

Wechselseitige Fazialisparese bei einem Mädchen afrikanischer Herkunft

Fallbericht

Anamnese

Bei der bislang gesunden 7-jährigen Patientin aus Nigeria wurde in der Augenklinik bei beidseitiger granulomatöser Uveitis der Verdacht auf eine Tuberkulose geäußert und sie der Kinderrheumatologie zugewiesen. Bei der Patientin kam es bereits vor einem Monat aufgrund einer alternierenden Fazialisparese und Artikulationsstörungen in einer auswärtigen Klinik zu einer stationären Aufnahme. Seit dem Beginn der Symptomatik hatte die Patientin beidseitig gerötete Augen ohne Schmerzen oder Visusminderung. Die Eltern bemerkten zudem eine sich verschlechternde Hypakusis. Initial hatte sie einmalig Fieber ohne weitere systemische Symptome. Anamnestisch bestand keine organische oder anorganische Antigenexposition, keine Hausrenovierung erinnerlich.

Familienanamnese

Die Mutter hatte in der Vergangenheit eine Perineuritis nervi optici unklarer Genese und wurde mit Prednisolon behandelt. Das Schädel-MRT und die Liquoranalyse waren nicht wegweisend. Der Stiefvater hat eine latente Tuberkulose (IGRA-Positivität) und eine chronische Skleritis.

Aufnahmebefund

Guter Allgemeinzustand, eutropher Ernährungszustand. Beidseitige Rötung der Augen und Hypopyon bei Beleuchtung. Unauffälliger internistischer, muskuloskeletaler und neurologischer Befund, insbesondere keine restliche Fazialisparese. Keine Hautveränderungen, Arthritis, Hepatosplenomegalie oder Lymphknotenvergrößerung. Lungen beidseitig gut belüftet, kein Herzgeräusch oder Rhythmusstörung.

Labor und weitere Diagnostik

Laborchemisch zeigte sich eine leichte Erhöhung des Serumkalziums, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, ein erhöhter löslicher IL-2 (sIL2)-Rezeptor, erhöhte Immunglobuline und im Verlauf ein mild erhöhtes Angiotensin Converting Enzyme (ACE). Differenzialdiagnostisch wurde eine Tuberkulose durch einen negativen T-Spot sowie negative TB-PCR und Mikroskopie der Tränenflüssigkeit ausgeschlossen (► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Relevante Laborparameter im Verlauf der Erkrankung.

Parameter	Wert	Referenzbereich
CRP	< 1 mg/l	< 5
BSG	59 mm/h	< 20
Ca	2,73 mmol/l	2,00–2,65
25-OH Vitamin D	26 µg/l	30–50
ACE	119 U/l	29–112
Leukozyten	4,5 Tsd/µl	4,5–13
Lymphozyten	2,3 Tsd/µl	1,5–6,0
Hämoglobin	9,9 g/dl	11,8–15
Thrombozyten	404 Tsd/µl	180–520
ALT	36 U/l	< 35
AST	39 U/l	< 60
Lipase	48 U/l	< 60
Kreatinin	0,5 mg/dl	0,3–0,7
IgG	20 g/l	6–13
IgA	3 g/l	0,6–2,2
IgM	2,7 g/l	0,4–1,6
sIL2-Rezeptor	1454 kU/l	158–623
Lysozym	838 µg/l	700–2580
Calprotectin im Stuhl	216 µg/g	< 150
Kalzium/Kreatinin im Urin	0,09 mg/mg	< 0,21
Urinstatus	Leuko 70/µl	< 10
Urinkultur	negativ	negativ
T-Spot	negativ	negativ
TB-PCR in Tränenflüssigkeit	negativ	negativ
Liquor	Leuko 40/µl	< 4
CD4/CD8-Quotient im BAL	3,6	0,7–2,8

