

Blankenburg, Friederike¹; Heinkele, Anita¹; Rücklova, Kristina¹; Lee-Kirsch, Min Ae²; Speckmann, Carsten³; Ehl, Stephan³; Hospach, Anton¹

¹ Zentrum für pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart (ZEPRAS), ² Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, ³ Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg

Einleitung:
Wir präsentieren den Fall eines 18 Monate alten Mädchens mit rezidivierenden sepsis-ähnlichen Schüben mit Fieber, Diarrhö und Erbrechen.

Methoden:
Die Krankenakte der Pat. wurde retrospektiv analysiert bzgl Anamnese, Klinik, Laborbefunde, bildgebende Verfahren.

Fallpräsentation:
Die Patientin hat sich bisher mit 3 Schüben präsentiert. Bei allen kam es initial zu einer sepsis-ähnlichen Symptomatik (Tachykardie, Hautmarmorierung und Somnolenz) mit Fieber, Erbrechen und Diarrhö, zT blutig. Beim ersten Schub kam es zudem zu Erguß in Hüft- und Kiefergelenk, Myositis, Exanthem, subkutanen Einblutungen und Sinusvenenthrombose (SVT).
Diagnostik: Laborchemisch zeigten sich erhöhte Entzündungszeichen mit CRP 14mg/dl, Leukozytose 70Tsd/µl und eine hohe Interferonsignatur (Score 281, Referenz <12,49). Die infektiologische Diagnostik, Knochenmark, Liquor und CT Thorax waren unauffällig. Eine Protein C Defizienz wurde nachgewiesen.
Das Whole exome sequencing (WES) zeigte eine heterozygote Mutation im PLCG2 Gen, c2180G>A, p.(Arg727Gln), eine Variante unklarer Signifikanz (VUS). Die Mutation liegt in der cSH2-Domäne des Gens, die besonders sensibel auf Veränderungen reagiert und a.e. funktionell relevant ist. Somit wurde die Diagnose eines APLAID (Autoinflammation und Phospholipase C gamma 2-assoziierte Antikörperdefizienz und Immundysregulation) gestellt. Zudem wurde eine heterozygote Mutation im RYR1 Gen, c13582C>T, p(Pro4528Ser) festgestellt, ebenfalls eine VUS. Unser Patientin hatte auf eine Narkose mit Sevofluran mit promptem Fieber und erhöhtem CRP reagiert. Somit V.a. maligne Hyperthermie. Der Vater hat die gleichen Mutationen. Er leidet an chronischer Urtikaria und rezidivierenden Diarrhöen.



