

Thomas Neß¹ · Johann Christian Virchow²

¹ Universitäts-Augenklinik Freiburg

² Pneumologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Posteriore Uveitis: Sarkoidose oder Tuberkulose

Zusammenfassung

Hintergrund. An Hand der Krankengeschichte von zwei Patienten soll die schwierige Differenzialdiagnose zwischen Sarkoidose und Tuberkulose als Ursachen einer posterioren Uveitis erläutert werden.

Fallbeispiele. Bei einer 56-jährigen Patientin bestanden beidseits ein Vorderkammerreizzustand, schneeballartige Glaskörperinfiltrate und in der Fluoreszenzangiografie retinale Granulome mit deutlicher Exsudation. Das Angiotensin-Converting-Enzym, ein typischer Sarkoidosemarker war erhöht. Der Tuberkulin-Test war negativ. In der Lunge wurden ein Rundherd und zahlreiche kleinere Granulome nachgewiesen. Wir stellten die Verdachtsdiagnose einer Sarkoidose. Bei der Biopsie des Lungenherdes wurde eine verkäsende, granulomatöse Entzündung mit säurefesten Stäbchen in der Ziehl-Neelsen Färbung nachgewiesen. Damit war die Diagnose einer pulmonalen und somit auch chorioretinalen Tuberkulose gesichert. Unter tuberkulostatischer Therapie vernarbten die chorioidalen Granulome. In einem zweiten Fall hatte ein 30-jähriger farbiger Patient beidseits eine Panuveitis mit Kerzenwachs-exsudaten an den retinalen Gefäßen. Im Röntgen-Thorax fielen vergrößerte Lymphknoten am Lungenhilus auf, die Lymphknotenbiopsie zeigte eine epitheloidzellige granulomatöse Entzündung, die auf eine Sarkoidose hinwies. In der PCR war jedoch *Mycobacterium tuberculosis* nachweisbar. Ein

kultureller oder histologischer Nachweis gelang nicht. Die tuberkulostatische Therapie verbesserte weder den Lungen- noch den Augenbefund. Unter Steroiden kam es dagegen rasch zu einer Besserung der Lungen- und Augenveränderungen.

Schlussfolgerung. Die schwierige Differenzialdiagnose zwischen Sarkoidose und Tuberkulose lässt sich durch laborchemische und bildgebende Verfahren allein nicht eindeutig klären. Erst das klinische Gesamtbild einschließlich des Ansprechens auf die Therapie macht eine Differenzierung möglich.

Schlüsselwörter

Posteriore Uveitis · Tuberkulose · Sarkoidose · Diagnostik

Sarkoidose und Tuberkulose stellen chronische, granulomatöse Erkrankungen dar, die nahezu jedes Organsystem betreffen können. Besonders häufig ist aber eine Beteiligung von Lunge, mediastinalen Lymphknoten, Haut und Augen. Die Tuberkulose bildet typische verkäsende Granulome, in denen sich *Mycobacterium tuberculosis* nachweisen lässt. Die okuläre Tuberkulose ist meist Folge einer hämatogenen Streuung und betrifft auf Grund ihrer guten Durchblu-

tung vorrangig die uvealen Gewebe [2]. Eine primäre Infektion der äußeren Oberfläche des Auges, wie der Lider, der Bindehaut, der Hornhaut und der Sklera ist möglich, aber sehr selten [2]. Bei der Sarkoidose bilden sich epitheloidzellige, nicht-verkäsende, selten auch nekrotisierende Granulome aus. Eine Augenbeteiligung bei Sarkoidose ist bei 25% – 78% der Patienten beschrieben [15,17].

Die häufigsten Formen einer Augenerkrankung sind Keratokonjunktivitis sicca, insbesondere bei Tränendrüsenbefall, konjunktivale Granulome und anteriore und/oder posteriore Uveitis [5,15,17,23]. Die Ätiologie der Sarkoidose ist bis heute unbekannt.

