reduziertem Allgemeinzustand und mit einem BMI knapp unterhalb der Norm (18,5 kg/m²). Bis auf eine leichte, diffuse abdominale Druckdolenz und fragliche palpable Resistenz im rechten Unterbauch war der klinische Status unauffällig.

Laboranalytisch fanden sich neben deutlich erhöhten Entzündungsparametern (Lc 14,1 G/l, CRP 174 mg/l) eine Thrombozytose (465 G/l) und eine Eisenmangelanämie (Hb 88 g/l, MCV 59 fl, MCH 18 pg, Ferritin 12 µg/l). Die provisorische Eintrittsbeurteilung lautete, aufgrund der auswärtigen Vorbefunde, auf einen akuten Entzündungsschub der Crohn-Kolitis. Zur Standortbestimmung wurde zunächst die Ileo-Koloskopie mit Biopsieentnahme wiederholt. Es imponierte eine subtotale, rechtsbetonte, schwere ulzeröse Kolitis mit Aussparung des Rektums (Abb. 1 ) . Das terminale Ileum war von der Entzündung nicht betroffen. Aufgrund dieses Bildes wurde, in der Annahme eines schweren Crohn-Schubs, eine systemische Steroidtherapie mit Prednison 50 mg/d p.o. begonnen.

Zur Abklärung des produktiven Hustens wurde ein Thoraxröntgenbild veranlasst (Abb. 2 ) , das beidseitig grosse, apikale Lungenkavernen zeigte, so dass die Dia-

gnose revidiert und der Verdacht auf eine pulmonale und intestinale Tuberkulose gestellt wurde. Der mikroskopische Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum bestätigte schliesslich die definitive Diagnose einer pulmonalen Tuberkulose (Resistenzen konnten keine nachgewiesen werden). Die Anamnese erbrachte nebst der Herkunft aus einem Endemiegebiet einen zusätzlichen epidemiologischen Zusammenhang. Der Sohn der Patientin litt als Kleinkind an einer Lungentuberkulose. Die Patientin selbst war noch nie antituberkulös behandelt worden.

In den Biopsien aus dem Kolon konnte eine deutlich ulzerierende, granulomatöse Kolitis (Abb. 3 ) mit Nachweis eines säurefesten Stäbchens (Abb. 4 ) im Sinn einer kolischen Tuberkulose diagnostiziert werden. Die nachträgliche Durchsicht der initialen Biopsien aus der ersten Koloskopie, mit Anfertigung zusätzlicher Schnittstufen, ergab schon damals nachweisbare, submuköse epitheloid-riesenzellige Granulome, die differentialdiagnostisch an eine Mykobakteriose hätten denken lassen sollen. Säurefeste Stäbchen konnten keine nachgewiesen werden.

Therapeutisch wurde daraufhin eine antituberkulöse Standardtherapie eingeleitet, unter der sowohl Diarrhoe als auch Bauchschmerzen innert wenigen Tagen abklangen.

Diskussion

Sowohl die intestinale Tuberkulose (Tbc) als auch der Morbus Crohn (MC) sind gekennzeichnet durch eine chronische granulomatöse Entzündung. Die klinischen Merkmale sowie die endoskopischen Befunde sind kaum unterscheidbar. Ätiologie und Therapie sind jedoch grundlegend verschieden, so dass eine korrekte differentialdiagnostische Zuordnung für den Outcome essentiell ist. In der Literatur sind, analog zum vorliegenden Fall, zahlreiche Fälle von intestinaler Tbc beschrieben, die initial als MC fehlinterpretiert wurden [1].

Verursacht wird die intestinale Tbc in der Mehrzahl durch *Mycobacterium tuberculosis*, seltener durch *Mycobacterium bovis*. Der Befall des Intestinums vollzieht sich entweder über eine Ingestion von infiziertem Sputum oder via hämatogener Streuung, dies auf der Grundlage einer pulmonalen oder miliaren Tbc. Analog zum MC kann auch die intestinale Tbc an beliebiger Stelle im Gastrointestinaltrakt lokalisiert sein. In grösseren Fallserien findet sich in 8,5% ein Befall des Ösophagus und/oder des Magens, in 33,8% des Dünndarms, in 22,3% des Dickdarms, in 30,7% des Peritoneums und

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

in 14,6% der Leber [2]. In weit über 50% der Fälle ist die Ileo-Zökalkregion betroffen [1].

