Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01015-6>
Eingegangen: 8. Juni 2020
Angenommen: 29. Juli 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion

B. Koletzko, München
T. Lücke, Bochum
E. Mayatepek, Düsseldorf
N. Wagner, Aachen
S. Wirth, Wuppertal
F. Zepp, Mainz

M. Münden¹ · V. Leivaditis² · C. Comeau¹ · M. Möllers² · E. Hamelmann¹ · G. Classen¹

¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderzentrum, Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH, Bielefeld, Deutschland

² Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und Kinderradiologie, Kinderzentrum, Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH, Bielefeld, Deutschland

Akute partielle Okulomotoriusparese

Hochaktiver Beginn einer multiplen Sklerose bei einem 8 Jahre alten Mädchen

Aktuelle Anamnese

Einweisung eines 8 Jahre alten Mädchens mit seit 4 Tagen bestehendem Schielen und Doppelbildern. Eine Woche vor Symptombeginn habe sich die Patientin einen Tag lang über Schüttelfrost sowie starke Kopf- und Nackenschmerzen beklagt. Laut der Mutter sei sie in den darauffolgenden Tagen ruhiger und weinerlicher als sonst gewesen. Am Vortag wurde im Rahmen einer ophthalmologischen Untersuchung eine akute partielle Okulomotoriusparese diagnostiziert. Die stationäre Aufnahme erfolgte nun zur neurologischen Abklärung.

Vorgeschichte

Anamnestisch bestanden keine Hinweise auf relevante Vorerkrankungen oder ein stattgehabtes Trauma. Bisher unauffällige Vorsorgeuntersuchungen mit normaler Entwicklung. Impfstatus entsprechend der aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO). Keine Allergien. Keine Dauermedikation. Die erhobene Familienanamnese insbesondere zu neurologischen Vorerkrankungen war bis auf eine bekannte Migräne im weiteren familiären Umfeld der Patientin unauffällig.

Klinischer Befund

Acht Jahre altes, kooperativ-freundliches Mädchen im guten Allgemeinzustand, internistisch-pädiatrischer Untersuchungsbefund unauffällig. Stabile Vitalzeichen. 35,7 kg, 131 cm.

Neurologische Untersuchung: partieller Ausfall des III. Hirnnervs mit Parese des M. rectus medialis rechts und damit Verlust der Adduktionsfähigkeit des rechten Auges mit Doppelbildern beim Blick über die Mittellinie. Restliche Muskelfunktionen des rechten N. oculomotorius (M. rectus superior, M. rectus inferior, M. obliquus inferior sowie M. sphincter pupillae, M. ciliaris und M. levator

Abb. 1 ◀ T2-gewichtete cMRT-Aufnahmen mit hyperintensen Läsionen juxtakortikal und periventrikulär (a) sowie infratentoriell (b)

Abb. 2 ◀ T1-gewichtete cMRT-Aufnahmen mit kontrastmittelaufnehmenden Läsionen juxtakortikal (a) und infratentoriell (b)

Abb. 3 ◀ T2-gewichtete cMRT-Aufnahme im Verlauf nach 3 Monaten mit neu nachgewiesenen Marklagerläsionen auf Höhe des Trigonums des rechten Seitenventrikels

palpebrae) waren intakt. Beidseitiger vertikaler Nystagmus beim Aufwärtsblick.

Übriger neurologischer Status unauffällig, insbesondere Sensibilität, Motorik, Koordination, Reflexstatus und Untersuchung der weiteren Hirnnerven.

Untersuchungsgang

Normale bzw. klinisch nicht relevant veränderte Werte für Blutbild, CRP, BSG, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, CK, Osmolalität, LDH, Blutzucker, Lactat, GPT, GOT, γ -GT, Cholesterinesterase,

se, AP, Amylase, Lipase, Folsäure und Vitamin B₁₂.

In der kraniellen MR-Tomographie ließen sich 10 periventrikuläre, 12 juxtakortikale sowie eine infratentorielle T2-hyperintense Läsion abgrenzen (Abb. 1). Davon zeigten 2 Läsionen eine Kontrastmittelanreicherung (Abb. 2). Die MRT-Untersuchung des Spinalkanals war unauffällig.

Im Liquor zeigten sich zusätzliche oligoklonale Banden als Hinweis für eine intrathekale Synthese von Immunglobulinen im Rahmen einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung. Keine Pleozytose oder intrathekale Albuminerhöhung. Kein serologischer Nachweis von Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein(MOG)-Antikörpern und Aquaporin-4(AQP4)-Antikörpern.

Zur weiteren Differenzialdiagnostik erfolgten Untersuchungen (Antikörperquotienten bzw. PCR aus Liquor-Serum-Paar) auf neurotrope Viren (Influenza-A-Virus, RSV, Adenoviren, CMV, FSME-Viren, MMR-Viren, HSV, EBV und VZV) und Borrelien, die keine pathologischen Befunde erbrachten. Ebenfalls unauffällig blieben folgende Laborparameter: ANA, Rheumafaktor, Kardioplipinantikörper, β_2 -Glykoprotein-Antikörper und ACE.