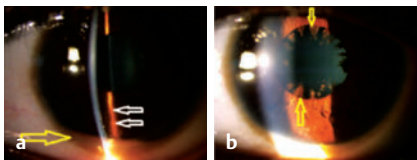
Bei der augenärztlichen Untersuchung mit Spaltlampe und Fundoskopie konnte der Befund mit einer granulomatösen Panuveitis vereinbart werden. Es zeigten sich für eine okuläre Sarkoidose typische Befunde, insbesondere beidseitige speckige Hornhautendothelbeschläge und Irisknötchen (Koeppel-Knötchen), zeltförmige anteriore Synechien, Glaskörperverdichtungen (Snowballs) und periphere chorioretinale Läsionen (► **Abb. 1**). [1]

Die pädaudiologische Untersuchung ergab eine hochgradige, an Taubheit grenzende Hypakusis rechts sowie eine leicht bis mittelgradige Höreinschränkung links. Der initiale Befund wurde durch BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry) bestätigt. Hier zeigten sich rechts bis 100 dB keine Potenziale, links ließen sich Potenziale bis

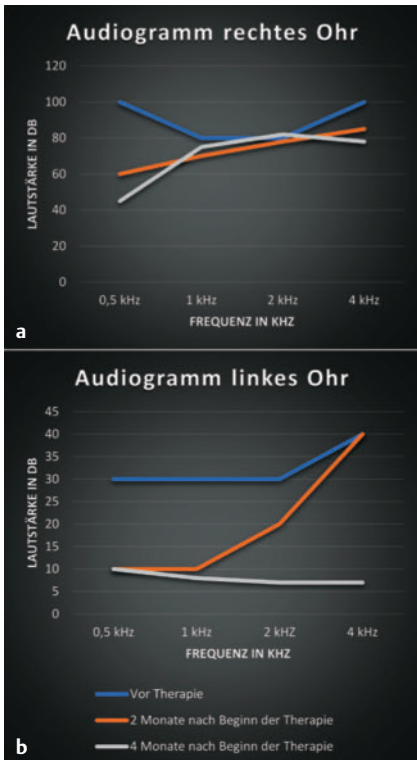
50 dB in der Luftleitung und bis 40 dB in der Knochenleitung ableiten (► **Abb. 2**).

Die weitere apparative Diagnostik ist in ► **Tab. 2** zusammengefasst. Hiermit konnte eine Lungenbeteiligung ausgeschlossen werden. Das Schädel- und Innenohr-MRT konnte eine chronische Sinusitis sowie Cochleitis und Labyrinthitis als Teil des Krankheitsbildes nachweisen. Das FDG-PET/CT vom Herzen ist in ► **Abb. 3** dargestellt und zeigt dezente FDG-Anreicherungen linksventrikulär, die keine klinischen Konsequenzen für die Patientin bedeuten (sie hat keine Herzrhythmusstörungen und keine Herzfunktionsminderung).

Zur Diagnosesicherung erfolgte eine Biopsie der chronisch entzündeten maxillären Nasennebenhöhlen. In der Histologie zeig-



► **Abb. 1** (a) Granulomatöser Hypopyon (gelber Pfeil) und speckige Retrokornealbeschläge auf dem Endothel (weiße Pfeile); (b) nach der Therapie zirkuläre hintere Synechien (gelbe Pfeile), keine Beschläge und kein Hypopyon mehr.

