

Ein diagnostischer «Leckerbissen» aus der Praxis

Wenn doch alles «unter einen Hut zu bringen» ist

Dr. med. Silvia Güntert^a, Prof. Dr. med. Martin Brutsche^b, Dr. med. Regulo Rodriguez^c, Dr. med. Daniel Güntert^a

^a Gemeinschaftspraxis, Wattwil; ^b Kantonsspital St. Gallen, Chefarzt Pneumologie; ^c Kantonsspital St. Gallen, Oberarzt mbF, Institut für Pathologie

Fallbeschreibung

Die Zuweisung des Patienten erfolgte zur weiteren Abklärung, als diverse Befunde wie Anämie, Thrombozytose und Transaminasenerhöhung im klinischen Kontext mit anhaltendem Nachtschweiss, vorübergehendem Gewichtsverlust und trockenem Husten nach einer antibiotisch behandelten Sinusitis und Otitis media drei Monate zuvor nicht «unter einen Hut zu bringen» waren.

Es präsentierte sich initial ein 36-jähriger, febriler (38°C) Patient deutsch-jemenitischer Abstammung in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Bis auf beidseits gerötete Augen war der übrige Status zunächst unauffällig. Das Labor zeigte eine leichte normochrome, normozytäre Anämie, leichte Thrombozytose und diskret erhöhte GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase); das CRP und die Blutsenkungsreaktion waren normal. Die ophthalmologische Untersuchung führte zur Diagnose einer moderaten, beidseitigen vorderen Uveitis bei nachfolgend positivem HLA-B27-Antigen. Das Thorax-Röntgenbild zeigte neben einem retikulonodulären Infiltrat im rechten Mittelfeld eine beidseitige Hilusvergrößerung (Abb. 1). Im entsprechenden Thorax-CT bestätigten sich diffuse feinnoduläre, teils konfluierende Lungenparenchymverdichtungen in den Mittellappen- und basalen Unterlappensegmenten (Abb. 2) sowie diskret im apikalen linken Oberlappen bei deutlicher bihilärer und subcarinärer Lymphadenopathie (Abb. 3). Die lungenfunktionellen Befunde inklusive CO-Diffusion waren normal. Das erweiterte Labor ergab als Hauptbefunde einen mit 1768 ng/l (Norm: <477 ng/l) fast vierfach erhöhten löslichen Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2) sowie ein mit 80,9 U/l (Norm: ≤70 U/l) leicht über der Norm liegendes ACE (Angiotensin-converting enzyme). Beide Befunde sind aber unspezifisch. Infektionsserologische Untersuchungen waren durchwegs negativ, das Kalzium im Serum und 24-Stunden-Urin war normal. Im weiteren Verlauf fielen eine leichte Heiserkeit, und bei der Racheninspektion ein herabhängendes linkes Gaumensegel mit positivem Kulissenphänomen bei subjektiv leichten Schluckstörungen auf sowie eine deutlich vergrösserte, derbe und

leicht dolente linke Glandula parotis. Bronchoskopisch zeigten sich unspezifische, chronische bronchitische Veränderungen und eine linksseitige Stimmbandparese (Abb. 4). Die bronchoalveoläre Lavage wies eine leicht erhöhte Zellzahl auf mit mässig vermehrtem Lymphozyten-Anteil bei normalem CD4/CD8-Quotienten sowie diskret vermehrten neutrophilen Granulozyten – wiederum unspezifische Befunde, die mit einer Tuberkulose gut vereinbar gewesen wären. Doch waren sowohl der mikroskopische Direktnachweis als auch die PCR (polymerase chain reaction), später auch die Kulturen negativ. In den transbronchial entnommenen Biopsien des Mittellappens waren schliesslich histologisch wenige kleine, epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen ohne Nekrosen erkennbar (Abb. 5). Die kardialen Untersuchungen (Ruhe- und 24-Stunden-EKG und Echokardiographie) waren unauffällig. Somit erhärtete sich unsere Hypothese einer Sarkoidose mit Multiorgan-Manifestation (Pneumonitis, hiläre und mediastinale Lymphadenopathie, Uveitis, Neuritis, Parotitis und möglicherweise auch Befall der Leber). Die leichtgradige Anämie und Thrombozytose