Abb. 1 Hautmarmorierung bei Schubbeginn



Abb. 2 MRT Schädel, Sinusvenenthrombose

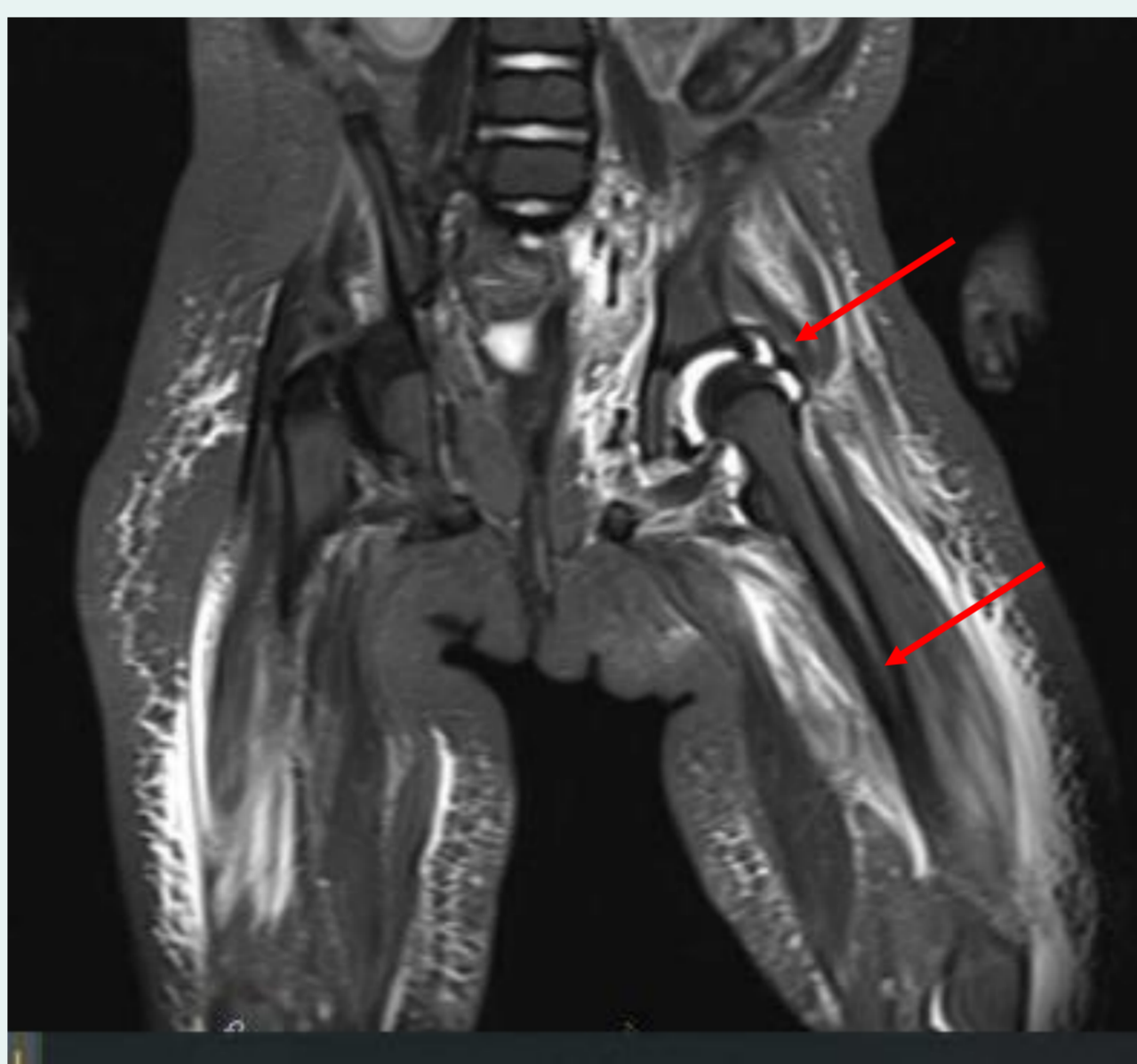


Abb. 3, MRT T2 Stir, Myositis, Hüftgelenkserguß

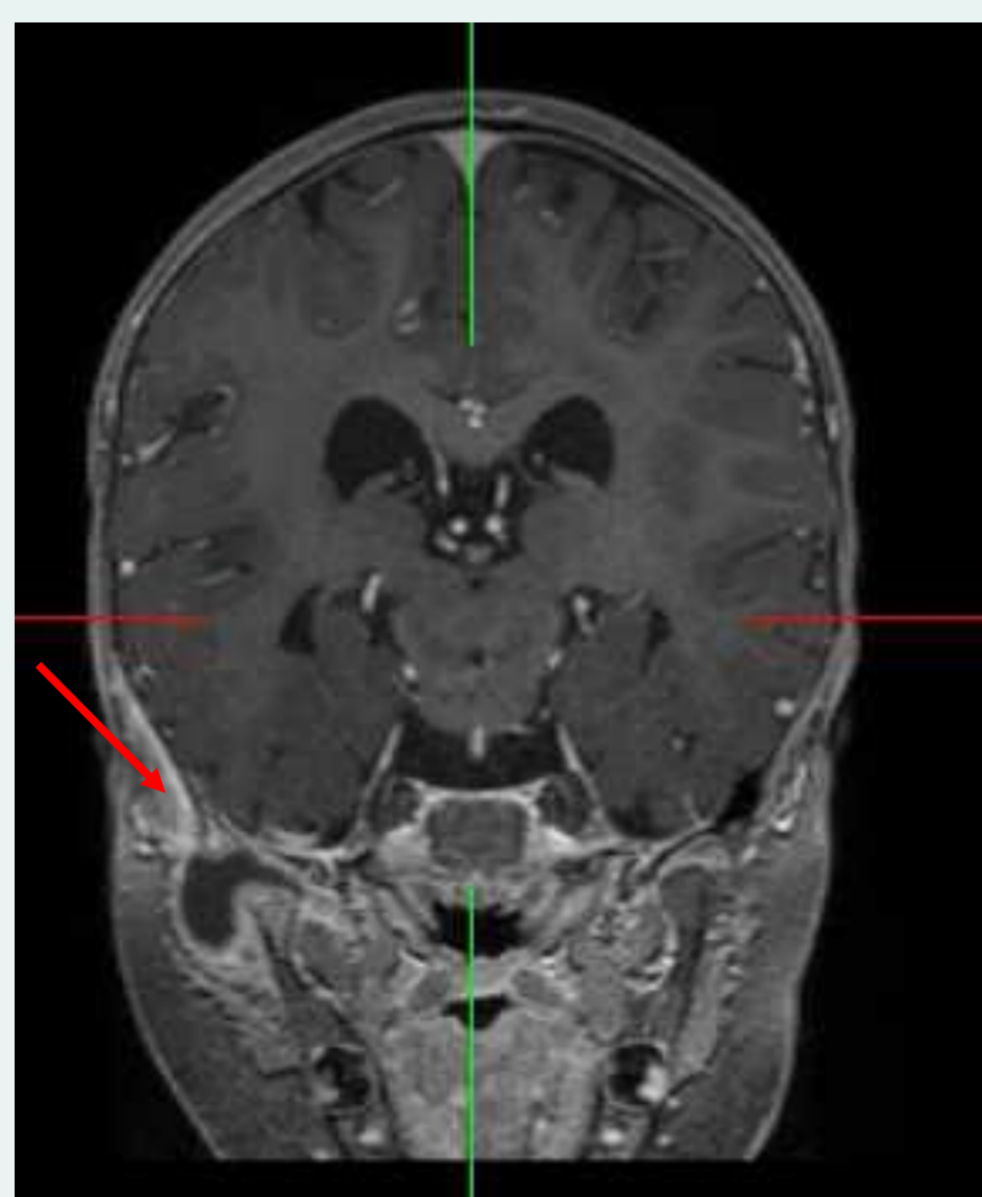


Abb. 4a, MRT T2Stir, Erguß Kiefergelenk rechts, Kieferköpfchen deformiert



Abb.4b, MRT T2 Stir, Kiefergelenk rechts, nach Injektion Plasma rich fibrin, Erguß rückläufig

Therapie: Antibiotikatherapie und Immunglobuline (IVIG) führten zu keiner Besserung. Die Therapie mit Prednisolon (1mg/kg) führte zu einer Remission der Symptome. Colchicin und Anakinra (bis zu 7,5mg/kg) hatten keinen Effekt. Durch Prednisolonreduktion kam es prompt zu erneuten Schüben. Tofacitinib wurde aufgrund der hohen Interferonsignatur gestartet. Darunter ist die Patientin bisher in Remission, Prednisolon konnte abgesetzt werden. Zusätzlich wurde plasma rich fibrin in das rechte Kiefergelenk injiziert, was zu einer Ergußrückbildung führte. Das Kiefergelenk ist destruiert. (Abb 4a,b). Eine therapeutische Antikoagulation wurde bis zur kompletten Rückbildung der SVT durchgeführt.