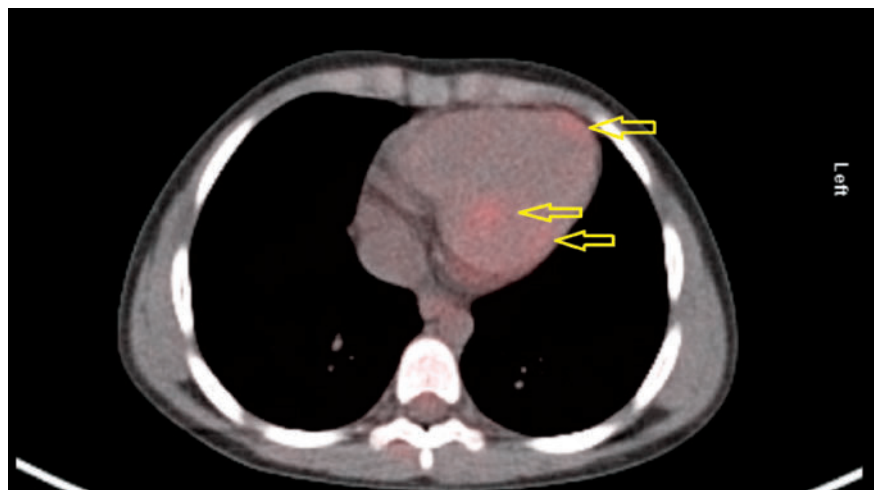


► **Abb. 2** (a) Audiogramm des rechten Ohrs: Initial schwere Hörminderung in allen Frequenzen. 4 Monate nach Beginn der Therapie mittelschwere Schwerhörigkeit bei der Frequenz von 0,5 kHz, bei 1–4 kHz weiterhin ausgeprägte Schwerhörigkeit mit der Lautspiegelgrenze von 80 dB. (b) Audiogramm des linken Ohrs: Initial leichte bis mittelschwere Hörminderung in allen Frequenzen. 4 Monate nach Beginn der Therapie völlig normales Hörvermögen.

ten sich einzelne epitheloidzellige Granulome mit Nachweis von Riesenzellen in der Nachbarschaft. Der Befund war mit einer Sarkoidose vereinbar. Kein Nachweis einer Eosinophilie, keine Vaskulitis. Pilze oder säurefeste Stäbchen ließen sich ebenfalls nicht nachweisen (► **Abb. 4**).

► **Tab.2** Befunde der apparativen Diagnostik mit Betonung von sarkoidosetypischen Pathologien.

Diagnostik	Befund
Röntgen Thorax	Keine hiläre Lymphadenopathie, keine noduläre Lungenveränderungen.
Lungenfunktion	Leicht erhöhter Atemwegswiderstand, keine Restriktions- oder Obstruktionszeichen (FVC 106 %, FEV ₁ 103 %). Unauffällige Diffusionsmessung (DLCO) 117 %.
Echokardiografie	Gute ventrikuläre Funktion, keine Verdünnung des interventrikulären Septums.
EKG, Langzeit-EKG	Keine ventrikuläre Extrasystolie oder Tachykardie, kein AV-Block.
Schädel-MRT	Verlegter Sinus maxillaris und Cellulae ethmoidales rechts, etwas verstärktes pachymeningeales Kontrastenhancement, sonst unauffälliger Befund, insbesondere keine Raumforderung und keine Weißsubstanzläsionen.
MRT Innenohr	Labyrinth und Cochlea beidseits ohne Anhalt für Fehlbildungen. Nervus vestibulocochlearis beidseits normal. Keine Raumforderungen. Zeichen der Labyrinthitis/Cochleitis beidseits.
FDG-PET/CT	Kein Nachweis einer FDG-aviden bilhilären/mediastinalen Lymphadenopathie, Lungen ohne Nachweis eines sarkoidosetypischen perilymphatischen Aussaat. Teils fokal imponierende FDG-Anreicherungen linksventrikulär (im Apex, im basalen Septum sowie im Bereich eines Papillarmuskels lateral). Siehe ► Abb. 3 . Verlegter Sinus maxillaris und Cellulae ethmoidales rechts passend zu einer Sinusitis. Sonst keine auffällige FDG-Organanreicherungen.
Herz-MRT	Keine pathologische Kontrastaufnahme, keine Granulome.
Ultraschall vom Abdomen	Keine Lymphadenopathie, keine Hepatosplenomegalie, keine Nephrokalzinose.



► **Abb. 3** FDG-PET/CT vom Herzen. Dezentere FDG-Anreicherungen im Apex sowie linksventrikulär basal (gelbe Pfeile).