Silvia Güntert

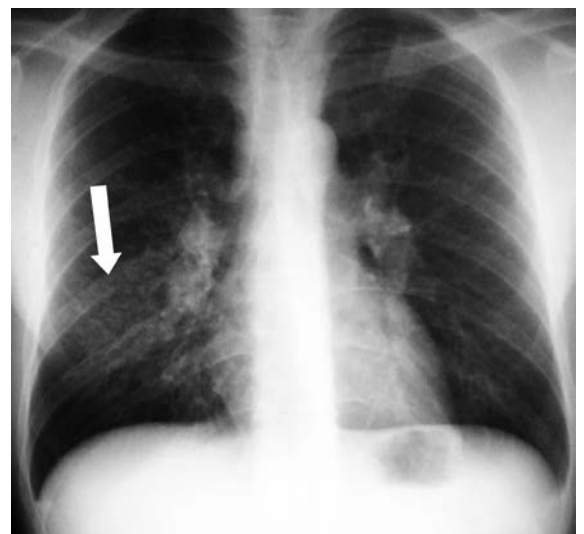


Abbildung 1: Thorax-Röntgenbild. Feinnoduläre Lungenparenchymverdichtungen im rechten Mittelfeld, entsprechend dem lateralen Mittellappen (Pfeil). Diskrete Veränderungen auch im apikalen Oberlappen links. Beidseits deutlich polyzyklisch veränderte Hili.

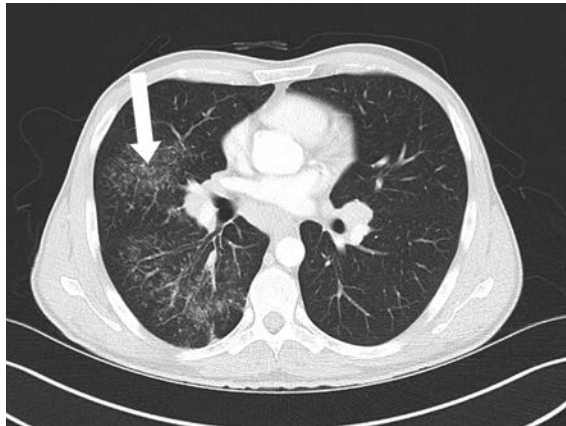


Abbildung 2: Computertomographie des Thorax. Feinnoduläre Lungenparenchymverdichtungen im lateralen Mittellappen und apikalen Unterlappen rechts (Pfeil). Weitere Veränderungen bestanden im apikalen Oberlappen links sowie im posterioren Oberlappen rechts.

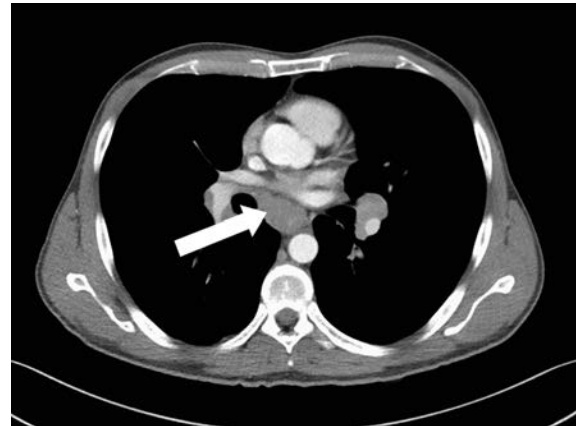


Abbildung 3: Computertomographie des Thorax. Pathologische, vergrößerte Lymphknoten subcarinär (Pfeil) und bilahar

beurteilten wir als Ausdruck des chronischen Entzündungszustandes.

Diskussion

Der Chronologie der Symptome unseres Patienten folgend, möchten wir das bunte Bild der Sarkoidose beleuchten und unsere differentialdiagnostischen Überlegungen diskutieren.

Allgemeinsymptome

Der vordergründige Nachtschweiss war, zusammen mit dem trockenen Husten, Fieber und Gewichtsverlust, primär suggestiv für einen chronischen Infekt oder einen malignen Prozess, vorab ein malignes Lymphom. Fieber, Nachtschweiss und Gewichtsverlust stellen aber auch bei der Sarkoidose bekannte Allgemeinsymptome dar und sind vor dem Hintergrund der immu-

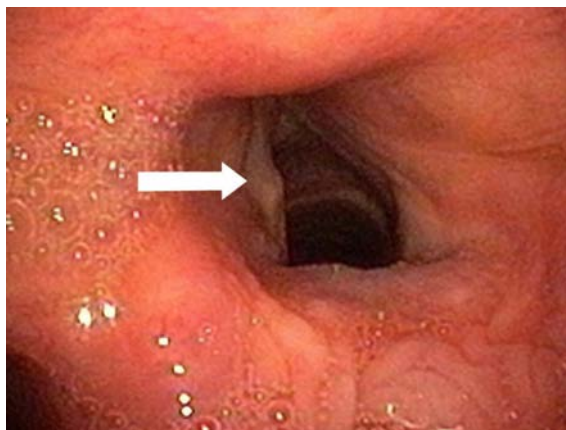


Abbildung 4: Stimmbandparese links (Pfeil), Aufnahme bei Inspiration. Das linke Stimmband wird bei der Inspiration nicht geöffnet und verbleibt in Ruhestellung.

nologischen Pathogenese der Sarkoidose verständlich. So stellen die nicht-verkäsenden Epitheloidzellgranulome als Charakteristikum der Sarkoidose wahrscheinlich das Endresultat einer übersteigerten Immunreaktion auf noch unbekannte endogene oder exogene Trigger dar. Geht man beim Nachtschweiss von einer durch Zytokine ausgelösten thermoregulatorischen Dysfunktion aus, so ist er bei der Sarkoidose aus dargelegten Gründen durchaus nachvollziehbar.

Uveitis anterior

Im Verlauf entwickelte unser Patient eine vordere Uveitis im Sinne einer Iritis und Iridozyklitis mit dem dafür typischen Symptom einer Visusminderung. Eine tuberkulöse Uveitis konnte aufgrund des negativen Erregernachweises ausgeschlossen werden. Mit dem Nachweis des HLA-B27-Antigens im Rahmen des Uveitis-Screenings erwies sich unser Patient als Träger eines genetischen Risikofaktors für eine anteriore Uveitis. Die Prävalenz des HLA-B27 in der Allgemeinbevölkerung Mitteleuropas beträgt etwa 8% und im eurasischen Raum 2–15%. In diesem Sinne scheint unser Patient HLA-B27-Merkmalsträger zu sein, ohne unter einer damit assoziierten Erkrankung zu leiden. Denn zusammen mit den erwähnten Befunden schien uns eine Sarkoidose mit anteriorer Uveitis als deren häufigste okuläre Manifestation wahrscheinlicher.

Heerfordt-Syndrom

Eine uni- oder bilaterale Parotisschwellung, die bei lediglich 6–8% der Sarkoidosepatienten auftritt, definiert zusammen mit einer Uveitis und Fieber sowie fakultativer Fazialisparese das nach dem gleichnamigen dänischen Ophthalmologen Christian Frederick Heerfordt (1871–1953) benannte Heerfordt-Syndrom. Es ist

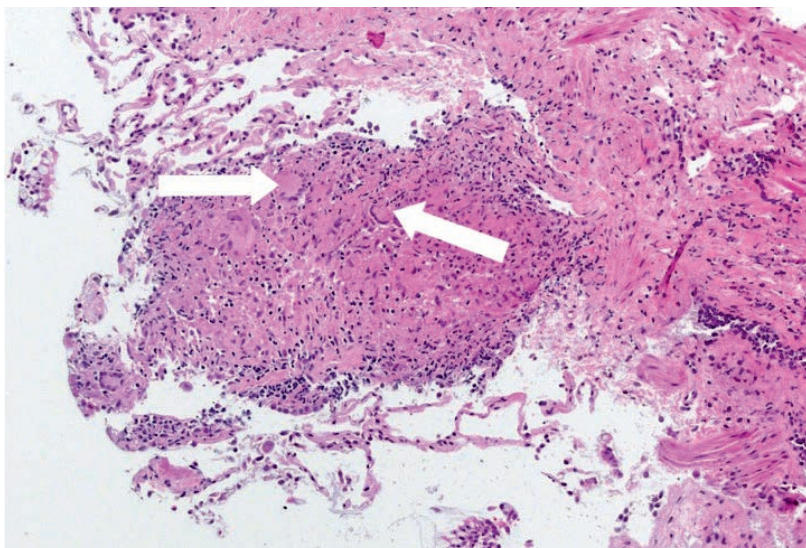


Abbildung 5: Transbronchiale Lungenparenchym-Biopsie mit kleinem Granulom (Pfeile) mit Epitheloidzellen, Riesenzellen und wenigen perifokalen Lymphozyten ohne Nekrosen.

hoch suspekt für eine Sarkoidose [1] und gehörte auch bei unserem Patienten zur Vielfalt seiner Sarkoidose-manifestationen.

Pulmonale Beteiligung der Sarkoidose

Die Lungen sind bei der Sarkoidose neben den hilären und mediastinalen Lymphknoten am häufigsten betroffen. Klinische Symptome beinhalten Dyspnoe, Husten, «Pfeifen» und unspezifische Thoraxbeschwerden. Sie sind Folge von vielgestaltigen, möglichen Lungenveränderungen, die von diffusen, fein- oder grobnodulären Lungenparenchymverdichtungen über konfluierende Infiltrationen bis hin zu selteneren Manifestationen wie Pleuraergüssen aber auch Atelektasen und Kavernen reichen [2].

Die radiologischen Thoraxveränderungen werden nach Siltzbach und Scadding in fünf Stadien eingeteilt (Tab. 1).

Tabelle 1: Radiologische Thoraxveränderungen bei Sarkoidose nach Siltzbach und Scadding.

Stadium 0	Normalbefund
Stadium I	Bilaterale hiläre Lymphadenopathie ohne Lungenparenchyembeteiligung
Stadium II	Bilaterale hiläre Lymphadenopathie mit Lungenparenchyembeteiligung
Stadium III	Alleinige Lungenparenchyembeteiligung
Stadium IV	Pulmonale Fibrose

Lungenfunktionelle Ventilationsstörungen können restriktiver aber auch obstruktiver Art und mit bronchialer Hyperreagibilität assoziiert sein. Eine pulmonal arterielle Hypertonie als relativ häufige Spätkomplikation der Sarkoidose, und gewöhnlich Folge einer Lungenfibrose, verschlechtert die Prognose massgebend.