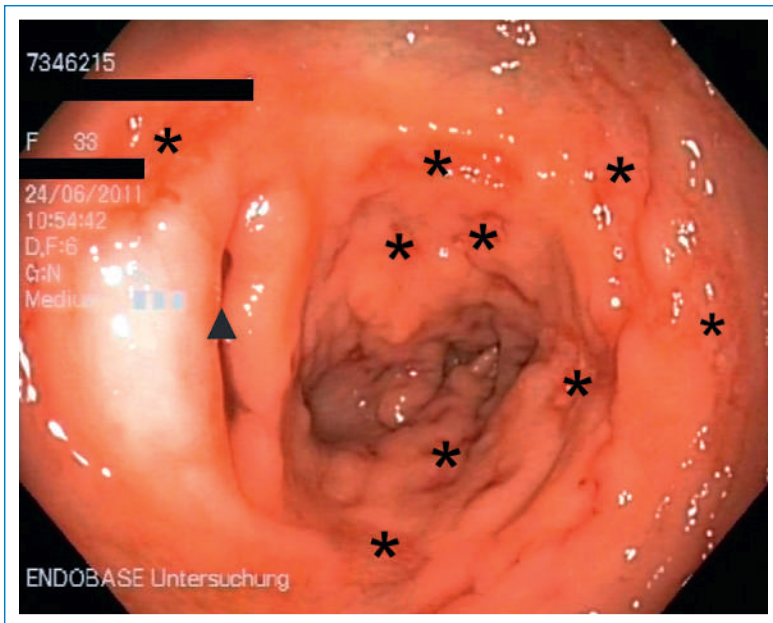


Abbildung 1

Endoskopisches Bild mit Blick auf den Zökumboden. Links ist schlitzförmig die Ileo-Zökalklappe erkennbar (Dreieck). Die Schleimhaut ist ödematös und wird von landkartenförmigen, teilweise fissuralen, eingesenkten Ulcera mit fibrinopurulentem Ulcusgrund durchzogen (Stern).

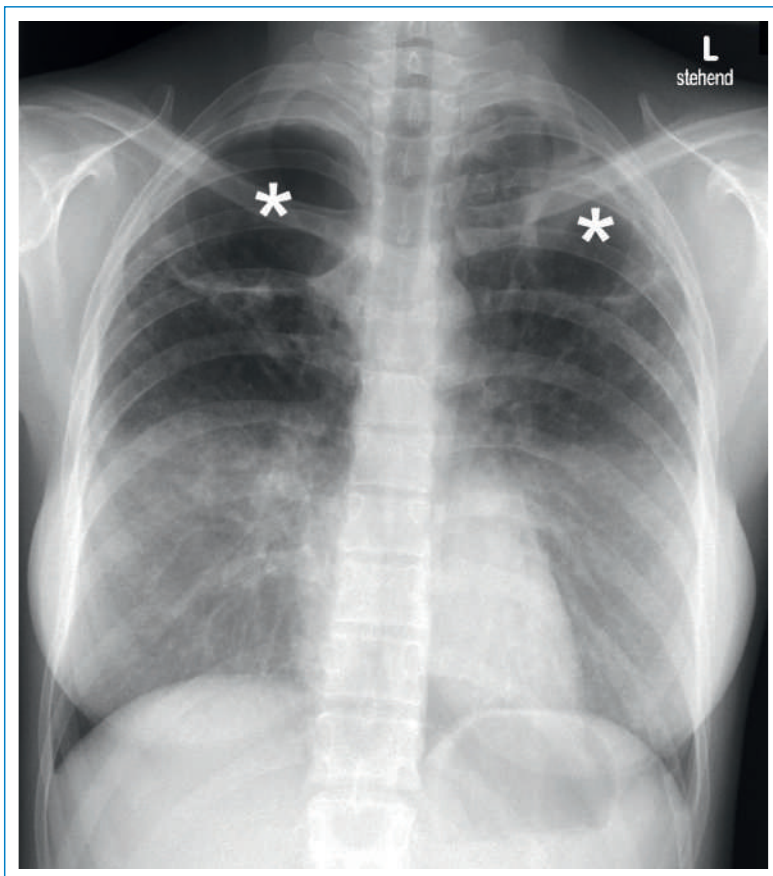


Abbildung 2

Konventionelles Röntgenbild des Thorax mit apikalen, beidseitigen Kavernen (Stern). Nur in 15–20% der Patienten mit intestinaler Tuberkulose findet sich eine konkomitierende Lungentuberkulose.