Therapie und Verlauf

Nach der histologischen Diagnosesicherung erhielt die Patientin eine intensive Therapie mit Steroidpulsen (Methylprednisolon 20 mg/kg jeweils über 3 Tage alle 4 Wochen), Methotrexat 15 mg/m² wöchentlich und Adalimumab 20 mg alle 2 Wochen. Zusätzlich erfolgte eine Lokaltherapie der Augen mit Inflanefran forte

Augentropfen, welche initial stündlich verabreicht wurden. Aufgrund der schweren Organbeteiligung mit der Gefahr eines persistierenden Hörverlustes und Blindheit wurde die Biologika-Therapie gleich nach der Diagnosesicherung begonnen. Unter der intensiven Therapie kam es nach 4 Monaten zur Normalisierung des Hörvermögens links und zu einer geringen Besserung

rechts (ca. 20 dB). (► **Abb. 2**). Die Patientin trägt derzeit ein Hörgerät rechts. Im MRT zeigen sich aktuell keine entzündlichen Veränderungen im Innenohr. Außerdem kam es zur vollständigen Ausheilung der Uveitis, jedoch mit zirkulären Synechien als Folgeschäden. Der Visus blieb unbeeinträchtigt.

Diskussion – Sarkoidose im Kindesalter

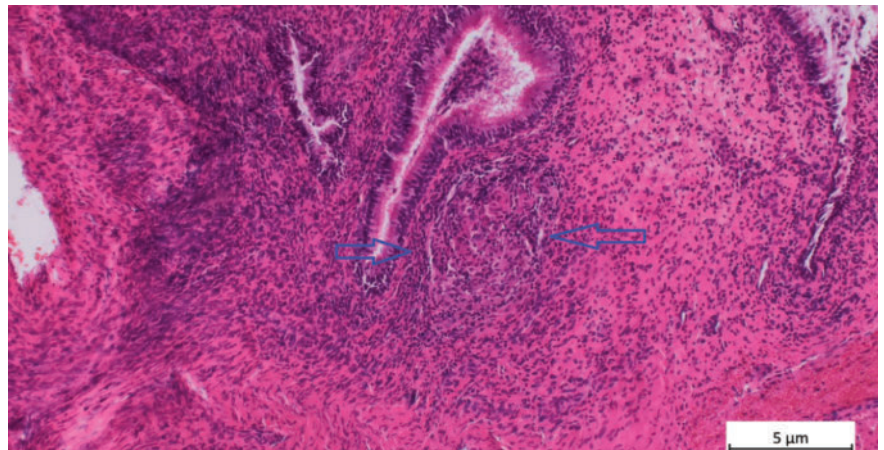
Epidemiologie und Ätiopathogenese

Die Sarkoidose im Kindesalter stellt eine sehr seltene Diagnose dar. Die geschätzte Inzidenz in dieser Altersgruppe beträgt ca. 0,4–0,8/100 000 [2]. Ätiologisch wird eine granulomatöse entzündliche Reaktion bei genetisch prädisponierten Menschen nach einer Exposition zu unterschiedlichen Umweltfaktoren, z. B. zu organischen oder anorganischen Antigenen, diskutiert [3]. Mehrere Studien zeigen eine Prädominanz von Patienten afrikanischer Herkunft [2, 4, 5].