Die elektrophysiologischen Untersuchungen (EEG, AEP, Medianus- und Tibialis-SSEP) zeigten altersentsprechende

Normalbefunde. Auf die sonographische Untersuchung des Abdomens mit Restharnbestimmung wurde verzichtet, da eine spinale Beteiligung im MRT nicht nachweisbar war.

Therapie und Verlauf

Noch vor Erhalt aller Befunde wurde unter dem dringenden Verdacht auf einen (ersten) Schub einer noch nicht diagnostizierten *multiplen Sklerose* (MS) umgehend mit der leitliniengemäßen Akuttherapie mit Methylprednisolon (tägliche Einzeldosis 20 mg/kgKG, max. 1 g, als Kurzinfusion über insgesamt 5 Tage) begonnen.

Hierunter war die Symptomatik langsam, aber stetig rückläufig. Neun Tage nach Ende der Steroidtherapie erfolgte eine neuropädiatrische Verlaufskontrolle. Hier zeigte sich die Patientin beschwerdefrei. Sowohl die Parese des rechten M. rectus medialis als auch der beidseitige Nystagmus waren zu diesem Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar.

Darüber hinaus wurde die Empfehlung zu einer krankheitsmodifizierenden Therapie mit Fingolimod unter der Annahme einer wahrscheinlich hochaktiven, schubförmigen bzw. rasch fortschreitenden Verlaufsform einer MS ausgesprochen. Dieser konnten sich die Eltern genauso wenig anschließen wie einer ebenfalls diskutierten Interferontherapie. Stattdessen entschieden sie sich für eine alternativmedizinische Behandlung. Es konnte lediglich eine MRT-Verlaufskontrolle nach 3 Monaten vereinbart werden. In dieser Untersuchung wurde eine neue T2-hyperintense Marklagerläsion auf Höhe des Trigonums des rechten Seitenventrikels festgestellt (■ Abb. 3). Aufgrund dessen wurde erneut der Beginn einer immunmodulierenden Therapie empfohlen. Zur Einholung einer Zweitmeinung wurde eine ambulante Vorstellung in einem Kompetenzzentrum für MS im Kindesalter nahegelegt.

Diskussion

Präsentation einer besonders interessanten Patientengeschichte eines 8-jährigen Mädchens mit plötzlich aufgetre-

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01015-6>
© Der/die Autor(en) 2020

M. Münden · V. Leivaditis · C. Comeau · M. Möllers · E. Hamelmann · G. Classen

Akute partielle Okulomotoriusparese. Hochaktiver Beginn einer multiplen Sklerose bei einem 8 Jahre alten Mädchen

Zusammenfassung

Präsentiert wird der Fall eines 8 Jahre alten Mädchens mit Schielen, Doppelbildern und Nystagmus bei akuter partieller Okulomotoriusparese. Auffällige MRT-Untersuchung mit zahlreichen intrakraniellen Veränderungen mit Dissemination in Raum und Zeit. In der Liquordiagnostik Nachweis intrathekaler Antikörpersynthese mit oligoklonalen Banden. Bei hochaktiver multipler Sklerose Beginn mit

einer Steroidtherapie und darauffolgendem schnellen Symptommrückgang. Progress nach 3 Monaten bei Nichtbeginn der empfohlenen immunmodulierenden Therapie.

Schlüsselwörter

Demyelinisierende Erkrankung · Hirnnerven · Doppelbilder · Oligoklonale Banden · Immunmodulierende Therapie

Acute partial oculomotor paresis. Highly active onset of multiple sclerosis in an 8-year-old girl

Abstract

This article presents the case of an 8-year-old girl with strabismus, diplopia and nystagmus as first symptoms of acute partial oculomotor palsy. Magnetic resonance imaging (MRI) showed many intracranial alterations with dissemination in time and space. The cerebrospinal fluid examination showed intrathecal antibody formation with oligoclonal bands. Under the assumption of a highly active multiple sclerosis, intravenous

steroid treatment was initiated, which resulted in a rapid regression of symptoms. The recommended immunomodulatory treatment was not given and the control MRI after 3 months showed disease progression.

Keywords

Demyelinating disease · Cranial nerves · Diplopia · Oligoclonal bands · Immunomodulating therapy

tenem partiellen neurologischen Ausfall des III. Hirnnervs. Der zusätzlich bestehende vertikale Nystagmus deutet auf eine über das Kerngebiet des N. oculomotorius hinausgehende, mesenzephal Affektion (■ Abb. 2). Wegen des erstmaligen Auftretens der Symptome wurde u. a. an eine akute Infektion und an eine *akute disseminierte Enzephalomyelitis* (ADEM) gedacht. Gegen Letztere spricht das Fehlen eines enzephalopathischen Geschehens. In der MR-Tomographie wurden entsprechend den revidierten McDonald-Kriterien die räumliche Dissemination (T2-hyperintense Läsionen in mindestens 2 der 4 typischen Regionen) und die zeitliche Dissemination (gleichzeitige Präsenz von Kontrastmittel-(Gadolinium)-aufnehmenden und Nicht-Kontrastmittel-(Gadolinium)-aufnehmenden Läsionen) nachgewiesen [1, 2]. Die zeitliche Dissemination wurde ferner durch den Nachweis oligoklonaler Banden bestätigt [2].

