O. Mühling¹ · M. El-Nounou¹ · C. Schäfer² · D. Mühlbayer³ · C. Tympner⁴ · J. Behr¹

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Ludwig-Maximilians-Universität München

² Medizinische Klinik und Poliklinik II, Ludwig-Maximilians-Universität München

³ Institut für Klinische Chemie, Klinikum Grosshadern, München

⁴ Institut für Pathologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

52-jährige Patientin mit positivem Troponin, Eisenmangelanämie und bekannter Sarkoidose

Kasuistik

Anamnese

Eine 52-jährige Verkäuferin stellte sich mit Schwindel und Präsynkope in unserer Klinik vor. Die Beschwerden bestünden seit einigen Tagen und seien zunehmend. Sie verneinte thorakale Beschwerden oder B-Symptomatik und berichtete über eine gute Alltagsbelastbarkeit. Früher habe sie geraucht, und ihr Vater habe einen Herzin-

farkt erlitten. Die Ernährung sei ausgewogen und die Verdauung unauffällig, insbesondere Diarrhöen wurden verneint.

Vor 2 Jahren war bei der Patientin eine systemische Sarkoidose mit Schwindel bei Beteiligung des N. vestibulocochlearis diagnostiziert worden. Sie wurde daraufhin für 4 Monate mit Steroiden behandelt. Bekannt war eine Eisenmangelanämie unklarer Genese. Wegen symptomatischer ventrikulärer Extrasystolen nimmt sie Betablocker (50 mg Metoprolol tgl.) und wegen einer Hypothyreose Thyroxin (50 µg tgl.). Ein chronisches Lymphödem sei bekannt.

läre Atemgeräusche bei sonorem Klopfeschall. Das Abdomen war weich ohne Druckschmerz oder Resistenzen, Leber und Milz waren nicht vergrößert oder konsistenzvermehrte.

Laboruntersuchungen

Erhöht waren die Kreatinkinase mit 286 U/l (MB-Anteil: 26%, Norm: <5%), das kardiale Troponin I (Fa. Bayer) mit 0,59 ng/ml (Norm: <0,1) sowie die Transaminasen GPT (40 U/l, Norm: >35) und GOT (44 U/l, Norm: >33). Es bestand eine normochrome, normozytäre Anämie mit 3,9 T/l Erythrozyten (Norm: 4,5–6,3), einem Hämoglobinwert von 10,4 g/dl (Norm: 14,0–18,0) und einem Hämatokrit von 0,33 (Norm: 0,38–0,52). Mittleres Erythrozytenvolumen und Färbekoeffizient waren normwertig, d. h. normochrom und normozytär. Der Quick war vermindert mit 65% (Norm: 70–100). Elektrolyte, Retentionswerte, Gamma-GT, Bilirubin, Lipase, Amylase und TSH lagen im Normbereich.

EKG

Sinusrhythmus, 67 Schläge/min, Indifferententyp, regelrechte Leitungszeiten, biphasische T-Welle in I, II, aVL, angedeutet überhöhte ST-Strecke in II, III, aVF (■ Abb. 1a).

Wie hätten Sie es gemacht?

Wir behandeln Kranke, nicht Krankheiten. Deshalb finden sich bei jeder unserer vorgestellten Kasuistiken individuelle Besonderheiten des Krankheitsverlaufs. Hätten Sie bei der Betreuung des Patienten einen anderen Weg gewählt?

Schreiben Sie uns.

Gerne regen wir einen Gedankenaustausch mit den Autoren an und bringen diesen ggf. zur Veröffentlichung. Senden Sie Ihre Anregungen oder Kasuistiken an:

Prof. Dr. K. Werdan
 Klinikum Kröllwitz
 Innere Medizin III
 Martin-Luther-Universität
 Halle-Wittenberg
 Ernst-Grube-Str. 40
 D-06097 Halle/Saale
 Fax 0345/5572422
 karl.werdan@medizin.uni-halle.de