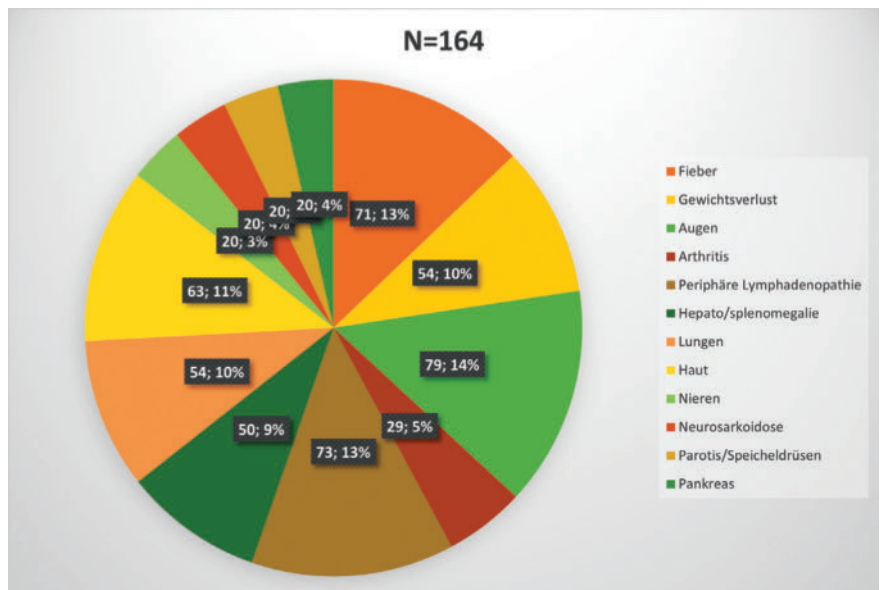
Klinischer Befund und Diagnosestellung

Die Diagnose einer Sarkoidose basiert auf 3 Kriterien: entsprechende klinische Präsentation, Histologie mit nichtverkäsenden Granulomen und Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen [6]. Im Vergleich zu Erwachsenen präsentieren sich Kinder häufiger mit systemischen Symptomen, einschließlich Fatigue, und haben eine Beteiligung von mehreren Organen. Mehr als 2 betroffene Organe wurden bei 99/116 (85 %) Kindern mit Sarkoidose nachgewiesen [7–9]. Die häufigsten Symptome sind Augenentzündungen, periphere Lymphadenopathie, Fieber, Haut- und Lungenbeteiligung und Gewichtsverlust (► **Abb. 5**).

Unsere Patientin zeigte ein entsprechendes klinisches Bild mit granulomatöser Panuveitis kombiniert mit wechselseitiger Fazialisparese und initialem Fieber. Diese Symptomatik wurde als inkomplettes Heerfordt-Syndrom beschrieben und gilt als eine spezifische Manifestation einer Sarkoidose. Die komplette Form beinhaltet zusätzlich eine Parotisschwellung, die bei unserer Patientin jedoch fehlte [11]. Unsere Patientin wies zudem einen Hörverlust aufgrund einer Cochleitis auf. Dies wurde bei ca. 3 %



► **Abb. 4** Histologie des Nasennebenhöhlenbiopsats. Epitheloidzelliges nichtnekrotisierendes Granulom mit Riesenzellen. In der Umgebung Lymphozyten. Keine vermehrte Eosinophilie. (Blauer Pfeil: Epitheloidzelliges Granulom mit Riesenzellen)



► **Abb. 5** Häufigste Symptome und ihre Prävalenz in 4 großen Kohorten von Patienten mit Sarkoidose im Kindesalter [2, 4, 5, 10].

der Kinder mit Sarkoidose beschrieben [2, 4, 5].

Bei dem initial durchgeführten FDG-PET/CT zeigte sich ein pathologischer Befund, der für eine kardiale Beteiligung sprach, allerdings konnte dieser Befund durch das erst 4 Monate nach Therapiebeginn durchgeführte MRT nicht bestätigt werden. Des Weiteren wies die Patientin zu keinem Zeitpunkt kardiale Symptome wie z. B. ventrikuläre Funktionseinschränkung oder Rhythmusstörungen auf. Bei der Diagnose einer kardialen Sarkoidose kommen insbesondere ein AV-Block, andere Überleitungs-

störungen oder ventrikuläre Tachykardien vor. Generell wird nur ein EKG und ggf. eine Echokardiografie bei asymptomatischen Patienten mit Sarkoidose als Screeninguntersuchung zum Ausschluss einer kardialen Beteiligung empfohlen [12, 13]. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine kardiale Sarkoidose ist zur Bestätigung das Herz-MRT Methode der ersten Wahl [12]. Bei unserer Patientin sind aufgrund des initialen PET/CT-Befunds auch jährliche Echokardiografie und Langzeit-EKG sowie Troponin und NT-proBNP-Kontrollen geplant.

Die extrakardiale Sarkoidose konnte in unserem Fall histologisch gesichert werden. Unterstützend konnten wir im Verlauf eine Erhöhung des ACE, sIL2-Rezeptor sowie eine Hyperkalzämie nachweisen. Zusätzlich erhöhte der erhöhte CD4/CD8-Quotient im BAL den Verdacht auf die richtige Diagnose.