Somit sind die bildmorphologischen, klinischen und Liquorbefunde eindeutig mit der Diagnose *multiple Sklerose* vereinbar.

Leitliniengemäß soll mit Diagnosestellung einer akuten MS eine krankheitsmodifizierende Dauertherapie eingeleitet werden. Für die milde und moderate Verlaufsform stehen Interferon- β oder Glatirameracetat (Copaxone®/TEVA) zur Verfügung [3]. Im Kindesalter sind die rekombinanten Interferon-Präparate Betaferon®, Extavia® (jeweils IFN- β -1b) und Avonex® (IFN- β -1a) ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Das IFN- β -1a-Präparat Rebif® hat eine Zulassung ab dem 2. Lebensjahr [3].

Das junge Alter der Patientin und die hohe Läsionslast deuten auf eine hochaktive Verlaufsform hin, obgleich die formalen Kriterien (noch) nicht erfüllt sind [3]. Als nachgewiesen gilt die hochaktive Verlaufsform, wenn unter einer verlaufsmodifizierten Therapie im

vorhergehenden Jahr sich mindestens ein Schub klinisch manifestiert hat und mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen oder mindestens eine Kontrastmittel(Gadolinium)-anreichernde Läsion im kraniellen MRT-Bild nachweisbar ist. Zur Behandlung der hochaktiven Verlaufsform kommen Natalizumab (Tysabri®/Biogen Idec) und Fingolimod (Gilenya®/Novartis) infrage [3]. Aufgrund schwerer Nebenwirkungen [4] ist der Einsatz von Alemtuzumab (Lemtrada®/Sanofi-Aventis) im Kindesalter derzeit nicht empfohlen. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken empfehlen wir den Off-Label-Einsatz von Fingolimod [5], da anzunehmen ist, dass durch die leitliniengerechte Behandlung mit einem Basistherapeutikum keine ausreichende Schubkontrolle erzielt werden kann. Bei Fingolimod handelt es sich um ein Sphingosin-1-Phosphat-Analogon, das die Migration der T2-Lymphozyten in das Zentralnervensystem blockiert und so das autoinflammatorische Geschehen unterdrückt. In der PARADIGMS-Studie führte der Einsatz von Fingolimod im Vergleich mit Interferon- β -1a zu einer signifikant höheren Reduktion der jährlichen Rezidivrate und zu deutlich weniger neuen MRT-Läsionen [6]. Nachteilig war die höhere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen. Dennoch führte diese Studie mit zur Zulassung des Präparats ab dem 10. Lebensjahr in den Vereinigten Staaten von Amerika [7] und in der EU [8]. Damit ist es das erste und bislang einzige im Kindesalter zugelassene Medikament für die hochaktive MS-Verlaufsform.

Fazit für die Praxis

- Die multiple Sklerose (MS) muss bei Hirnnervenausfälle Teil der Differenzialdiagnostik sein.
- Die MS-Leitlinie im Kindesalter für Diagnostik und Therapie steht zur Verfügung.
- Verlaufsformunabhängige MS-Akuttherapie mittels Methylprednisolon für 3 bis 5 Tage.
- Umgehende Einleitung einer der Verlaufsform angemessenen krankheitsmodifizierenden Therapie.

— Vorstellung in einem Kompetenzzentrum bei hochaktiver Verlaufsform und/oder schwierigen klinischen Verläufen.

Korrespondenzadresse

M. Münden

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderzentrum, Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH
Burgsteig 13, 33617 Bielefeld, Deutschland
martin.muenden@evkb.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Münden, V. Leivaditis, C. Co-meau, M. Möllers, E. Hamelmann und G. Classen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Polmann CH et al (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69(2):292–302
2. Thompson AJ, Brenda L, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17(2):162–173

3. Blascheck A, Müller-Felber W, Heinen F, Huppke P (2017) S1-Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose. *Bayrisches Ärzteblatt*
4. Paul-Ehrlich-Institut (2020) LEMTRADA (Alemtuzumab): Einschränkung der Indikation, zusätzliche Gegenanzeigen und risikominimierende Maßnahmen. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/20-01-24-rhb-lemtrada-alemtuzumab.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Zugriffen: 16. Juli 2020
5. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D et al (2019) Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 25(1):72–80
6. Chitnis T et al (2018) Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med* 379(11):1017–1027
7. FDA (2018) FDA expands approval of Gilenya to treat multiple sclerosis in pediatric patients. <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approval-gilenya-treat-multiple-sclerosis-pediatric-patients>. Zugriffen: 4. Dez. 2019
8. European Medicines Agency (2019) Gilenya. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>. Zugriffen: 4. Dez. 2019