Diskussion: Im WES haben sich Varianten unklarer Signifikanz in den Genen PLCG2 und RYR1 gezeigt. Beide scheinen kausal für die Symptome unserer Patientin zu sein. APLAID kann sich präsentieren mit systemischer Autoinflammation, interstitieller Lungenerkrankung, Enterokolitis, Hautauffälligkeiten, rekurrenden Infektionen, Antikörperdefizienz und B Zell/ NK Zell Defekten (1). In unserer Patientin stehen Fieber, Erbrechen und Diarrhö im Vordergrund, bisher wurden keine Auffälligkeiten in Immunzellen gefunden. Wenn Tofacitinib langfristig nicht effektiv sein sollte, kann eine Therapie mit TNF alpha Blockade oder Calcineurin Inhibitoren oder sogar eine Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

Fazit

Besonders bei jungen PatientInnen, die sich mit schweren autoinflammatorischen Symptomen vorstellen, sollte ein WES schnellstmöglich erfolgen. Eine Sepsis-ähnliche Präsentation mit Fieber, Erbrechen und Enterocolitis können führende Symptome bei APLAID sein. IL-1, JAK- , Calcineurin- and TNF alpha Inhibitoren sind Behandlungsoptionen bei steroidabhängigen PatientInnen.

Quelle: (1) Baysac et al J Allergy Clin Immuno, 2024 Jan;153(1):230-242