



Ein seltener Fall einer Panniculitis: NEMO-Deleted Exon 5–Autoinflammatory Syndrome- (NEMO-NDAS)

S. Mellor-Heineke¹, Z. Popovic², B. Winter¹, M. Dürken¹

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, ²Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Mannheim

EINLEITUNG NF- κ B- essential- modulator (NEMO) ist ein Protein, das durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B eine wichtige Rolle in der Immunantwort des adaptiven und angeborenen Immunsystems sowie in der Inflammation spielt. Mutationen im IKBKG-Gen führen typischerweise zum NEMO-Defekt mit ektoodermaler Dysplasie und Immundefekt. Liegt eine Splice-Mutation mit Verlust von Exon 5 vor, führt dies zu einer Aktivierung von NF- κ B und einer systemischen Inflammation mit Panniculitis: NEMO-deleted exon 5 Autoinflammatory Syndrome (NEMO-NDAS). In der Literatur sind bisher nur wenige Patienten beschrieben. Hier berichten wir über den ersten uns bekannten Fall in Deutschland.

ANAMNESE

Erstvorstellung: Seit dem 2. Lebensmonat in unregelmäßigen Abständen auftretende ‚Hautknoten‘ an den Extremitäten und am Stamm, teilweise mit Fieber verbunden.

Familienanamnese: 2. Kind gesunder Eltern, Eltern stammen aus Kenia, 2 Jahre alter gesunder Bruder (het. Sichelzellanämie und het. β -Thalassämie)

Geburtsanamnese: 39 + 2 SSW mit Apgar 2/6/5; Re-Sektio, Gewicht 3730g (80P, 0.84z)¹; Länge: 48 cm (7P, -1.49z)¹; Kopfumfang: 38 cm (99P, 2.55z)¹; Gewicht/Größe: 77.7 kg/cm (97P, 1.83z)¹, Postpartale Probleme: respiratorisches Versagen, konnatale Pneumonie, Lungen-atelektase rechts, Trinkschwäche, PDA, ASD II

UNTERSUCHUNGSBEFUND



Abb 1: Verschiedene derbe Noduli ca. 1-2 cm tastbar am Stamm, Oberschenkel und Unterarm.

8 Monate altes Mädchen in gutem AZ und EZ, **Haut:** subkutane, derbe Noduli 1-2 cm tastbar an Extremitäten und Stamm.(Abb.1)

Pulmo: seitengleich belüftet, keine Nebengeräusche, **Cor:** 1./2. HT rein, RRR, keine Nebengeräusche, **Abdomen:** weich, keine Hepatosplenomegalie, Lymphknotenstatus: unauffällig

Motorische Entwicklung: sitzt nicht frei, dreht sich nicht in Bauchlage.

HAUTBIOSPSIE

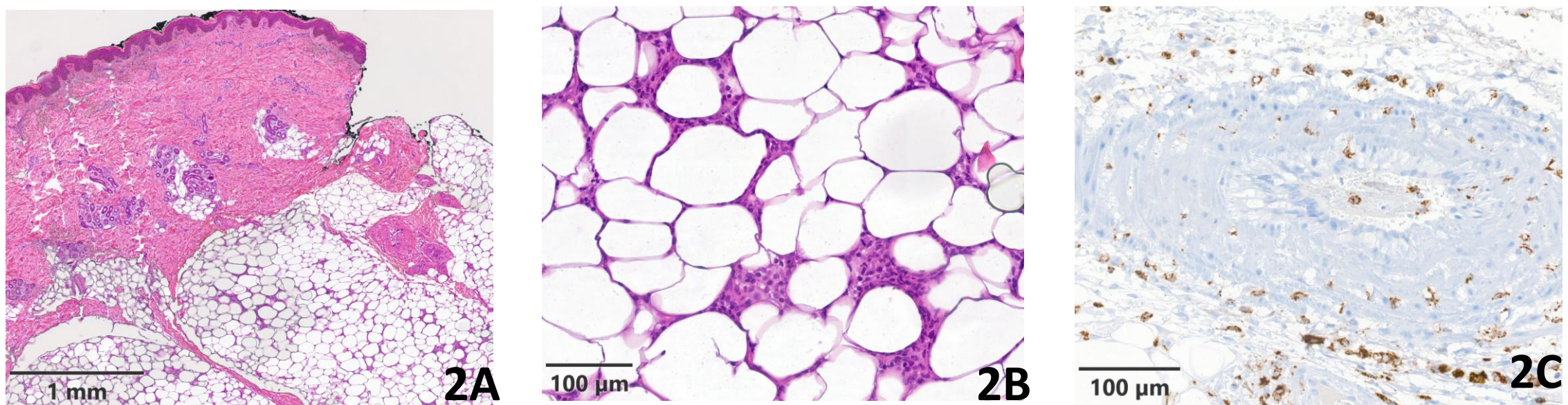


Abb 2: Lobuläre Panniculitis 2A: Überblick Hautbiopsie mit intakter Epidermis, Fibrose des Coriums, subcutanes Fettgewebe mit diffuser Makrophagen-reicher Entzündung 2B: Entzündliche monozytäre Infiltrate 2C: Mittelgroße Vene mit perivaskulärer, Makrophagen-gesteuerter Entzündung (CD68 Färbung)