Wie schwer die Differenzialdiagnose zwischen Sarkoidose und Tuberkulose ist, soll an Hand von zwei Fällen gezeigt werden.

Falldarstellungen

Patient 1

Die erste Patientin, eine 56-jährige Frau, litt seit einem halben Jahr an beiden Au-

Teile dieses Vortrags wurden auf der 97. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft gehalten.
Dr. T. Neß
Universitäts-Augenklinik Freiburg,
Killianstraße 5, 79106 Freiburg

Thomas Neß · Johann Christian Virchow

Posterior uveitis: sarcoidosis or tuberculosis

Abstract

Purpose. To demonstrate the difficulties of the differential diagnosis between tuberculosis and sarcoidosis as the cause of posterior uveitis.

Case reports. A 56-year-old woman suffered from bilateral anterior uveitis, snowball like infiltrates in the vitreous, and peripheral retinochoroidal granulomas with marked exudation shown in fluorescein angiography. Angiotensin-converting enzyme, as a marker of sarcoidosis, was elevated; the tuberculin test, however, was negative. Chest X-ray revealed an infiltrate and numerous smaller granulomas. The presumptive diagnosis was sarcoidosis. Surprisingly, in the biopsy of the pulmonal tubercle bacilli were detected by Ziehl-Neelsen staining. Thus, a diagnosis of pulmonal and also retinochoroidal tuberculosis was made. After tuberculostatic therapy the choroidal lesions healed off. In a second case, a 30-year-old man suffered from bilateral panuveitis with candle wax exudates near the retinal vessels. Chest X-ray revealed lymphomas in the hilus, and the lymph node biopsy showed granulomas with epithelioid cells, indicating sarcoidosis. Detection of mycobacterium tuberculosis by culture or histological criteria was negative. Only in the PCR was mycobacterium tuberculosis DNA detectable. Tuberculostatic therapy had no benefit. Under therapy with steroids, however, pulmonal and ophthalmologic findings rapidly disappeared.

Conclusion. The difficult differential diagnosis between sarcoidosis and tuberculosis cannot always be made by laboratory tests or diagnostic imaging alone. Clinical manifestations, including response to therapy, are essential.

Keywords

Posterior uveitis · Tuberculosis · Sarcoidosis

Äußere Augenerkrankungen: Kasuistik

gen unter einer Uveitis mit Sehverschlechterung. Die bisherige Therapie bestand in der lokalen Gabe von Steroiden. Wir fanden eine leichte vordere Uveitis sowie am Fundus beider Augen in der Peripherie retinale Granulome und schneeballartige Glaskörperinfiltrate (Abb. 1a). In der Fluoreszenzangiografie exsudierten die Infiltrate deutlich (Abb. 1b). Weitere Untersuchungen ergaben folgende pathologischen Befunde:

- ▶ Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) war erhöht.
- ▶ Der Tuberkulin-Test war negativ.
- ▶ Im Röntgen-Thorax fanden sich ein peripherer Rundherd und kleinere Granulome (Abb. 2). Die Befunde wiesen auf eine Sarkoidose hin.

Da der Rundherd peripher lag, war eine Entfernung über einen thorakoskopischen Zugang möglich. Überraschend zeigte sich ein verkäsendes Granulom mit typischen Langerhans-Riesenzellen und säurefesten Stäbchen in der Ziehl-Neelsen-Färbung. Damit war die Diagnose einer pulmonalen und auch einer retinalen Tuberkulose gesichert. Unter tuberculostatischer Therapie kam es zu einer Vernarbung der retinalen Granulome (Abb. 2).