Neurosarkoidose

Das zentrale Nervensystem ist bei 5–15% der Sarkoidosepatienten befallen. Dabei kann jeder Abschnitt des zentralen Nervensystems betroffen sein und mannigfaltigste Symptome hervorrufen. Auch hier sollte deshalb die Sarkoidose als Differentialdiagnose stets gegenwärtig sein. Am häufigsten involviert sind die Hirnnerven, in erster Linie der Nervus facialis, der Hypothalamus und die Hypophyse [1]. Es können aber auch periphere Nerven betroffen sein mit Manifestation einer sensorischen oder motorischen Neuropathie. Bei unserem Patienten musste angesichts der linksseitigen Stimmband- und Gaumensegelparese sowie den Schluckstörungen eine in der Literatur an Einzelfällen beschriebene sarkoide Neuritis des Nervus laryngeus recurrens und des Nervus glossopharyngeus oder des Nervus vagus vermutet werden. Isolierte Läsionen dieser zwei Hirnnerven sind aufgrund deren engen topographischen Beziehung selten. Linksseitige sarkoide Recurrens-Paresen werden aufgrund der unmittelbaren Nähe dieses Nerven zu aortopulmonalen Lymphknoten auch kompressionsbedingt durch eine ausgeprägte paratracheale oder aortopulmonale Lymphadenopathie, oder aber durch eine Mediastinitis beschrieben [3]. Bei unserem Patienten bestanden lediglich kleine Lymphknoten im aortopulmonalen Segment.

Störung des Kalziumstoffwechsels

Während eine Hyperkalzurie, die bei jeder Sarkoidose mittels Kalziumbestimmung im 24-Stunden-Urin systematisch gesucht werden sollte, bei ca. 40% der Sarkoidosepatienten nachgewiesen werden kann, findet sich eine Hyperkalzämie bei lediglich ca. 11%. Ursache des gestörten Kalziummetabolismus bei der Sarkoidose ist eine unkontrollierte Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{-Vitamin D}_3$ in den Makrophagen der Granulome. Dabei konnte gezeigt werden, dass über $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ wahrscheinlich eine Hemmung von $\text{INF-}\gamma$ und IL-2 und damit eine vom Organismus versuchte Kontrolle der Granulombildung stattfindet [4]. Nephrolithiasis, Nephrokalzinose und Niereninsuffizienz können mögliche Komplikationen der Hyperkalzurie sein.

Kardiale Manifestation

Die autoptisch belegte kardiale Mitbeteiligung in bis zu 30% der Fälle ist nur bei einem kleinen Teil auch klinisch manifest. Rhythmusstörungen, vorzugsweise blockierende Arrhythmien, aber auch Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardien sowie die dilatative Kardiomyopathie sind zwar charakteristisch, aber unspezifisch. Angesichts der zudem limitierten Sensitivität und Spezifität diagnostischer Modalitäten ist der

Korrespondenz:
Dres. med. S. und D. Güntert
Bahnhofstrasse 4
CH-9630 Wattwil
silvia.guentert[at]hin.ch

Beweis einer kardialen Sarkoidose deswegen schwierig. Zum Basisscreening gehören die Anamnese, ein 12-Kanal-, 24-Stunden-Holter-EKG und eine Echokardiographie. Diese sind zusammen hoch sensitiv für das Erfassen einer kardialen Beteiligung. Bei abnormen Befunden sollte mittels kardialer Kernspintomographie (CMR) oder PET-CT weiter abgeklärt werden. Während die CMR eine Sensitivität von bis zu 100% bei einer Spezifität von 78% [5] aufweist, wird die Sensitivität für das PET-CT auf 89% und die Spezifität auf 78% [6] geschätzt. Die normalerweise rechts-ventrikulär entnommene endomyokardiale Biopsie weist wegen des fokalen kardialen Befalls der Sarkoidose mit bevorzugter Lokalisation der Granulome im linken Ventrikel und basalen ventrikulären Septum eine diagnostische Ausbeute von unter 20% auf [7].

Therapie und Verlauf

Viele Patienten mit Sarkoidose sind durch die Erkrankung nicht beeinträchtigt. Der Nutzen einer medikamentösen Therapie, meist Kortikosteroide, sollte deswegen gut gegen mögliche Nebenwirkungen abgewogen werden, zumal es bei der unbehandelten akuten Sarkoidose mit selbstlimitiertem Verlauf Hinweise auf eine bessere Langzeitprognose gibt. Subjektive Beschwerden oder Funktionseinschränkungen betroffener Organe erfordern eine Behandlung.

Indikation zur Behandlung unseres Patienten war in erster Linie der neurologische Befall aber auch die ausgeprägte subjektive Beeinträchtigung durch den Nachtschweiss. Entsprechend den Sarkoidose-Richtlinien haben wir bei unserem Patienten eine systemische Steroidbehandlung mit 50 mg Prednison pro Tag begonnen. Bei bisher promptem Ansprechen sämtlicher Symptome bleibt der weitere Verlauf noch abzuwarten. Die Uveitis hatte sich bereits auf die lokale ophthalmologische Behandlung deutlich regredient gezeigt.

Fazit

Unser Patient hat gezeigt, dass die Sarkoidose eine Systemerkrankung mit vielfältigen klinischen Erscheinungsbildern ist. Ihre zudem variable Krankheitsaktivität macht diese Krankheit zu einer anspruchsvollen Diagnose. Unser Fall zeigt, dass sie bei ätiologisch unklarer ophthalmologischer, kardiologischer, pneumologischer und neurologischer Symptomatik immer als Differentialdiagnose erwogen werden sollte. Die deutsch-jemenitische Herkunft unseres Patienten warf zudem die Frage der Bedeutung des ethnischen Hintergrundes bei den differentialdiagnostischen Überlegungen auf. Gerade bei der Sarkoidose sind ethnische Unterschiede mit höherer Inzidenz und schwerer Ausprägung der Symptome bei Afroamerikanern hinlänglich bekannt. Im Jemen ist eine – zwar kleine – Bevölkerungsgruppe afrikanischer Herkunft. Schliesslich kommt am Beispiel der Sarkoidose sehr schön die Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit im medizinischen Schaffen zum Ausdruck. Und nicht zuletzt zeigt dieser Fall, wie spannend der Alltag eines niedergelassenen Arztes in der Praxis sein kann!

Informed consent

Die Publikation erfolgt im Einverständnis des Patienten.

Danksagung

Die Autoren danken Frau Prof. Dr. med. P. Otto, Leitende Ärztin, Rheumatologie, Kantonsspital St. Gallen, für ihre initiale Unterstützung und dem Radiologischen Institut, Kantonsspital St. Gallen, für das Bildmaterial.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OmP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol.* 2004;3:397–407.
- 2 Müller NL, Fraser RS, Colman N, Paré PD. Radiologic Diagnosis of Diseases of the Chest. 2001;320–8.
- 3 Tobias JK, Santiago SM, Williams AJ. Sarcoidosis as a cause of left recurrent laryngeal nerve palsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(8):971–2.
- 4 Ackermann D. Die Hyperkalzämie im Verlauf der Sarkoidose – Fallbeispiel, Prävalenz, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. *Therapeutische Umschau.* 2007;64(5):281–6.
- 5 Doughan AR, Williams BR. Cardiac sarcoidosis. *Heart.* 2006;92:282–8.
- 6 Evanchan JP, Crouser ED, Kalbfleisch SJ. Cardiac sarcoidosis: Recent Advances in Diagnosis and Treatment and an Argument for the Need for a Systematic Multidisciplinary Approach to Management. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management.* 2013;4:1160–74.
- 7 Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2153–65.
- 8 Finger R, Rodriguez R, Schönegg R, Kluckert T, Brutsche M. Sarkoidose: ein klinisch orientierter Ueberblick. *Schweiz Med Forum.* 2013;13(13–14):265–70.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Sarkoidose ist eine Erkrankung mit vielfältigen klinischen Erscheinungsbildern.
- Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiss und Gewichtsverlust stellen auch bei der Sarkoidose bekannte Symptome dar.
- Gerade bei unterschiedlichen Symptomen und verschiedenen Organmanifestationen sollte die Sarkoidose als Differentialdiagnose stets gegenwärtig sein.
- Das Ziel, alle Symptome «unter einen Hut bringen» zu wollen, sollte bei den differentialdiagnostischen Überlegungen stets Leitplanke sein. Aussagen bestätigen diese Regel.