LABOR

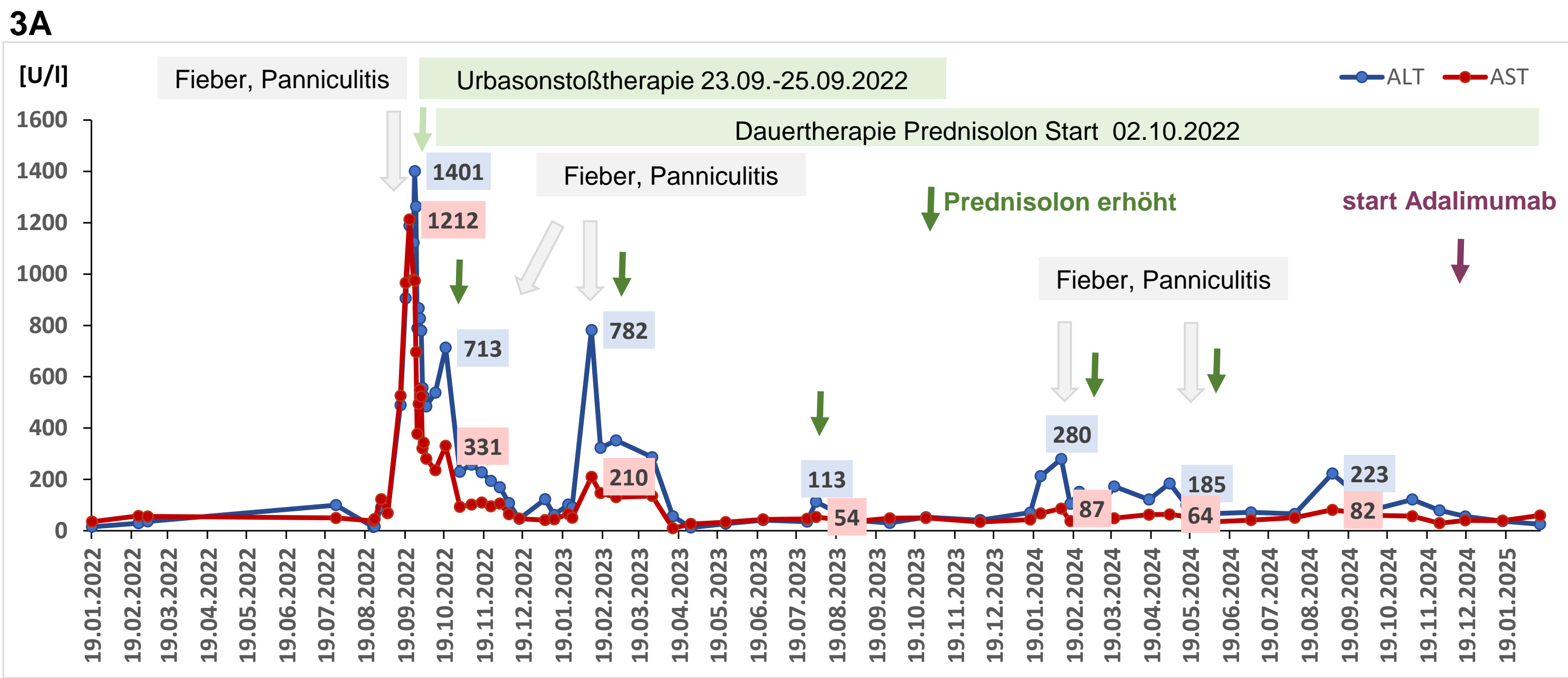
Blutbild	Klinische Chemie
Leukozyten 12.100/ μ l	AST 40 U/l
Hb 6.9 g/dl	ALT 14 U/l
MCV 63.2 fl	Kreatinin < 0.15 mg/dl
Thrombozyten 561.000/ μ l	CRP 71 mg/l
ANC 9700/ μ l	Ferritin 110 μ g/l
ALC 2100/ μ l	IgG 19.89 g/l
Weitere Befunde	
FACS: erniedrigte CD4 ⁺ , CD8-T-Zellen und CD19-B-Zellen	
Serologien negativ für: EBV, HIV, Hep B, Hep C, Lues	
ANA negativ, dsDNA negativ	

