

Ein Heerfordt-Syndrom muss nicht immer eine Sarkoidose sein

Febris uveoparotidea

Alexandra L. E. Hubler, dipl. Ärztin^a; KD Dr. med. Elisabeth Weber^a; Dr. med. Annelies Schnider^b;
Dr. med. Stephan Ullrich^c; Dr. med. Bettina Landau^d; Prof Dr. med. Lars C. Huber^a

Stadsspital Waid und Triemli, Zürich: ^aKlinik Innere Medizin, Departement Innere Medizin; ^bKlinik für Viszeralchirurgie, Departement Chirurgie; ^cInstitut für Radiologie und Nuklearmedizin, Departement Medizinische Plattformen; ^dInstitut für Pathologie, Departement Medizinische Institute

Hintergrund

Wir berichten über einen bis anhin gesunden jungen Patienten, der sich klinisch mit dem Bild einer Febris uveoparotidea vorstellte. Die Abklärungen führten zu einer seltenen Diagnose mit einer bisher nicht beschriebenen Assoziation.

Fallbericht

Anamnese

Ein bisher gesunder, 43-jähriger Patient stellte sich mit Fieber, beidseitiger Parotitis, Uveitis, Mundtrockenheit und Gliederschmerzen auf unserer Notfallstation vor. Die Beschwerden dauerten bereits eine Woche an und zeigten unter empirischer Antibiotikatherapie (Amoxicillin-Clavulansäure) keine Besserung. Die persönliche Vorgeschichte, Reise- und Familienanamnese waren bland. In der Systemanamnese berichtete der Patient über intermittierende, wandernde und jeweils spontan regredierende, diffuse Gelenksbeschwerden mit Schmerzen und Schwellung an einzelnen grossen Gelenken seit fünf Jahren. Diese dauerten jeweils nur Tage bis wenige Wochen und wurden vom Hausarzt mit Analgetika behandelt. Eine Gelenkpunktion sei aber nie durchgeführt worden.

Status

Der Patient präsentierte sich febril (Körpertemperatur bis 40 °C), die übrigen Vitalparameter waren normal. In der klinischen Untersuchung imponierte eine Schwellung beider Parotiden. Zeichen für eine Tonsillitis oder einen pharyngealen Entzündungszustand lagen nicht vor. Zervikal und supraklavikulär waren diskret vergrösserte, indolente Lymphknoten palpabel, die übrigen Lymphknotenstationen waren frei. Bei klinisch apparenter Xerophthalmie wurde zudem eine bilaterale Panuveitis festgestellt.

Befunde

Die rein klinische Präsentation entsprach damit dem Syndrom einer Febris uveoparotidea (Heerfordt-Syndrom). Der primäre Verdacht galt somit einer Sarkoidose, wobei differentialdiagnostisch diverse infektiöse und autoimmune Entitäten in Betracht gezogen wurden.

Laboranalytisch zeigte sich eine Leukozytose von 27900/μl (Norm: <10200/μl) mit Neutrophilie und Monozytose sowie ein erhöhtes C-reaktives Protein bis 300 mg/l (Norm: <5mg/l). Zusätzlich konnten eine bereits seit einem halben Jahr in undulierendem Ausmass bekannte Thrombozytose von maximal 820 000/μl (Norm: <370 000/μl) und eine bisher nicht bekannte hypochrome, mikrozytäre, hyporegeneratorische Anämie 10,3 g/dl (Norm: >13,5g/dl) dokumentiert werden. Die Leber- und Nierenparameter waren normwertig. Bei inkomplettem Impfstatus konnte serologisch eine akute Mumps-Infektion ausgeschlossen werden (IgM negativ / IgG positiv), die Syphilis-Antikörper (TPPA) und das HIV-Screening waren unauffällig. Eine Primoinfektion mit Epstein-Barr- oder Zytomegalievirus wurde ebenfalls ausgeschlossen. Auch war der Quantiferontest negativ – wobei der Patient zudem keine klinischen Hinweise für eine aktive Tuberkulose zeigte. Blut- und Urinkulturen blieben ohne Wachstum. Bezüglich autoimmuner Ursachen der Parotitis, Xerophthalmie und Xerostomie waren Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-SSA/-SSB-Antikörper und die Proteinelektrophorese unauffällig.

Sonographisch stellten sich die Parotiden hyperperfundiert dar, jedoch ohne Hinweise für eine Abszedierung oder Lithiasis. In der zervikothorakoabdominalen Computertomographie fand sich schliesslich eine diffus konfluierende Lymphadenopathie abdominal, mesenterial und weniger ausgeprägt auch mediastinal und zervikal (Abb. 1).