Patient 2

Bei dem zweiten Patienten handelte es sich um einen farbigen 30-jährigen Mann. Er litt unter ausgeprägtem Nachtschweiß und unter einem Innenohrtauschfall links. Das ACE war erhöht, der Mendel-Mantoux-Test war negativ und die Lungenfunktion eingeschränkt. Insbesondere in der Computertomografie fanden sich im oberen Mediastinum und im Lungenhilus vergrößerte Lymphknoten (Abb. 3). In der Biopsie aus einem dieser Lymphknoten wurde eine epithelioidzellige, granulomatöse Entzündung ohne Nachweis von säurefesten Stäbchen festgestellt. Nur in der PCR-Reaktion aus Lymphknotenmaterial konnte DNA von Mycobacterium tuberculosis nachgewiesen werden. Die auf diesem Befund hin eingeleitete, dreimonatige, tuberculostatische Therapie führte zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes. Erst zu diesem Zeitpunkt erklärte der Patient, seit einem Monat Nebel vor beiden Augen zu se-

hen. Wir fanden einen Vorderkammerreizzustand mit Zellen und Endothelbeschlägen, eine schneeballartige Glaskörperinfiltration und auffällige, kerzenwachsartige Gefäßeinscheidungen (Abb. 4a). Die Fluoreszenzangiografie zeigte eine ausgeprägte multifokale Vasculitis, aber auch eine leichte Papillitis (Abb. 4b). Wir äußerten den Verdacht auf eine Sarkoidose, nicht aber auf eine Tuberkulose. Wir entschlossen uns daraufhin, insbesondere wegen des typischen Augenbefundes zu einer hochdosierten Steroidtherapie.

Innerhalb sehr kurzer Zeit kam es zu einer prompten Besserung der Augen- und Lungenbefunde, bei zwischenzeitlicher Reduktion der Therapie allerdings zu einem Rezidiv.

Diskussion

Eine sichere Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder ist nur durch den Nachweis säurefester Stäbchen (*Mycobacterium tuberculosis*) in Kultur oder im histologischen Schnitt möglich. Tatsächlich stützt sich die Diagnostik bei Verdacht auf Sarkoidose oder Tuberkulose aber meist auf weniger invasive Untersuchungsmethoden wie die Bestimmung des ACE, die Röntgenaufnahme des Thorax, die Tuberkulin- oder Mendel-Mantoux-Reaktion, die Polymerase-Kettenreaktion aus Sputum, Urin oder Gewebe, die bronchoaveoläre Lavage, die Bindehautbiopsie und evtl. die Gallium⁶⁷-Szintigrafie, die allerdings heute nicht mehr empfohlen wird. Keine dieser Untersuchungen ist für sich alleine ausreichend, die Diagnose einer Sarkoidose oder Tuberkulose zu stellen. Das Angiotensin-Converting-Enzym ist bei der Sarkoidose bei 60% der Patienten erhöht [6]. Aber auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen, insbesondere der Lunge, so auch bei der Tuberkulose, kann es zu einem Anstieg dieses Enzyms kommen [6,18].

Bildgebende Verfahren

Die Röntgenuntersuchung des Thorax erlaubt zwar in fortgeschrittenen Fällen mit tuberkulösen Kavernen eine Abgrenzung gegen die Sarkoidose, für die symmetrische Hilusverbreiterungen charakteristisch sind, doch nicht einmal diese „klassischen“ Ausprägungen sind spezifisch [6]. Wie bei Patient 2 demon-