1. GENETIK

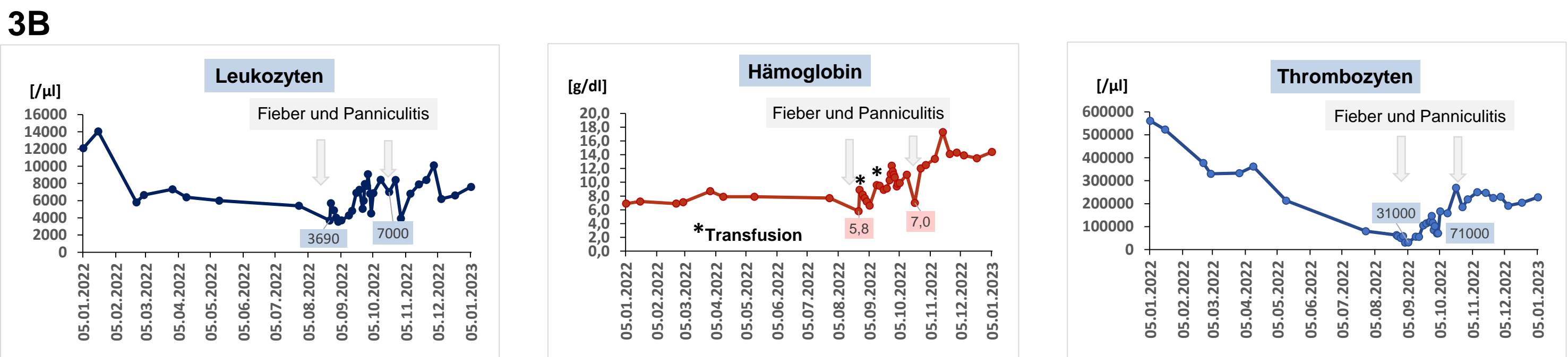
Mit 9 Monaten 1. Gen- Panel für Autoinflammations-syndrome:

heterozygote Variante im NLRP3-Gen (c.1645A>T, p.(Ser549Cys) (Variante unklarer Signifikanz).

KLINISCHER VERLAUF und LEBERWERTE IM VERLAUF



BLUTBILD IM VERLAUF



Leukozyten-, Thrombozyten- und Hämoglobinwerte haben sich seit November 2022 normalisiert

LEBERBIOPSIE

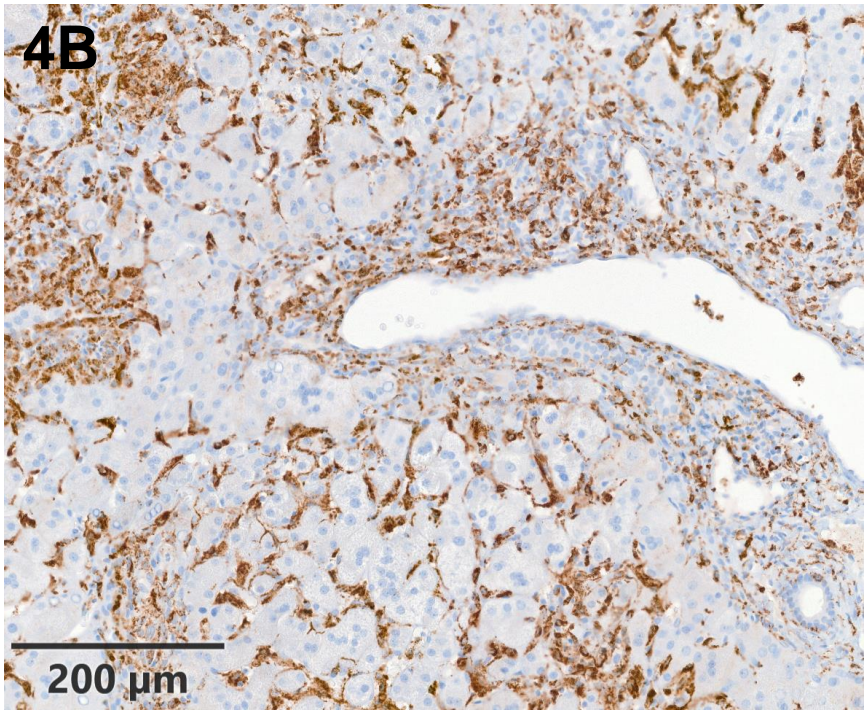
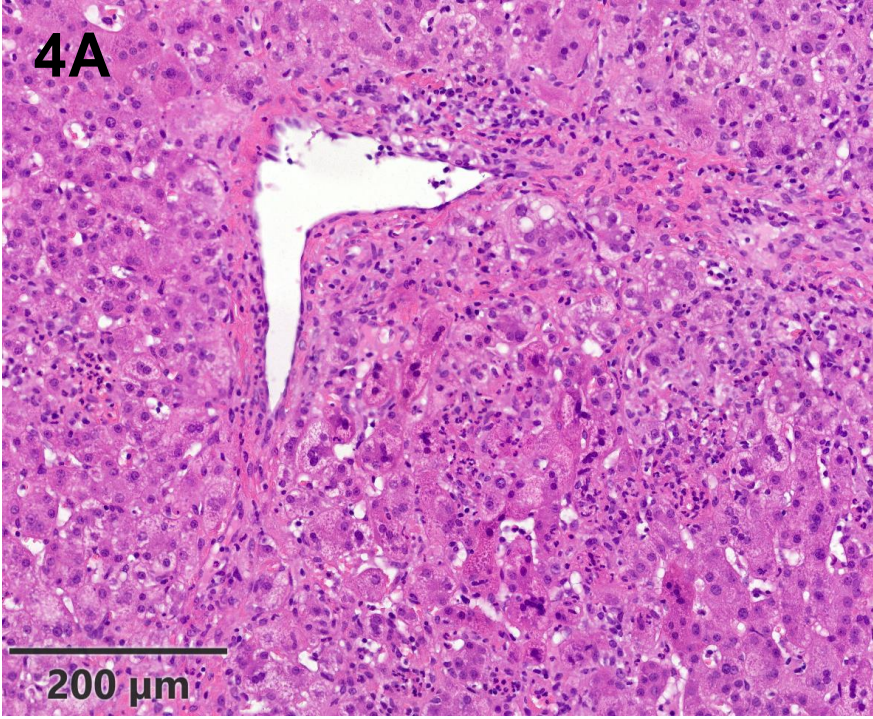


Abb. 4 Leberbiopsie

4A: Leberbiopsie mit diffusen, floriden, entzündlichen Infiltraten

4B: CD68 hebt die schwere Makrophagen- reiche Entzündung der Periportal-elder und Leberläppchen hervor

2. GENETIK

Im Alter von 17 Monaten 2. genetische Untersuchung bei V.a IKBKG assoziierte Erkrankung. Die Verdachtsdiagnose NEMO-NDA Syndrom konnte im Alter von 20 Monaten mit dem **Nachweis einer heterozygoten Mutation in IKBKG-Gen im Intron 4: c.519-19_519-2del** bestätigt werden. Diese IKBKG- Variante wurde bisher nicht als pathogen beschrieben und ist auch nicht in Kontrolldatenbanken gelistet. Sie zerstört die native Spleißakzeptorstelle von Intron 4. Dies führt wahrscheinlich zur Verwendung einer kryptischen Spleißstelle mit der Konsequenz eines verkürzten Proteins oder zu einer Leserasterverschiebung mit vorzeitigem Translationsstopp. Da bereits andere Spleißmutationen in IKBKG als pathogen beschrieben wurden, wird die Mutation als pathogen eingestuft.

THERAPIE

Die Patientin erhält seit Oktober 2022 eine orale Prednisolontherapie (1mg/kg/Tag). Hierunter kommt es gelegentlich – meist Infekt getriggert- zu einer Panniculitis mit Fieber. Eine erneute ausgeprägte systemische Autoinflammation konnte unter dieser Therapie durch temporäre Erhöhung der Prednisolondosis verhindert werden. Allerdings führte jeder Versuch, das Prednisolon unter eine Dosis von 1mg/kg/Tag zu reduzieren, zu einem erneuten Schub. Um die Prednisolondosis zu reduzieren, wurde im Dezember 2024 eine Therapie mit Adalimumab begonnen. Bisher konnte die Prednisolondosis auf 0.3 mg/kg/Tag reduziert werden, ohne dass ein erneuter Schub auftrat.

FAZIT

- NEMO-NDAS ist ein sehr seltenes autoinflammatorisches Syndrom, das bei rekurrierenden Panniculitis in Betracht gezogen werden sollte.
- Aufnahme des IKBKG-Gen inkl. Introns in das Gen-Panel für Autoinflammatorische Syndrome.

Conflict of interest disclosure: There are no relevant conflicts of interest to disclosure.