Somit bestand zusätzlich die Differentialdiagnose eines Lymphoms. Zur Diagnosesicherung war eine Stanzbiopsie des zervikalen Lymphknotens nicht ausreichend: Sie zeigte Anteile eines solitären, epitheloidzelligen Granuloms mit vereinzelt Riesenzellen, wobei die Diagnose einer Sarkoidose histologisch aus diesem Gewebe nicht gestellt werden konnte.

Nach interdisziplinärer Besprechung erschienen weiterführende Analysen an diesem marginalen Gewebe nicht zielführend und die Diagnose musste bei Differentialdiagnose eines Lymphoms erzwungen werden. Es wurde deshalb die komplette Exzision eines pathologischen Lymphknotens im Mesenterium angestrebt.



Alexandra L. E. Hubler

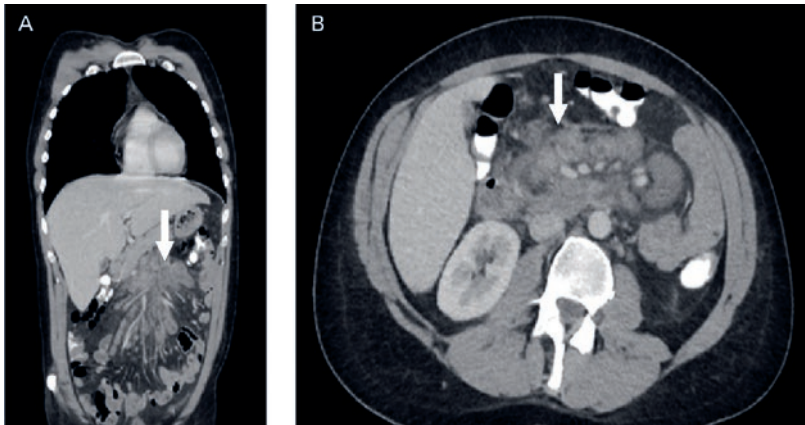


Abbildung 1: Computertomographie (A: coronar, B: axial) mit mesenterialer Lymphadenopathie.

Diagnose

Bereits im Schnellschnitt wurde der Verdacht auf eine Infektion mit *Tropheryma (T.) whipplei* bei granulomatöser Lymphadenitis, Nachweis von Riesenzellen und PAS-positiven Makrophagen geäußert (Abb. 2).

Dieser Verdacht wurde mittels PCR-Diagnostik bestätigt – es handelte sich damit um die Diagnose eines Morbus (M.) Whipple. Zwecks Evaluation des häufig beobachteten Duodenalbefalls und der damit einfachen möglichen Kontrolle des therapeutischen Ansprechens erfolgten endoskopische Stufenbiopsien des Duodenums, in denen aber weder histologisch noch molekularbiologisch *T. whipplei* nachgewiesen wurde. Ebenso fanden sich weder echokardiographisch noch aufgrund der Liquordiagnostik Hinweise für eine kardiale Beteiligung oder einen zentralen Befall. Bei klinisch zu diesem Zeitpunkt nicht vorliegenden Arthritiden konnte keine Diagnostik der Gelenkflüssigkeit durchgeführt werden.

Therapie und Verlauf

Der Patient wurde initial mit Ceftriaxon intravenös über zwei Wochen und danach mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol per os weiterbehandelt, worunter sich Klinik und Entzündungsparameter vollständig normalisierten.

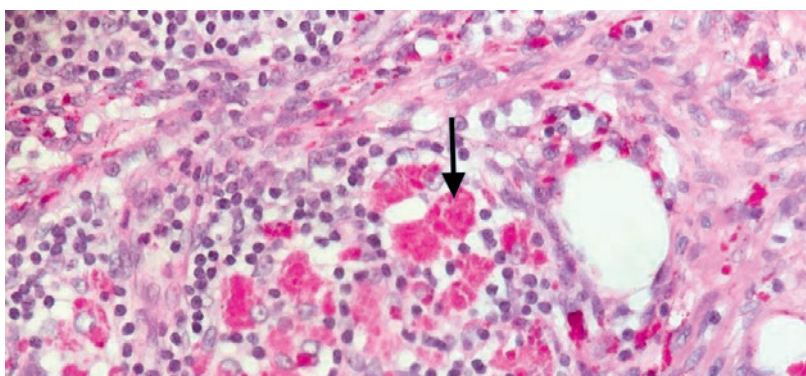


Abbildung 2: Histologie (PAS-Färbung, 1:200) abdominalen Lymphknoten mit PAS-positiven Makrophagen (Pfeil).

Eine ophthalmologische Kontrolle unter Antibiotikatherapie zeigte eine komplette Remission der Uveitis. Der Patient blieb in den weiteren ambulanten Kontrollen bis heute (knapp zwei Jahre nach Manifestation) asymptomatisch bei guter Verträglichkeit der Antibiotikatherapie.

Diskussion

Bei unklarem Entzündungszustand mit Uveitis, Parotitis und intraabdomineller Lymphadenopathie ist die Differentialdiagnose breit. Neben einem Lymphom müssen infektiöse und immunologische Erkrankungen in Betracht gezogen werden [1, 2]. Häufig ist dann eine biopsische Abklärung zur Diagnosestellung zwingend. Eine Stanzbiopsie genügt nur, wenn damit eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann. Ansonsten muss – wie in unserem Fall – eine vollständige Exzision eines Lymphknotens angestrebt werden [3]. Der histologische Nachweis einer undifferenzierten granulomatösen Entzündung ist unspezifisch (Tab. 1).

In unserem Fall führte die Kombination von Klinik (Fieber, Parotitis, Uveitis) und granulomatöser Entzündung zur initialen Hypothese einer Sarkoidose, da diese als pathognomonische Ursache für ein Heerfordt-Syndrom mit Fieber, Parotitis, Uveitis (und fakultativ auch einer Fazialisparese) gilt. Auch «pathognomonische» Befunde haben aber eine Differentialdiagnose – dies konnte hier mit dem Nachweis von *T. whipplei* und damit der Diagnose eines M. Whipple eindrucksvoll gezeigt werden.

Der M. Whipple gilt als Vollbild der Infektion mit dem gram-variablen, PAS-positiven, lediglich intrazellulär wachsenden und stäbchenförmigen Bakterium *T. whipplei* [4]. Die Bakterien wachsen in Makrophagen, die sich histologisch als schaumig transformiert präsentieren. Der Infektionsweg von *T. whipplei* erfolgt meist fäkal-oral, seltener auch oral-oral oder über respiratorische Sekrete [5]. Die Inzidenz variiert zwischen 1–6 Fällen pro 10 000 000 Personenjahren, wobei hier aufgrund des häufig sehr oligosymptomatischen Verlaufs und der schwierigen Diagnosestellung eine hohe Dunkelziffer besteht. Die Erkrankung zeigt eine höhere Prävalenz bei Männern. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 50 Jahren [6].

Die Klinik des M. Whipple umfasst typischerweise eine initiale Phase mit intermittierenden seronegativen Arthritiden, Diarrhoe und Steatorrhoe aufgrund intestinaler Entzündung, Fieber und Gewichtsverlust [7]. Zudem bestehen in dieser Phase häufig auch Lymphadenopathien und diffuse Bauchschmerzen. In Blutbild und Chemie können eine Hypoalbuminämie und eine Anämie vorliegen. Als Teil des klassischen M. Whipple mit üblicherweise Duodenalbefall oder als isolierte Erkrankung können spezifische Organsys-

Korrespondenz:
Alexandra L. E. Hubler,
dipl. Ärztin
Institut für Notfallmedizin
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
alexandra.hubler[at]hot-
mail.com

Tabelle 1: Differentialdiagnose der granulomatösen Lymphadenopathie [1].

Erkrankung	Erreger/Auslöser	(Erreger-)Charakteristika
Brucellose/ Mittelmeerfieber	<i>Brucella spp.</i>	Gramnegatives Stäbchen, Zoonose (Kontakt oder via kontaminierte Nahrung)
Q-Fieber	<i>Coxiella burnetii</i>	Gramnegatives Stäbchen, Zoonose (aerogen durch Sporen in Faeces, Wolle, Heu, etc.)
Lues	<i>Treponema pallidum</i>	Spirochät, sexuell übertragbar
Lepra	<i>Mycobacterium leprae</i>	Säurefestes Stäbchen, Tröpfcheninfektion
Tuberkulose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Säurefestes Stäbchen, aerogen übertragbar
Katzenkratzkrankheit	<i>Bartonella henselae</i>	Gramnegatives Stäbchen, Zoonose (durch Speichel von Katzen)
Morbus Whipple	<i>Tropheryma whipplei</i>	Grampositives/gramvariables Stäbchen, fäkal-oral übertragbar
Toxoplasmose	<i>Toxoplasma gondii</i>	Protozoon, Zoonose (fäkal-oral durch Faeces von Katzen)
Histoplasmose	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Sporenbildende dimorphe Pilze, durch Inhalation von Sporen übertragen
Sarkoidose/ Löfgren-Syndrom	Unklarer Auslöser	Mögliche Pathogenese [2]: Umwelteinflüsse (inhalative Noxen), immun vermittelt (TNF-alpha, Interleukine), genetische Prädisposition (HLA-DRB1 und andere)

teme betroffen sein, insbesondere die Augen (Uveitis), das Herz (Endokarditis) und das Zentralnervensystem (Demenz, Ataxie, internukleäre Ophthalmoplegie) [5]. Bei Nachweis von M. Whipple ist demnach als einfachste Screening-Methode der häufigsten Organmanifestationen eine ophthalmologische Untersuchung, eine PCR-Untersuchung des Liquors und eine Echokardiographie anzustreben, zudem Duodenalschleimhaut-Biopsien falls die Diagnose anderweitig gestellt wurde [7]. Welche Organsysteme bei einem nicht klassischen oder einem wenig typischen M. Whipple im Sinne eines Screenings untersucht werden müssen, ist anhand der spärlichen Literatur nicht bekannt. Ob die Parotitis in unserem Fall direkt durch Whipple-Bakterien oder durch ein parainfektiöses Epiphänomen ausgelöst wurde, verbleibt letztlich unklar. Eine Biopsie war bei rasch regredientem klinischem Befund nicht möglich.

Aufgrund des fehlenden Wachstums in üblichen Kulturmedien und innert der üblichen Kultur-Zeit (die Verdopplungszeit des Bakteriums beträgt 18 Tage) sind andere Untersuchungsmethoden für die Diagnosestellung nötig [4]. Üblicherweise wird die Diagnose eines M. Whipple durch die histologische Gewebeuntersuchung und PCR nicht invasiver Proben (Faeces, Speichel, Blut) vermutet und durch invasive Proben (Duodenalschleimhaut, Lymphknoten, Herzklappe, Liquor oder andere Ergussflüssigkeiten) bestätigt. Histologisch ist *T. whipplei* intrazellulär in Vakuolen durch die PAS-Färbung nachweisbar. Zur Differenzierung ebenfalls PAS-positiver Mykobakterien erfolgt zudem eine Ziehl-Neelsen Färbung [5].

Durch eine zielgerichtete Antibiotikatherapie zeigt sich bei der Infektion mit *T. whipplei* meist eine rasche Besserung der Symptomatik innert weniger Wochen. Zur Eradikation der Bakterien ist aufgrund der langen Verdopplungszeit der Bakterien eine längerfristige Therapie notwendig, da ansonsten häufig innert der ersten zwei Jahre Rezidive vorkommen [7]. Bei unserem Patienten wurde nach initial intravenöser Therapie mit Ceftriaxon über zwei Wochen eine Antibiotikatherapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2 × 160/800 mg/Tag) für insgesamt 18 Monate durchgeführt, wonach sich nach insgesamt 20 Monaten im MRI keine residuelle mesenteriale Lymphadenopathie zeigte. Gemäss Literatur wird aber auch eine lebenslange Therapie diskutiert, insbesondere (wie in unserem Fall) bei fehlender Möglichkeit der Kontrolle des Therapieerfolges mittels Duodenalbiopsien.

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2020.08450>.

Das Wichtigste für die Praxis

An diesem Fall bestätigen sich die «Faustregeln des diagnostischen Prozesses»[8]:

- Genaue Anamnese und Untersuchung sind entscheidend: Die langjährigen, wandernden Gelenkschmerzen in Zusammenhang mit dem aktuellen Entzündungszustand hätten uns schon früher auf die richtige Fährte bringen können.
- Gefährliche Krankheiten dürfen nicht verpasst werden. In Annahme einer akuten Sarkoidose hätte der empirische Beginn mit Steroiden einen potenziell fatalen Verlauf nehmen können.
- Pathognomonische Symptome und Zeichen sind selten. Auch wenn sie vorliegen (hier: ein Heerfordt-Syndrom), sollten sie kritisch hinterfragt und weitere Differentialdiagnosen zumindest in Betracht gezogen werden.
- «Go where the money is» («Sutton's Law»): Hier konnte erst die vollständige Exzision eines Lymphknotens die Diagnose erzwingen. Dies sollte bei nicht eindeutiger Histologie in der Biopsie immer angestrebt werden.
- «Alles unter einen Hut bringen» («law of parsimony», «Ockham's razor»): Die Assoziation von Heerfordt-Syndrom und Morbus Whipple ist unseres Erachtens bisher nicht beschrieben. Ob es sich dabei um eine kausale Assoziation oder eine Koinzidenz handelt, bleibt unklar