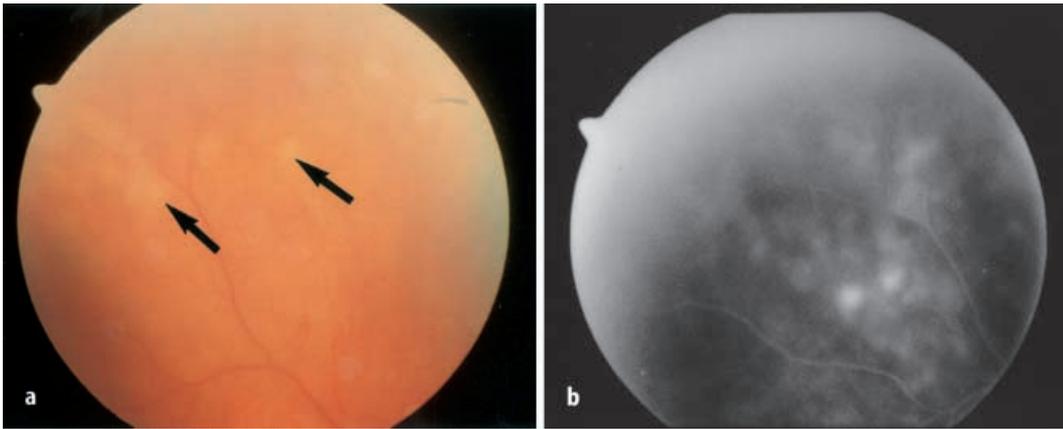


Abb. 1 ▲ a, b Patientin 1. Tuberkulöse Chorioretinitis: a Granulome der peripheren Netzhaut (Pfeil), b deutliche Exsudation der Granulome in der Fluoreszenzangiografie

striert, scheint die Computertomografie für die Beurteilung der Hiluslymphknoten besser geeignet zu sein [19].

Immunologische Diagnostik

Der Tuberkulin-Test oder die Mantoux-Reaktion als Testverfahren der zellulären Immunität haben sowohl eine geringe Sensitivität, als auch eine sehr geringe Spezifität [3,21]. Sowohl bei der Sarkoidose als auch bei der Tuberkulose sind alle Ergebnisse des Hauttests möglich [6]. Der immer wieder angeführte Gallium⁶⁷-Scan weist nur eine Lymphozytenanreicherung in einem Gewebe nach und ist somit nicht spezifisch für ein Krankheitsbild und wird heute nicht mehr empfohlen [6]. Eine Indikation für diese Methode sahen wir bei unseren Patienten nicht. Wenig hilfreich ist auch die Bestimmung des T-Helfer-Lymphozyten/T-Suppressor-Lymphozyten Quotienten. Eine Erhöhung des Quotienten und der Nachweis des T-Helfer-Zell-typischen Zytokinmusters findet sich sowohl bei Sarkoidose als auch bei der Tuberkulose [20].

Histologie und DNA-Analyse

Selbst eine histologisch nachweisbare Entzündung mit nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen ist nicht beweisend für eine Sarkoidose [19]. Die Bindehautbiopsie bei klinisch unauffälliger Bindehaut ist nach unserer Erfahrung nicht sehr erfolgversprechend. In der Literatur wird eine Erfolgsquote von 10 – 31% angegeben [11, 16]. Der Nachweis von DNA des Mycobacterium tu-

berculosis in einem Gewebe, insbesondere in Hiluslymphknoten, ohne den Nachweis von lebenden Bakterien kann nicht als Nachweis für eine aktive Entzündung angesehen werden, da auch Jahrzehnte nach einem Primärinfekt Lymphknoten verbleiben kann [12].

Kultur

Der einzige Beweis für eine aktive Tuberkulose ist neben der Gewebekultur der histologische Nachweis einer typischen granulomatösen, epitheloidzelligen, verkäsenden Entzündung mit säurefesten Stäbchen. Der kulturelle Nachweis von Mycobacterium tuberculosis aus dem Sputum als Nachweis für eine (offene) infektiöse Tuberkulose gelingt nicht immer.



Abb. 2 ► Patientin 1: Röntgen Aufnahme des Thorax mit Rundherd (Pfeil) und Hilusasymmetrie bei Tuberkulose



Abb. 3 ► Patient 2: Computertomografie des oberen Mediastinums mit vergrößerten Lymphknoten (Pfeil) bei Sarkoidose

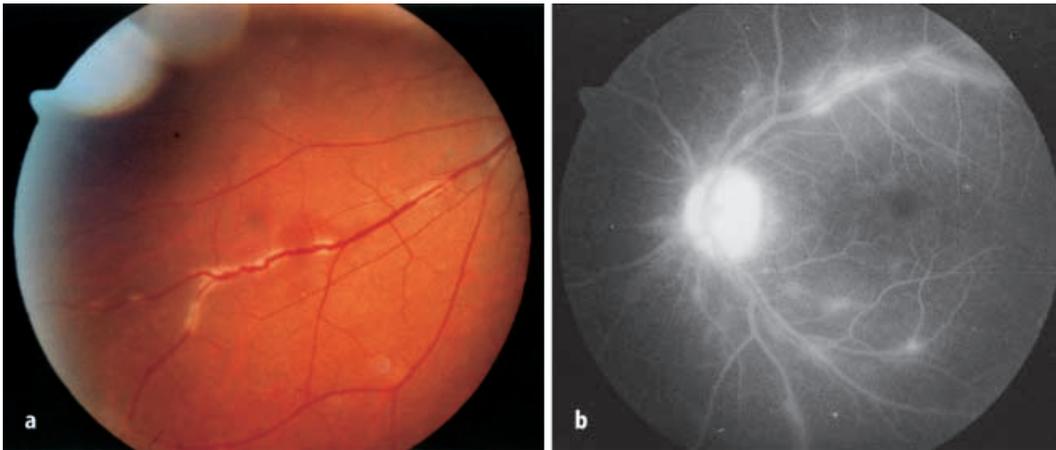


Abb. 4 ▲ a, b Patient 2: Sarkoidose des Augenhintergrundes: a ausgeprägte sog. „Kerzenwachsexsudate“, b Papillitis und Vaskulitis mit deutlicher Exsudation in der Fluoreszenzangiografie

Epidemiologie

Einen wichtigen Hinweis für Vorliegen einer der beiden Erkrankungen stellen aber auch epidemiologische Faktoren dar. So kommt die Sarkoidose bei dunkelhäutigen Patienten häufiger vor [14,24]. Die Tuberkulose wird dagegen häufiger bei Patienten, die aus einer Umgebung mit niedrigem hygienischen und sozialen Standard stammen, beobachtet [7,9].

Befunde

Das häufigste klinische Erscheinungsbild beider Erkrankungen am Auge sind solide oder multiple choriooidale Granulome, die mit einer unterschiedlich starken Glaskörperreaktion einhergehen können. Eine Differenzierung allein auf Grund des ophthalmologischen Bildes ist in diesen Fällen, wie auch unserem ersten Fall, häufig nicht möglich. Dennoch werden bei der Tuberkulose in vielen Fällen eine geringere Glaskörperreaktion, weniger Granulome und ein einseitiger Befall beschrieben [8]. Die typischen Kerzenwachsexsudate bei Patient 2 stellen dagegen einen sehr seltenen, dafür aber typischen Befund der okulären Sarkoidose dar. Liegen Kerzenwachsexsudate vor, ist aus ophthalmologischer Sicht eine Sarkoidose sehr wahrscheinlich [13].

Differenzialdiagnose

Die beiden hier geschilderten Fälle haben gezeigt, wie wichtig es ist, die einzelnen Untersuchungsergebnisse nur als Indizien zu verstehen. Erst deren Gesamtheit lässt die eine oder andere Diagnose zu. In jedem Fall sollte versucht werden, Gewebe für eine histologische Untersuchung zu gewinnen, denn auch modernste Laborverfahren wie die Polymerasekettenreaktion, können die an sie gestellten Erwartungen nicht immer erfüllen [4,10,22]. Stets muss man sich vergegenwärtigen, was die jeweilige Methode wirklich aussagt. Wie bei unseren Fällen dargestellt, kann auch das Ansprechen auf eine spezifische Therapie die Differenzialdiagnose ermöglichen.[1].