Befunde

Körperliche Untersuchung

52-jährige Patientin in gering reduziertem Allgemein- und schlankem Ernährungszustand (BMI: 21 kg/m²). Der Blutdruck betrug 95/70 mmHg. Die Untersuchung von Kopf und Hals war regelrecht, ebenso von Haut und Schleimhäuten. Es bestanden keine Zeichen der peripheren Zyanose. Weiterhin fanden sich ein geringes Lymphödem der unteren Extremität sowie beidseits inguinale, nicht druckdolente Lymphknoten. Die Auskultation des Herzens zeigte ein 2/6-Systolikum ohne Fortleitung mit punctum maximum über Erb. Über der Lunge fanden sich vesiku-

Abb. 1a, b ▲ Elektrokardiogramm. (a) Aufnahme-EKG (3'05): diskrete Veränderungen mit angedeutet hohen ST-Streckenabgängen der Ableitungen II, III, aVF und biphasischen T-Wellen in I, II, aVR, aVL, V2–4. (b) 6 Monate nach Beginn der glutenfreien Diät: monophasische T-Wellen in I, II, aVR, V2–4; erhöhte Abgänge der ST-Strecke sind nicht mehr nachweisbar

Abb. 2 ▲ (a) HE-Färbung (Original Vergrößerung x 200) der Duodenalschleimhaut mit hochgradiger Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie (Pfeile), >40 intraepitheliale Lymphozyten/100 Enterozyten, gemischtes Entzündungsinfiltrat in der Lamina propria, vereinbar mit einer Gluten-sensitiven Enteropathie vom destruktiven Typ (Marsh Typ IIIc). (b) HE-Färbung (Original Vergrößerung x 200) Duodenalschleimhaut 6 Monate nach Beginn der Gluten-freien Diät. Regeneration der Zotten (Pfeile) und geringere lymphozytäre Entzündungsreaktion (max. 15–20 intraepitheliale Lymphozyten/100 Enterozyten). Vereinbar mit einer Gluten-sensitiven Enteropathie in Remission (Marsh Typ 0)

Transthorakale Dopplerechokardiographie

Es zeigte sich eine gute linksventrikuläre Funktion ohne regionale Wandbewegungsstörungen. Die Herzhöhlen waren normal groß und nicht hypertrophiert, es bestand keine verstärkte myokardiale Echogenität. Die Mitralklappe hatte eine Insuffizienz Grad I, und die Flussregistrierung präsentierte sich mit einer überhöhten a-Welle. Bei Trikuspidalinsuffizienz Grad I ließ sich keine pulmonale Hyper-

tonie nachweisen, es zeigte sich kein Perikarderguss.

Verdachtsdiagnose

— Akutes Koronarsyndrom

Verlauf

Bei positivem Troponin I, persistierenden Symptomen mit begleitender Hypotonie und fraglich suspekten EKG-Veränderungen sowie positivem kardiovasku-

lären Risikoprofil entschlossen wir uns bei der Patientin zu einer früh-invasiven Diagnostik. In der Herzkatheteruntersuchung konnte eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden. Differenzialdiagnostisch nahmen wir zu diesem Zeitpunkt eine mögliche kardiale Beteiligung bei Sarkoidose an.

Die Kontrolle der Myokardmarker, insbesondere des Troponins, zeigte eine fehlende Dynamik im Verlauf (0,61 bzw. 0,59 ng/ml 24 bzw. 48 Stunden nach Aufnahme), weswegen ein Troponin-T-Test durchgeführt wurde. Dieser war negativ und deutete demzufolge auf ein falsch-positives Testergebnis für Troponin I hin. Wegen des persistierenden Schwindels und der in der Anamnese beschriebenen Sarkoidose mit zerebraler Beteiligung erfolgte die gezielte neurologische Diagnostik. Hier fanden sich ein Provokationsnyktismus und eine lymphozytäre Pleozytose (90/3 Zellen mit 72% Lymphozyten) im Liquor. Die Kernspintomographie des Schädels zeigte eine Kontrastmitelanreicherung im Bereich der Sella. Eine Lymphadenopathie im Röntgenthorax oder ein Erythema nodosum fanden sich nicht. Die Lungenfunktion und das ACE im Serum waren normwertig. In der Kernspintomographie des Herzens fand sich bei hoher Sensitivität der Methode [5] kein Hinweis auf eine kardiale Sarkoidose, weshalb auf eine Myokardbiopsie im Verlauf verzichtet wurde. In der Zusammenfassung dieser Befunde gingen wir von einer reaktivierten Neurosarkoidose aus.

Die weitere Abklärung der Anämie zeigte ein erniedrigtes Eisen (40 µg/dl, Norm: >60) und Ferritin (26 ng/ml, Norm: >30). Ein Test auf okkultes Blut im Stuhl war dreifach negativ. Vitamin B₁₂ (180 pg/ml, Norm: 250–900) und Folsäure (2,4 ng/ml, Norm: >3,1) waren erniedrigt, ebenso das Kalzium (1,82 mmol/l, Norm: 2,05–2,65), bei erhöhter alkalischer Phosphatase (228 U/l, Norm: <135 U/l). Bei Vitaminmangel bestätigte ein pathologisch erniedrigter Xyloresorptionstest (11 v. H., Norm: 22–33) den Verdacht auf Malabsorption. Bei erhöhter alkalischer Phosphatase und Malabsorption zeigte die Röntgendiagnostik eine LWS-betonte Osteoporose. Die Gastroduodenoskopie mit Biopsie der Dünndarmschleimhaut dokumentierte eine Zottenatrophie, eine

Kryptenhyperplasie sowie vermehrt intraepitheliale Lymphozyten und sicherte damit die Diagnose einer glutensensitiven Enteropathie (GE; **Abb. 2**) als Ursache der Malabsorption. Bestätigend fanden sich erhöhte IgA-Transglutaminaseantikörper (>1.000 U/l, Norm: <20) im Serum. Die Serumelektrophorese der Patientin zeigte eine relative Hypergammaglobulinämie, erklärt durch ein erhöhtes IgA von 9,6 g/l (Norm: <4,0).

Definitive Diagnose

— **Atypische glutensensitive Enteropathie mit Eisenmangelanämie und LWS-betonter Osteoporose, reaktivierte Neurosarkoidose, falsch-positives Troponin I.**

Therapie

Wegen der reaktivierten Neurosarkoidose wurde eine Therapie mit Cortison (50 mg/Tag Prednison) eingeleitet. Gleichzeitig wurde wegen der atypischen glutensensitiven Enteropathie eine glutenfreie Diät von der Patientin begonnen. Vitamin B₁₂ und D, Folsäure, Kalzium und Eisen wurden substituiert. Im Verlauf nach 6 Monaten waren die IgA-Transglutaminaseantikörper (148 U/l) und das Gesamt-IgA im Serum (1,8 g/l) deutlich gefallen und der Troponin-I-Test (Fa. Bayer) negativ. CK und CK-MB waren weiterhin erhöht, nicht jedoch die CK-MB-Massenkonzentration, was auf einen falsch-erhöhten MB-Aktivitätstest hinweist (DD: CK-Makroformen). Die Kontrollbiopsie des Duodenums nach 6 Monaten zeigte Duodenalschleimhaut in Regeneration (**Abb. 2b**), auch die initialen EKG-Veränderungen waren im Verlauf nicht mehr nachweisbar (**Abb. 1b**).

Diskussion

Zusammentreffen von Sarkoidose und Formen der glutensensitiven Enteropathie

Die „klassische“ glutensensitive Enteropathie ist definiert durch Diarrhöen und Malabsorptionsstörungen, Zottenatrophie der Dünndarmschleimhaut, Antikörper gegen Gewebstransglutaminase, Gliadin

und/oder Endomysium sowie Ansprechen auf eine glutenfreie Diät. Die Malabsorption kann u. a. zu Gewichtsverlust, Anämie, Eisen- und Vitaminmangel, LWS-betonter Osteoporose sowie erniedrigtem Quick führen. Reversible EKG-Veränderungen, sogar ausgeprägter als in unserem Fall, wurden bereits zuvor bei glutensensitiver Enteropathie beschrieben (deszendierende ST-Streckenveränderungen in den Ableitungen II, III, aVF und über den Vorderwandableitungen; [4]).

In über 40% der Fälle können gastrointestinale Symptome sehr diskret ausfallen („atypische“ GE). Hier dienen die Biopsie mit dem typischen Bild der Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie und Schleimhautlymphozytose sowie der Nachweis von IgA-Transglutaminaseantikörpern (derzeit sensitivster und spezifischster Labortest) der Diagnosesicherung.