Biomarker

Zurzeit existieren keine ausreichend spezifischen und sensitiven Biomarker zur Diagnose einer Sarkoidose. Verschiedene Biomarker sowie das oben genannte ACE, soluble IL-2-Rezeptor, Hyperkalzämie, CD4/CD8-Quotient im BAL sowie Chitotriosidase (CTO) und KL-6 (Krebs von den Lungen-6) wurden mit der Sarkoidose assoziiert. Studien bei Kindern jedoch zeigten, dass bekannte Marker wie das ACE bei ca. 55–76% und das Serumkalzium nur bei 7–30% der Kinder mit Sarkoidose erhöht waren [7–9, 14]. CTO und KL-6 gelten heutzutage als Biomarker mit der besten Spezifität und Sensitivität. CTO wird in aktivierten Makrophagen und Granulozyten in u. a. Sarkoidgranulomen sezerniert und korreliert mit Erkrankungsaktivität, Schweregrad und Multiorganbeteiligung. Erhöhte Werte wurden bei mehr als 90% der Patienten mit aktiver Sarkoidose beobachtet [15]. CTO ist besonders für das Monitoring von Patienten mit extrapulmonaler Beteiligung geeignet. Auf der anderen Seite wird KL-6 von zerstörten und regenerierenden Pneumozyten II sezerniert und entspricht dem Schweregrad der Lungenbeteiligung durch die Sarkoidose [16]. Diese 2 vielversprechenden Marker wurden bei Kindern nicht systematisch untersucht und sind auch nicht routinemäßig verfügbar. Wichtig könnte eine DNA-Asservierung zur Herstellung einer DNA-Biobank von allen Sarkoidosefällen für eine zukünftige molekulargenetische Diagnostik sein.

Differenzialdiagnosen

Von der Sarkoidose ist die autoinflammatorische Granulomatose, das Blau-Syndrom, zu unterscheiden. Es ist durch eine typische Trias mit Beteiligung von Augen, Haut und Gelenken gekennzeichnet. Als Ursache liegen Mutationen im *NOD2*-Gen vor [17]. Andere Differenzialdiagnosen schließen Tuberkulose, andere Mykobakterien-Infektionen, Pilzinfektionen, granulomatöse Entzündungen im Rahmen von Immun-

defekten, Lymphome, Granulomatose mit Polyangiitis, medikamenteninduzierte Granulomatosen und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen ein. Bei Uveitis und Hörstörung käme auch das Cogan-Syndrom in Frage. Dabei werden jedoch keine Granulome nachgewiesen.

Therapie und Prognose

Es stehen keine offiziellen Therapieleitlinien für die Sarkoidose im Kindesalter zur Verfügung. In den publizierten Studien erhielten fast 90% (103/116) der Kinder eine systemische Steroidtherapie entweder peroral oder als intravenöse Pulstherapie. Die Dauer der Steroidtherapie betrug durchschnittlich 9–24 Monate [7–9]. In einer Kohortenstudie wurden cDMARD bei 75% der Patienten eingesetzt. Methotrexat war das am häufigsten verwendete cDMARD (bei 28/48, 58%), gefolgt von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil [7–9]. Bei cDMARD-Therapie-refraktären Patienten zeigten sich TNF-Inhibitoren als Mittel der Wahl [18]. Auch JAK-Inhibitoren werden aktuell in klinischen Studien bei Erwachsenen mit Sarkoidose getestet (ClinicalTrials.gov: NCT03793439 and NCT03910543).

Bezüglich der langfristigen Prognose gibt es eine große französische Studie mit 52 Kindern mit Sarkoidose mit einem Follow-up von 11,5 Jahren. Hier zeigte sich, dass nur bei der Hälfte der Patienten die Sarkoidose ohne Therapie zum Zeitpunkt der Transition zum Erwachsenenalter in Remission war. Die andere Hälfte benötigte weiterhin eine Therapie. Darüber hinaus traten bei 5/26 (19%) der Patienten in Remission ohne Therapie ein Rezidiv im Erwachsenenalter auf. Am Ende der Follow-up-Periode benötigten 24/52 (46%) Patienten eine Therapie, um eine Kontrolle der Erkrankung zu erhalten, bei 4/52 (8%) konnte die Erkrankung nicht kontrolliert werden. Todesfälle traten nicht auf, ein Patient benötigte mit 49 Jahren eine Lungentransplantation [18]. Somit muss eine lebenslange Betreuung der Sarkoidose-Patienten betont werden.