Die Klinik der intestinalen Tbc ist unspezifisch und von jener des MC nicht zu unterscheiden. Schmerzen (85%), Gewichtsverlust (66%), Fieber (35–50%) und Diarrhoe (22%) werden am häufigsten genannt [3]. In der klinischen Untersuchung ist wie im vorliegenden Fall eine Druckschmerzhaftigkeit mit palpabler Resistenz, insbesondere im rechten Unterbauch, der am häufigsten erhebbarer Befund (25–50%) [3]. Andere klinische, endoskopische und histologische Unterscheidungsmerkmale können die eine oder andere Diagnose favorisieren, gestatten aber keine zuverlässige, differentialdiagnostische Zuordnung (Tab. 1) [1, 4].

Blutbild und Entzündungsmarker sind in der Differenzierung zwischen Tbc und MC ebenfalls nicht hilfreich. Auch serologische Marker (ANCA, Ig-Subklassen, ASCA) haben aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität keinen diagnostischen Stellenwert.

Die einzige etablierte Differenzierungsmethode ist der Nachweis von *M. tuberculosis* im intestinalen Gewebe. Vorzugsweise werden dafür endoskopisch Biopsien aus Ulcusrand und -grund oder aber chirurgisch Material gewonnen. Der Nachweis von Mykobakterien kann mikroskopisch mittels Ziehl-Neelsen-Färbung oder mittels Kultur erbracht werden. Beide Methoden haben eine geringe Sensitivität. Eine Tbc-Kultur ermöglicht als einziges Nachweisverfahren gleichzeitig auch eine Resistenzprüfung, so dass sie in jedem Fall angestrebt werden sollte. Neuerdings stehen PCR-Assays aus Gewebeproben mit guter Sensitivität (74%) und hoher Spezifität (96%) zur Verfügung [5]. Der Nachweis von *M. tuberculosis*-Genomfragmenten in Stuhlproben mittels PCR ist zwar möglich, doch ist der Test für den klinischen Alltag noch nicht ausreichend validiert.

Der dermale Tuberkulintest und die Interferon- γ -release-Assays wurden primär als Diagnostika für die latente Lungen-Tbc entwickelt und validiert. In einer prospektiven Studie, in welcher der Stellenwert des QuantiFERON-TB®-Gold-Test zur Diskriminierung der intestinalen Tbc vom MC untersucht wurde, zeigte sich für die Diagnose der intestinalen Tbc eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 90% [6]. Diese Werte stimmen weitgehend überein mit jenen, wie sie von der latenten Lungen-Tbc her bekannt sind. Der diagnostische Wert beider Tests hängt unmittelbar von der Vortestwahrscheinlichkeit ab. In einem Kollektiv mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Tbc spricht ein positiver Wert eher für das Vorliegen einer Infektion mit *M. tuberculosis*. Es gilt zu berücksichtigen, dass die Effektivität beider Testverfahren bei HIV- und/oder immunsupprimierten Patienten vermindert ist. Im Dilemma der Differenzierung zwischen intestinaler Tbc und MC können beide Testverfahren nur als Puzzlesteine betrachtet werden; sie ersetzen keinesfalls den Direktnachweis des Erregers im Gewebe. Auch für die intestinale Tbc gilt der Grundsatz, dass der Tuberkulintest und die neuen Interferon- γ -release-Assays wohl auf eine Infektion mit *M. tuberculosis* hinweisen, für die Diagnose der aktiven Tbc jedoch nicht geeignet sind.

Nur in 15–20% aller Fälle mit intestinaler Tbc ist, analog zur beschriebenen Patientin, eine konkomitierende Lungen-Tbc radiologisch fassbar [3]. Die Absenz eines nachweislichen pulmonalen Befalls schliesst somit eine intes-

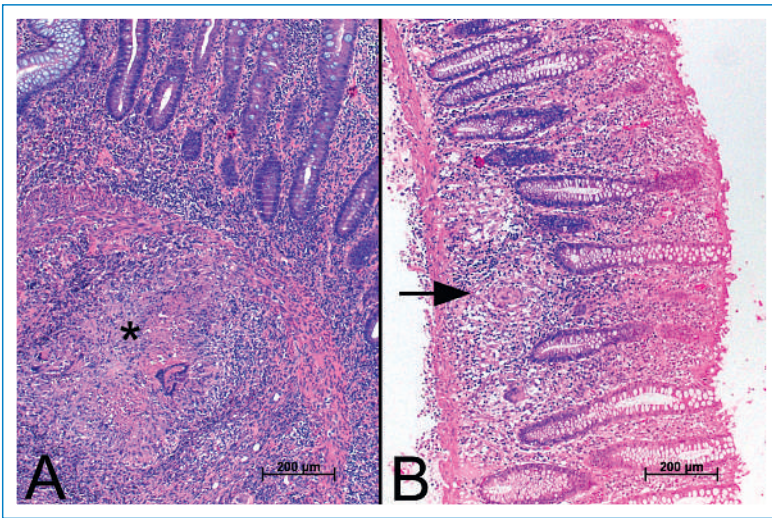


Abbildung 3
Histologische Unterscheidungsmerkmale.
A Intestinale Tuberkulose mit konfluierendem, grossem submucösem, epitheloid-riesenzelligem Granulom mit Nekrose (Durchmesser 700 µm, Stern).
B Morbus Crohn mit kleinen epitheloidzelligen Granulomen und einzelnen Riesenzellen (Durchmesser 180 µm, Pfeil) (repräsentatives Bild eines anderen Patienten).

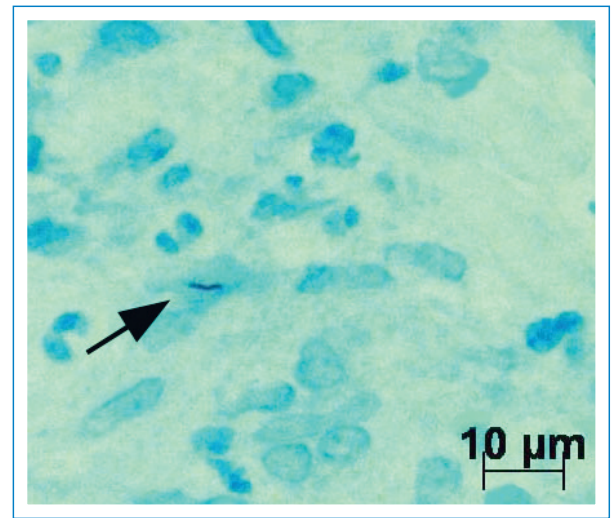


Abbildung 4
Einziges säurefestes Stäbchen, das in der endoskopisch entnommenen Kolonschleimhautbiopsie der vorgestellten Patientin mittels Ziehl-Neelsen-Färbung gefunden wurde (Pfeil). Der histologische Direktnachweis gelingt nur in 25–40% der Fälle.

tinale Tbc keineswegs aus, was die Differentialdiagnose nicht einfacher macht. In den radiologischen Schnittbildverfahren des Abdomens können MC und intestinale Tbc grosse Ähnlichkeiten aufweisen. Einzelne Befunde, wie beispielsweise eine asymmetrische Verdickung der Darmwand <6 mm oder grosse, zentral nekrotische

Lymphknoten, sind suggestiv für eine intestinale Tbc. Konzentrische Wandverdickungen über 6 mm oder eine entzündliche Fettgewebsinhibition weisen eher auf einen MC hin (Tab. 1) [1].