Die Therapie der GE besteht in glutenfreier Diät. Eine erhöhte Prävalenz insbesondere von Adenokarzinomen und malignen T-Zell-Lymphomen des Dünndarms fällt mit der Dauer der glutenfreien Diät. Nur bei Nichtansprechen auf eine Diät sollte systemisch mit Steroiden interveniert werden.

Sowohl die Sarkoidose als auch die GE zeichnen sich durch eine gestörte humorale und T-zelluläre Immunantwort aus. Für beide wird eine Assoziation zum Klasse-II-Haplotyp, insbesondere zu HLA-DR3 und -DQ2, angenommen. In einer kürzlich erschienenen Untersuchung zeigten bis zu 40% der Patienten mit Sarkoidose eine erhöhte gastrointestinale Immunreaktivität mit Nachweis von Anti-Gliadin-Antikörpern. Die Prävalenz von Symptomen im Vergleich zur Normalbevölkerung war nicht erhöht [3]. Zusammenfassend kommt es bei Patienten mit Sarkoidose zur Häufung einer „potenziellen“ GE, d. h. mit Sensibilisierung gegen Weizenprotein, aber ohne klinischen oder histologischen Nachweis der Erkrankung. Im Falle unserer Patientin zeigte sich die seltenere Assoziation einer Sarkoidose mit einer „atypisch“ verlaufenden GE mit positiven Antikörpern und typischer Histologie.

Internist 2006 · 48:1279–1283
DOI 10.1007/s00108-006-1729-1
© Springer Medizin Verlag 2006

O. Mühling · M. El-Nounou · C. Schäfer ·
D. Mühlbayer · C. Tympner · J. Behr
52-jährige Patientin mit positivem Troponin, Eisenmangelanämie und bekannter Sarkoidose

Zusammenfassung

Wir berichten über eine 52-jährige Patientin mit reaktiver Neurosarkoidose und „atypischer“ glutensensitiver Enteropathie (GE; asymptomatisch, IgA-Antikörper und Histologie positiv). Ein falsch-positiver Nachweis von kardialen Troponin I infolge der IgA-Antikörper führte zunächst zur Verdachtsdiagnose eines akuten Koronarsyndroms. Unter glutenfreier Diät waren die IgA-Antikörper rückläufig und der Troponin-I-Test dann negativ. Die Häufung einer „potenziellen“ GE (nur Antikörpernachweis) bei Patienten mit Sarkoidose wurde beschrieben. Das Zusammentreffen einer „atypischen“ GE und einer Sarkoidose ist selten.

Schlüsselwörter

Sarkoidose · Glutensensitive Enteropathie · Antikörper · Kardiales Troponin I

A 52-year-old patient with positive troponin, iron deficiency anemia and known sarcoidosis

Abstract

We report on a 52-year-old female patient with recurrent neurosarcoidosis and an „atypical“ course of celiac disease, with mild clinical features, positive IgA-antibodies and histology. In our patient, the IgA-antibodies led to a false positive troponin I test, and we initially suspected an acute coronary syndrome. With dietary treatment of the celiac disease, the antibodies decreased and the troponin I test became negative. The coincidental occurrence of sarcoidosis and „potential“ celiac disease (positive antibodies only) has been reported. The coincidence of an „atypical“ celiac disease and sarcoidosis is rare.

Keywords

Sarcoidosis · Celiac disease · Antibodies · Cardiac troponin I

Tab. 1 Differenzialdiagnose der kardialen Troponine

Kardiale Ursachen	Nichtkardiale Ursachen	Falsch-positiver Test
Myokardinfarkt	Lungenembolie	Heterophile Antikörper
Myokarditis	Thoraxtrauma	Autoimmunerkrankungen Rheumatoide Arthritis Glutensens. Enteropathie Nach Immunbildgebung (Krebstherapie)
Endokarditis	Medikamentenintoxikation	Exzessive Fibrinerhöhung
Perikarditis	Niereninsuffizienz	
Akute Herzinsuffizienz		

