

## Wissenschaftliche Leitung

PD Dr. Tilmann Kallinich

## Rheumatologie GKJR – AID

FV 049

### Fieber, schmerzhafte Arthritiden, Rückschritte in der motorischen Entwicklung – eine Interferonopathie?!

*Friederike Blankenburg<sup>1</sup>; Anita Heineke<sup>1</sup>; Mohammed Nashawi<sup>1</sup>; Michael Schroth<sup>2</sup>; Claas Hinze<sup>3</sup>; Frank Rutsch<sup>4</sup>; Min Ae Lee<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Germany; <sup>2</sup>Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Neurologie, Stuttgart, Germany; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Münster, Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Germany; <sup>4</sup>Universitätsklinikum Münster, Centrum für seltene Erkrankungen, Münster, Germany; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Dresden, Klinische Forschergruppe- Defekte des angeborenen Immunsystems bei Autoinflammation und Autoimmunität, Dresden, Germany

Fallbericht: Ein 2-jähriger Junge mit Fieber über 3 Tage und Gehverweigerung zeigte eine schmerzhafte Arthritis in Ellenbogen- und Kniegelenken beidseits mit Morgensteifigkeit und nächtlichen Schmerzen. Im Verlauf kam es zu 8 Fieberepisoden dieser Art in 4 Monaten, z. T. begleitet von Arthritiden die jedoch spontan rückläufig waren. Ungewöhnlich waren anhaltende motorische Rückschritte beim Gehen: er zeigte einen neu aufgetretenen, unsicheren, breitbasigen Gang.

Die Entzündungszeichen im Fieber waren nur gering erhöht (CRP 3 mg/dl, BSG 30mm/h), die Serologien für reaktive Arthritiden waren negativ. Bei der Diagnostik zeigte sich im Ganzkörper-MRT eine Gonarthrit und Enthesitiszeichen (am Trochanter major bds).

Eine Knochenmarkpunktion war unauffällig. Es fanden sich keine Auffälligkeiten im EEG, NLG, Schädel MRT und CT und Liquor.

Nachdem molekulargenetisch ein familiäres Mittelmeerfieber ausgeschlossen war, veranlassten wir ein (Trio) whole exom screening. Dies zeigte einen heterozygoten Nachweis der pathogenen de novo-Variante Arg822Gln im IFIH1-Gen. Es zeigte sich eine mäßig-bis-mittelgradig erhöhte Expression Typ 1 Interferon-induzierter Gene im peripheren Blut.

#### Diskussion:

Verschiedene Varianten im IFIH1 Gen sind als Ursache des Aicardi-Goutières-Syndroms (AGS) Typ 7 beschrieben worden (1). Das Aicardi-Goutières-Syndrom gehört zu den Interferonopathien und geht meist mit einer ausgeprägten neurologischen Symptomatik einher. Bei der hier vorliegenden Arg822Gln Variante im IFIH1-Gen wurden jedoch andere Krankheitszeichen beschrieben: aortale Kalzifikationen, Zahnabnormalitäten und Osteopenie. Diese Konstellation wurde als Singleton-Merton-Syndrom benannt (2). Die genannten Zeichen liegen bei unserem Patienten nicht vor. Eine phänotypische Variabilität, u.a. mit systemischen Lupus erythematodes-ähnlichen Manifestationen wurde zudem beschrieben (3).

Unser Patient zeigt motorische Rückschritte, die eher zum „klassischen“ Aicardi-Goutières-Syndrom passen, sowie die Fieberepisoden und schmerzhafte Arthritiden, die bisher bei den IFIH1 Mutationen nicht beschrieben sind.





Ein weiterer Fallbericht beschreibt einen Jungen mit der gleichen Mutation. Der Patient litt ebenfalls unter motorischer Regression, Kontrakturen in Ellbogen- und Kniegelenken, sowie muskulärer Hypotonie und rekurrenten Infektionen (4).

Fazit: Die heterozygote Arg822Gln-Variante im IFIH1-Gen hat viele Gesichter: neben den Zeichen des Singleton-Merton-Syndroms können motorische Rückschritte und rezidivierendes Fieber begleitet von Arthritis und Enthesitis auftreten.

Eine weitere Beschreibung der Fälle ist wichtig, um Interferonopathien früher zu erkennen und behandeln zu können.

*Literatur: (1) Rice et al, Hum Mutat. 2020 April ; 41(4): 837–849, (2)Rutsch et al, Am J Hum Genet 2015, Feb 5;96(2):275-82, 3) Petterson M et al., Am J Med Genet A, 2017 May;173(5):1396-1399 4)Buers et al, J Interferon Cytokine Res. 2017 May 1; 37(5): 214–219*