Therapie

Die resistenzgerechte Therapie der intestinalen Tbc mit Standard-Tuberkulostatika führt meist problemlos zur Heilung. Die Wahl der Medikamente und die Dauer der Therapie erfolgt in Anlehnung an die Lungen-Tbc: initial Vierfach-Therapie mit Isoniazid, Ethambutol, Rifampicin und Pyrazinamid für zwei Monate, dann Zweifach-Therapie mit Isoniazid und Rifampicin für vier Monate. Der Einsatz einer immunsuppressiven Therapie (z.B. Steroide) darf nicht zur Differenzierung eines MC von einer intestinalen Tbc herangezogen werden und kann gar zu einer lebensbedrohlichen, miliaren Tbc führen. In unserem Fall kam es unter oral eingenommenen 5-ASA-Präparaten zu einer klinischen Verbesserung, vermutlich aufgrund der topischen Suppression der Entzündung. In Breitengraden mit sehr niedriger Prävalenz der Tuberkulose – wie in der Schweiz – sollte keine antituberkulöse Therapie auf der Grundlage von suggestiven endoskopischen, radiologischen und histologischen Befunden begonnen werden. Auch dann nicht, wenn beispielsweise aufgrund der Endemie eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer intestinalen Tbc besteht. Der Erregernachweis in der Kultur mit entsprechenden Empfindlichkeitstests in einer klinischen Probe ist, gerade angesichts der zunehmenden Resistenzproblematik, von grosser Bedeutung. Einige Autoren sind auch der Ansicht, dass in unklaren Fällen eine chirurgische Exploration erfolgen sollte, da in der gegebenen Ausgangslage differentialdiagnostisch stets weitere Entitäten wie ein malignes Lymphom oder eine andersartige Neoplasie in Betracht zu ziehen sind.

Tabelle 1
Klinische, endoskopische und histologische Unterscheidungsmerkmale von M. Crohn und intestinaler Tuberkulose (adaptiert nach [1, 4]).

	Intestinale Tuberkulose	M. Crohn
Klinische Präsentation		
Gewichtsverlust	+++	++++
Diarrhoe	++	+++
Rektaler Blutabgang	+	+++
Fieber	+++	+
Perianale Erkrankung	–	++
Dauer der Symptome	7,2 ± 3,4 Monate	58,1 ± 9,8 Monate
Endoskopische Merkmale		
Longitudinale Ulcera	+	+++
Aphtöse Ulcera	+	++
«Kopfsteinpflaster»-Muster	+	+++
Narben und Pseudopolypen	+	++
Mitbeteiligung des Sigmas	+	+++
Histologische Merkmale		
Konfluierende Granulome	++	–
Verkäsende Nekrosen	++	–
Grosse Granulome	+++	+
Ulkusgrund mit Ansammlung epitheloider Histozyten	+++	+
Diskontinuierliche Verteilung submukosaler Entzündung	+++	+

– = 0%, + = 1–25%, ++ = 26–50%, +++ = 51–75%, ++++ = 76–100%

Fazit

Der hier präsentierte Fall demonstriert, dass die Diagnose eines MC nicht vorschnell gestellt werden darf, sondern stets sorgfältige, differentialdiagnostische Erwägungen erfordert. Speziell bei «therapierefraktärem» MC oder bei Patienten aus einem Endemiegebiet ist eine intestinale Tbc in Betracht zu ziehen. Subtilen klinischen Hinweisen, in diesem Fall einem über Wochen anhaltenden produktiven Husten, ist die nötige Aufmerksamkeit zu schenken.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung der intestinalen Tbc gegenüber dem MC ist wegen der phänomenologischen Ähnlichkeit der beiden Krankheiten schwierig. Nur in einer Minderzahl der Patienten ist radiologisch gleichzeitig ein Lungenbefall nachweisbar. Der Goldstandard für die Diagnose der intestinalen Tbc ist der Nachweis von *M. tuberculosis* im Gewebe. Wegen der weltweit zunehmenden Resistenzentwicklung sollte immer auch eine Tbc-Kultur angestrebt werden, die eine resistenzgerechte Therapie erlaubt.

Korrespondenz:

Dr. med. Patrick Aepli
Kantonsspital Luzern
CH-6000 Luzern 16
[patrick.aepli\[at\]luks.ch](mailto:patrick.aepli[at]luks.ch)

Literatur

- 1 Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):1003–12.
- 2 Al Karawi MA, et al. Protean manifestation of gastrointestinal tuberculosis: report on 130 patients. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20(3):225–32.
- 3 Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(7):989–99.
- 4 Makharia GK, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):642–51.
- 5 Chawla K, Gupta S, Mukhopadhyay C, Rao PS, Bhat SS. PCR for *M. tuberculosis* in tissue samples. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3(2):83–7.
- 6 Kim BJ, et al. Prospective evaluation of the clinical utility of interferon- γ assay in the differential diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1308–13.