Falsch-pathologische Troponinerhöhungen

Die kardialen Troponine gelten als sensitivste und spezifischste Marker bei der Labordiagnostik des akuten Koronarsyndroms. Verschiedene, auch nicht direkt kardiale Ursachen können zur Erhöhung der Troponine führen (■ Tab. 1). Außerdem können immunologische Faktoren mit den für die Analytik gebräuchlichen Immunoassays interferieren. Dazu gehören z. B. heterophile Antikörper [2] und Rheumafaktoren [1]. Das Vorkommen heterophiler Antikörper wurde u. a. mit dem Vorliegen von Autoimmunerkrankungen assoziiert. Die heterophilen Antikörper kreuzreagieren dabei mit den tierischen Antikörpern der verwendeten Assays und können zu falsch-hohen Testergebnissen führen. In unserem Fall wies die fehlende Dynamik des Troponin I im Longitudinalverlauf auf eine falsche Positivität hin. Der negative Troponin-T-Test bestätigte den Verdacht. Retrospektiv gesehen resultierte der falsch-positive Test mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus der Interferenz der IgA-Transglutaminaseantikörper mit dem angewandten Luminiszenzimmunoassay zur Troponin-I-Analytik der Fa. Bayer. Durch die erfolgreiche diätetische Therapie der GE und den Abfall der Konzentration der Antikörper wurde der Troponin-I-Test im Verlauf negativ. Nach unseren Erkenntnissen ist dies der erste Fallbericht eines falsch-positiven Troponin I bei Vorliegen von IgA-Transglutaminaseantikörpern. Rheumafaktoren lagen im Falle unsere Patientin nicht vor und kommen daher als potenzieller Störfaktor nicht in Frage.

Fazit für die Praxis

Eine Eisenmangelanämie ohne Blutungsquelle ist bei asymptomatischer glutensensitiver Enteropathie nicht selten der entscheidende diagnostische Hinweis. Eine gestörte Immunreaktivität bei Sarkoidose kann bei genetisch prädisponierten zu einer erhöhten gastrointestinalen Immunreaktivität und damit zur GE führen. Ein erhöhter Troponinwert ohne Dynamik im Longitudinalverlauf ist verdächtig und sollte bei normaler Nierenfunktion oder gestörter Immunreaktivität mittels alternativem Test bestätigt werden.

Korrespondierender Autor

Dr. O. Mühling

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninistr. 15, 81377 München
olaf.muehling@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur

1. Dasgupta A, Banerjee SK, Datta P (1999) False-positive troponin I in the MEIA due to the presence of rheumatoid factors in serum: elimination of this interference by using a polyclonal antisera against rheumatoid factors. *Am J Clin Pathol* 112: 753–756
2. Fitzmaurice TF, Brown C, Rifai N et al. (1998) False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clin Chem* 44: 2212–2214
3. Papadopoulos KI, Sjoberg K, Lindgren S et al. (1999) Evidence of gastrointestinal immune reactivity in patients with sarcoidosis. *J Intern Med* 245: 525–531
4. Schafer C, Pape GR, Goke B (2002) 21-jährige Patientin mit rezidivierender Diarrhö, Gewichtsverlust, Beinödemen und Eisenmangel. *Internist* 43: 1459–1463
5. Smedema JP, Snoep G, Kroonenburgh MP van et al. (2005) Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 45: 1683–1690

Internist 2006 · 48:1279–1283
DOI 10.1007/s00108-006-1747-z
Online publiziert: 11. November 2006
© Springer Medizin Verlag 2006

G. D. Burchard

Sektion Tropenmedizin/Bernhard-Nocht-Ambulanz, Zentrum für Innere Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Malaria

Internist (2006) 47: 818–824

In den oben genannten Beitrag hat sich leider in Tab. 6 ein Fehler eingeschlichen: Artemether/Lumefantrin beim Erwachsenen wird am Therapietag 2 und 3 in einer Dosierung von jeweils 2x4 Tabletten verabreicht (nicht in einer Dosierung von jeweils 4 Tabletten).

Wir bitten um entsprechende Beachtung!

Die Online-Version des Originalartikels können Sie unter <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-006-1662-3> finden.

Hier steht eine Anzeige.