Fazit für die Praxis

Erst das Gesamtbild aller Untersuchungsbefunde zusammen mit dem Ansprechen auf eine spezifische Therapie erlauben eine ausreichend sichere Differenzierung zwischen Tuberkulose und Sarkoidose. Endgültige Klarheit bringt nur die histologische Untersuchung befallenen Gewebes und der Nachweis säurefester Stäbchen im Präparat.

Literatur

1. Abrams AB, Schlaegel TF (1982) The role of the isoniazid therapeutic test in tuberculosis uveitis. *Am J Ophthalmol* 94:511–515
2. Albert DM, Imesch PD, Dehm EJ (1999) Ocular Tuberculosis. In: *Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infections*, ed. David Schlossberg, W. B. Saunders Company 4th edition 164–174
3. Barclay WR (1980) The tuberculin test in 1980. *JAMA* 244; 1134
4. Cousins DV, Wilton SD, Francis BR, Gow BL (1992) Use of PCR for rapid diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 30: 255–258
5. Crick RP, Hoyle C, Smellie H (1961) The eyes in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 45:461–481
6. Crystal RG (1998) Sarcoidosis In: *Harrison's Principles of internal medicine*, ed Fauci AS u. a. Mc Graw-Hill Companies, Inc. 14th ed. 1922–1928
7. Davies PD (1999) Socialization patterns are key to the transmission dynamics of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*. 3:844–845
8. Dunn JP, Helm CJ, Davidson PT: Tuberculosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR (eds) *Ocular infection & immunity*. Mosby Year Book Inc. 1405–1420
9. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC (1999) Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 282:677–686
10. Eisenach KD, Donald Cave M, Bates JH, Crawford JT (1990) PCR Amplification of a repetitive DNA sequence for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infec Dis* 161:977–981
11. Groh MJM, Wenkel H, Naumann GOH (1999) Wertigkeit der Bindehautbiopsie bei der Diagnosestellung der Sarkoidose. *Ophthalmologie* 96:728–730
12. Grosser M, Luther T, Muller J, Schuppler M, Bickhardt J, Matthiessen W, Muller M (1999) Detection of *M. tuberculosis* DNA in sarcoidosis: correlation with T-cell response. *Lab Inves.* 79:775–784

13. Haimovici R, Foster CS: Sarcoidosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR (eds.) Ocular infection & immunity. Mosby-Year Book Inc. 754–776
14. Honeybourne D (1987) Ethnic differences in respiratory diseases. Postgrad Med J 63:937–942
15. Iwata K, Nanba K, Sobue K, Abe H (1976) Ocular sarcoidosis. Evaluation of intraocular findings. Ann NY Acad Sci 278: 445
16. Karcioğlu ZA, Brear R (1985) Conjunctival biopsy in sarcoidosis. Am J Ophthalmol 99:68–73
17. Karma A (1979) Ophthalmic changes in Sarcoidosis. Acta Ophthalmol 141: 1–94
18. Khan AH, Ghani F, Khan A, Khan MA (1998) Khurshid M. Role of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis. JPMA 48:131–133
19. Kosmorsky GS, Meisler DM, Rice TW, Meziane MA, Lowder CY (1998) Chest computed tomography and mediastinoscopy in the diagnosis of sarcoidosis-associated uveitis. Am J Ophthalmol 126:132–134
20. Moller DR (1999) Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. Sarcoidosis. Vasculitis & Diffuse Lung Disease 16: 24–31
21. Murata P, Johnson RA (1984) Tuberculosis screening. Am Fam Physician. 29:247–253
22. Shankar P, Manjunath M, Lakshmi R, Aditi B, Seth P, Shrinivas (1990) Identification of mycobacterium tuberculosis by PCR. Lancet 335: 423
23. Spalton DJ (1979) Fundus changes in sarcoidosis. A review of 33 patients with histological confirmation. Trans Ophthalmol Soc UK 99:167–169
24. Teirstein AS, Padilla ML, De Palo LR, Schilero GJ (1996) Sarcoidosis mythology. Mt Sinai J Med 63:335–341