FAZIT

Bei granulomatöser Entzündung sollte eine Sarkoidose in Betracht gezogen werden. Eine histologische Diagnosesicherung muss in allen Fällen angestrebt werden. Die Sarkoidose im Kindesalter ist durch multiorgane Beteiligung, systemische Symptome und Rezidive bis in das Erwachsenenalter gekennzeichnet.

Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Das Einverständnis der sorgeberechtigten Person der Patientin für die Publikation des Fallberichts liegt vor.

Autorinnen/Autoren



Kristina Rücklová

Pädiatrie 2, Klinikum Stuttgart



Anita Heinkele

Pädiatrie 2, Klinikum Stuttgart



Friederike Blankenburg

Pädiatrie 2, Klinikum Stuttgart



Matthias S. Dettmer

Institut für Pathologie, Klinikum Stuttgart



Dina Alnaggar
Augenklinik, Klinikum
Stuttgart



Markus A. Rose
Zentrum für angeborene
Lungenerkrankungen,
Klinikum Stuttgart



Barbara Gerold
Pädiatrische HNO, Klinikum
Stuttgart



Peter Amrhein
Pädiatrische HNO, Klinikum
Stuttgart



Anton Hospach
Pädiatrie 2, Klinikum
Stuttgart

Korrespondenzadresse

Kristina Rücklová
Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie
am Klinikum Stuttgart (ZEPRAS)
Pädiatrie 2 – Allgemeine und Spezielle
Pädiatrie
Olga-Hospital Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart
Deutschland
k.ruecklova@klinikum-stuttgart.de

Literatur

- [1] Mochizuki M, Smith JR, Takase H et al. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *British Journal of Ophthalmology* 2019; 103: 1418–1422
- [2] Nathan N, Marcelo P, Houdouin V et al. Lung sarcoidosis in children: update on disease expression and management. *Thorax* 2015; 70: 537–542
- [3] Nathan N, Montagne M-E, Macchi O et al. Exposure to inorganic particles in paediatric sarcoidosis: the PEDIASARC study. *Thorax* 2022; 77: 404–407
- [4] Gedalia A, Khan TA, Shetty AK et al. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1879–1884
- [5] Nott K, Nott V, Lever E et al. Pediatric Sarcoidosis: Retrospective Analysis of Biopsy-Proven Patients. *J Rheumatol* 2022; 50(7): 924–933
- [6] Nathan N, Sileo C, Calender A et al. Paediatric sarcoidosis. *Paediatr Respir Rev* 2019; 29: 53–59
- [7] Hoffmann AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr* 2004; 93: 30–36
- [8] Sève P, Pacheco Y, Durupt F et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells* 2021; 10: 766
- [9] Crouser ED, Maier LA, Wilson KC et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: e26–e51
- [10] Bennett D, Cameli P, Lanzarone N et al. Chitotriosidase: a biomarker of activity and severity in patients with sarcoidosis. *Respir Res* 2020; 21: 6
- [11] Bergantini L, Bianchi F, Cameli P et al. Prognostic Biomarkers of Sarcoidosis: A Comparative Study of Serum Chitotriosidase, ACE, Lysozyme, and KL-6. *Dis Markers* 2019; 2019: 1–7
- [12] Matsuda T, Kambe N, Ueki Y et al. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1492–1499
- [13] Chauveau S, Jeny F, Montagne M-E et al. Child–Adult Transition in Sarcoidosis: A Series of 52 Patients. *J Clin Med* 2020; 9: 2097

Bibliografie

arthritis + rheuma 2023; 43: 345–349
DOI 10.1055/a-2132-6790
ISSN 0176-5167
© 2023. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany