

Der lange Weg einer Patientin mit Cryopyrinopathie

Die hier vorgestellte Patientin hatte von frühem Kindesalter an verschiedene Beschwerden, die über lange Zeit hinweg keinem bestimmten Krankheitsbild zugeordnet werden konnten. Als Baby im Alter von 5 Wochen kam es zu hohem Fieber. Zur weiteren Abklärung wurde damals eine Liquorpunktion durchgeführt, die einen unauffälligen Befund ergab. Die Ursache für das Fieber blieb ungeklärt. Es traten keine weiteren Fieberschübe auf.

Vom 2.–12. Lebensjahr hatte sie starke bilaterale Gelenkschmerzen im Bereich von Knien und Hüften, welche auch das Gehen beeinflussten. Deshalb wurde sie immer wieder an der Klinik vorstellig. Von Seiten derer wurde allerdings keine definitive Diagnose gestellt. Auf Naproxen kam es zu einer prompten Besserung. Die Gelenkschmerzepisoden haben sich kurzzeitig spontan gebessert und sind auch in der Frequenz rückläufig geworden. Seit dem späten Teenageralter seien diese wieder vermehrt aufgetreten. Beim Tragen von Stiefeln und Bergschuhen in Kombination mit Bewegung und Reibung traten wiederholt Exantheme an den Füßen und Unterschenkeln auf (► **Abb. 1**, ► **Abb. 2**). Diese Problematik trat vor allem als Kind auf. Allerdings gab die Patientin an, dann nie mehr solche Schuhe getragen und auch keine Probleme mehr gehabt zu haben. Lediglich im Alter von 23 Jahren kam es beim Tragen von Stiefeln erneut zu solchen Effloreszenzen.

Ab dem 16. Lebensjahr traten migräneartige Kopfschmerzen auf (ca. 3- bis 4-mal pro Monat und von einer visuellen Aura begleitet). Mit 14 Jahren hat die Patientin erstmals eine leichte Hörminderung bemerkt. Ein Hörtest ergab eine beidseitige Innenohrschwerhörigkeit im Hochtonbereich $li > re$ (► **Abb. 3**).

Am linken Ohr ist sie seit ihrem 21. Lebensjahr mit einem Hörgerät versorgt. Seit dem 16. Lebensjahr ist eine Hypothyreose bekannt, die mit Levothyroxin behandelt wird.

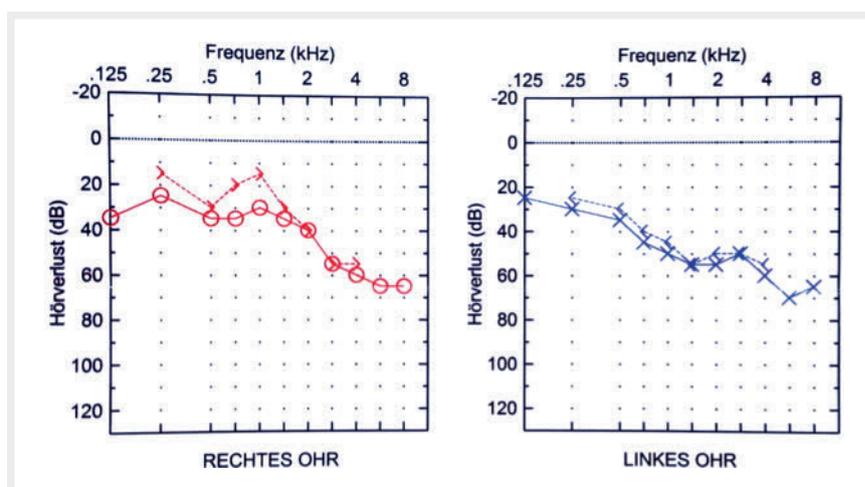
Ebenfalls ab dem 16. Lebensjahr traten regelmäßig Episkleritiden (► **Abb. 4**) und eine Anisokorie ($re > li$) auf, die als eine physiologische beschrieben wurde. Im Verlauf kam es außerdem auch öfters zu oralen und va-



► **Abb. 1** Mechanisches bullöses Exanthem mit Erythem an den Unterschenkeln der Patientin.



► **Abb. 2** Mechanisches Exanthem am rechten medialen Fuß.



► **Abb. 3** Tonaudiogramm der Patientin im Alter von 22 Jahren; zu sehen ist eine deutliche Hörminderung im Hochtonbereich beidseits; $o \times$ = Luftleitung, $> < =$ Knochenleitung. Quelle: Universitätsklinik für Hör-, Stimm- und Sprachstörungen Innsbruck

ginalen Aphten ohne infektiöse Genese. Generell war die Patientin von Kindesalter an immer sehr infektanfällig. Sie gab auch an, ständig unter Kopfschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Konzentrationschwäche zu leiden. Die Kopfschmerzen traten ca. 2–3-mal pro Monat für die Dauer von jeweils 5 bis 7 Tagen auf. Aufgrund des hohen Leidensdrucks nahm die Patientin auch regelmäßige Schmerzmedikation (Dexibuprofen, Paracetamol) ein, die zu einer vorübergehenden Schmerzlinderung führte.