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. – Kurzgefasste Leitlinien jetzt auch auf CD-ROM und im Internet

Die DKG leitet unter ihrem Dach das Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO). ISTO ist eine Initiative der DKG mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. In Zusammenarbeit mit verschiedenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiteren Organisationen werden die interdisziplinären Standards und Leitlinien erarbeitet um die Behandlung von Krebskrankheiten qualitätssicher zu optimieren. Die Aufgaben von ISTO umfassen im einzelnen vier Themenbereiche: Unterstützung der Entwicklung und Aktualisierung von Standards und Leitlinien, Ist-Analyse der onkologischen Versorgung, Fortentwicklung der Tumordokumentation und die Kerndokumentation für Palliativeinheiten. Die wissenschaftliche Betreuung von ISTO erfolgt durch die Kommission „Qualitätssicherung in der Onkologie“, einem Gremium bestehend aus erfahrenen Medizinern und Wissenschaftlern verschiedener Fachrichtungen.

Die Besonderheit dieser Standards und Leitlinien besteht darin, dass Sie nicht nur von monodisziplinären Fachgesellschaften oder einzelnen Autoren erarbeitet werden, sondern auf dem breiten Konsens sämtlicher relevanter Fachgesellschaften beruhen. Die Standards, bzw. die davon abgeleiteten kurzgefassten Leitlinien, beschreiben den jeweiligen zum Zeitpunkt der Erstellung gültigen Stand des Wissens.

Die CD ist zum Selbstkostenpreis von 10,- DM bei der DKG erhältlich. Die Leitlinien sind im PDF-Format gespeichert. Der dafür erforderliche Acrobat Reader 4.0 ist ebenfalls auf der CD.

Die Leitlinien werden zum kostenlosen Download auch auf der Homepage der DKG im Internet angeboten unter: <http://www.krebsgesellschaft.de/ISTO/Standards/index.html>

Weitere Informationen zu ISTO, Standards und Leitlinien unter: <http://www.krebsgesellschaft.de/aerzte/isto/index.html>

Die Leitlinien sind in Buchform beim Zuckschwerdt-Verlag (ISBN 3-88603-695-2) erhältlich. Die Bereiche Pädiatrie und Kopf-Hals sind jedoch im Buch nicht enthalten.

Gentechnisch veränderte Nahrungsmittel Risiken oder Chance für Allergiker?

Immer mehr Lebensmittel enthalten gentechnisch veränderte Inhaltsstoffe. Eine Gefährdung von Allergikern durch die bisher im Markt befindlichen Produkte konnte jedoch bisher nicht festgestellt werden.

Derzeit werden im Handel befindliche Lebensmittel in mehreren Studien hinsichtlich ihres Gehalts an gentechnisch verändertem Material überprüft. In zwei Studien aus Norwegen und Schweden waren bis zu 50% der untersuchten Handelsprodukte unter Verwendung von transgenen Pflanzen hergestellt worden. Eine Kennzeichnung – z.B. „aus gentechnisch veränderten Sojabohnen hergestellt“ – fehlte häufig. Ein erhöhtes allergieauslösendes Potenzial wurde jedoch bisher in keinem der zugelassenen gentechnisch veränderten Lebensmittel festgestellt.

Durch eine gentechnische Modifikation von Pflanzen kann allerdings das Risiko für Lebensmittel-Allergiker auch vermindert werden. Es ist möglich, die Synthese allergener Proteine in den Pflanzen zu reduzieren bzw. sogar zu hemmen. Erfolgreich war dies beispielsweise bei Reis, in dem der Anteil allergener Proteine verringert werden konnte. Ob mit diesen Methoden modifizierte Pflanzen ohne Beschwerden von Allergikern vertragen werden, ist noch nicht bekannt.

Quelle: Presseinformation
Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V.