Im Labor zeigten sich ständig erhöhte Entzündungsparameter (CRP: ca. 4–5 mg/l, BSG ca. 50 mm/h), Leukozyten ca. $11\text{--}14 \times 10^9/l$) und auch erhöhte Serum-Amyloid A (47,2 mg/l; Grenzwert 6,4 mg/l) und Calprotectin-Werte (max. 7,429 $\mu g/l$, Grenzwert 3000). Anhand mehrerer Liquorpunk-



► **Abb. 4** Generalisierte Episkleritis.

tionen wurde außerdem eine chronische aseptische Meningitis mit geringer Liquorpleozytose nachgewiesen.

Bis zu ihrem 20. Lebensjahr wurden die Symptome lediglich unabhängig voneinander behandelt. Am Landeskranken-

haus Salzburg erfolgte unter der Führung von Prim. Univ.-Prof. Dr. Greil von der Universitätsklinik für Innere Medizin eine detaillierte Durchuntersuchung, um die vielen Symptome auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Dabei blieben alle bildgebenden Verfahren (zerebrales MRT, CT Abdomen) sowie sämtliche Erregerdiagnostik ohne Befund. Eine Liquorpunktion zeigte eine Liquorpleozytose mit 16 Zellen bei normalem Gesamteiweiß. In Zusammenschau der Anamnese und Befunde wurde der Befund V. a. atypisches Cogan-Syndrom gestellt.

Die Patientin wurde anschließend an der neurologischen Abteilung einer Universitätsklinik zur weiteren Abklärung aufgenommen. Dabei zeigte sich ein klinisch-neurologisch regelrechter Befund. Aufgrund der erhobenen Befunde erfüllte die Patientin nicht die Kriterien eines atypischen Cogan-Syndroms. Unter der Annahme einer Systemerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis wurde eine Hochdosis-Kortisontherapie an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eingeleitet, die in weiterer Folge nach dem Reduktionsschema oral ausgeschlichen wurde. In den ersten Tagen bemerkte die Patientin eine deutliche Besserung der Symptomatik. In weiterer Folge traten jedoch wieder Beschwerden auf. Zusätzlich bemerkte sie eine erhöhte Infektanfälligkeit.

In der Zusammenschau der Befunde wurde vom Vater der Patientin nach Rücksprache mit einem Kollegen der Verdacht auf ein Muckle-Wells-Syndrom (MWS) geäußert und dann bei der molekulargenetischen Analyse eine heterozygote A439T Missense-Mutation auf Exon 3 des NLRP3-Gens nachgewiesen. Zusätzlich wurde eine T>G-Mutation (c.398–229 T>G) in Intron 2 (der „flanking region“ von Exon 3) entdeckt. Diese wurde in Infervers schon bei Patienten mit MWS beschrieben. Allerdings

wurde sie nicht als funktionell wichtig gelistet [1].

Da sowohl Familienanamnese als auch die Genetik bei den Verwandten negativ ist, ist von einer De-novo-Mutation auszugehen. Die Diagnose eines MWS kann die Gelenksbeschwerden, chronischen Kopfschmerzen, wiederholten Episkleritiden, Innenohrschwerhörigkeit, chronische Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Aphten und die gelegentlich auftretenden Hauterscheinungen gut erklären. Eine klinisch symptomatische aseptische Meningitis ist eigentlich ein typisches Merkmal des CINCA-Syndroms, allerdings wurde die Zellzahlerhöhung im Liquor auch bei Patienten mit MWS beobachtet [2].

Die Patientin stellte sich daraufhin auf Eigeninitiative in der Rheumatologischen Ambulanz des Departments für Kinder- und Jugendheilkunde vor, um das weitere Prozedere und die Therapie zu besprechen.

Eine Therapie mit dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra (Kineret) wurde eingeleitet und nach einem Jahr auf Wunsch der Patientin auf den monoklonalen Antikörper Canakinumab (Ilaris) umgestellt. Daraufhin kam es zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik, einer Normalisierung der Laborbefunde und einer Stagnierung der Innenohrschwerhörigkeit.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Das Einverständnis der Patientin zur Publikation des Fallberichts liegt vor.

Autorin/Autor

Anna Paulmichl¹, Jürgen Brunner^{2,3}

¹Krankenhaus St. Vinzenz Zams
Abteilung Allgemeinchirurgie
Zams, Österreich

²Department für Kinder- und Jugendheilkunde

Medizinische Universität Innsbruck,
Österreich

³Danube Private Universität (DPU) Krems,
Österreich

Korrespondenzadresse

Univ Prof Dr. Mag. Dipl.oec.med.

Jürgen Brunner

Department für Kinder- und Jugendheilkunde

Medizinische Universität Innsbruck
Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck
Österreich

juegen.brunner@tirol-kliniken.at

Literatur

- [1] Touitou I. Infervers: an online database for autoinflammatory mutations; 2001–2016 [updated 29.10.2014; cited 2016 July 4th]. Copyright]. Available from: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>
- [2] Rynne M, Maclean C, Bybee A et al. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 533–534

Bibliografie

arthritis + rheuma 2022; 42: 45–46

DOI 10.1055/a-1712-1477

ISSN 0176-5167

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany