Z Rheumatol 2018 · 77:633–636
<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0515-5>
 Online publiziert: 31. Juli 2018
 © Der/die Autor(en) 2018

Redaktion

F. Moosig, Neumünster
 M.O. Becker, Zürich
 A. Hueber, Erlangen

CrossMark

C. Brochhausen^{1,2} · M. Babel² · V. H. Schmitt³ · D. Grevenstein⁴ · S. Schreml⁵ · C. Meyer-Scholten² · G. Klaus⁶

¹ Laboratory for Regenerative Pathology and Interface Research (REPAIRlab), Institut für Pathologie, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

² Zentrum für Rheumapathologie GmbH, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

³ Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

⁴ Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

⁵ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

⁶ Kindernephrologie und Transplantationsnephrologie, Uniklinikum Gießen und Marburg, Marburg, Deutschland

Kutane Ulzerationen bei CINCA-Syndrom und ihre erfolgreiche Behandlung durch Prostaglandin E₁

Anamnese

Wir berichten über eine 14-jährige Patientin aus den 1990er-Jahren mit einer schweren Komplikation eines chronisch infantilen neurokutaneoartikulären Syndroms (CINCA), rheumatoider Polyarthrit, Gelenkzerstörung, Wachstumsverzögerung, chronischer Meningitis mit Hydrozephalus nach intrazerebraler Blutung sowie mentaler Retardierung.

Der Anlass der Konsultation waren ausgedehnte, fortschreitende Hautulzerationen. Die Läsionen entstanden innerhalb einer Woche aus erythematösen Makulae mit nachfolgender Entwicklung von Hämatomen, gefolgt von Desquamation der Haut. Der Prozess begann an den Oberschenkeln und breitete sich dann auf die gesamte untere Extremität und beide Hände aus. Eine ambulante konservative lokale Wundbehandlung zeigte keine Wirkung.

Medikation

Azathioprin (1-mal 25 mg), Prednison (1-mal 5 mg), Naproxen (2–0–3), Enalapril (1-mal 25 mg) Morphin-Sulfat (2-mal 1 mg). TNF- α -Blocker oder Anakinra waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar.

Befunde

Dermatologie

Multiple, bizarr konfigurierte, fast vollständig nekrotische Hautulzera mit hellrotem erythematösem Randsaum (Abb. 1). Die maximale Ausdehnung am rechten Oberschenkel betrug 15 × 10 cm und am linken Oberschenkel 10 × 10 cm.

Labor

C-reaktives Protein 189 mg/l, Leukozyten 51 G/l, Thrombozyten (865 G/l) Häoglobin 96 g/l. Gerinnungsparameter im Normbereich (Protein C 66 %, Protein S 168 %, Antithrombin-3 75 %, aktiviertes Protein C 2,55).

Histopathologie

Eine Randzonenbiopsie der Hautulzera zeigte eine unspezifische Vaskulopathie mit spärlichen hyalinen Thromben in isolierten Hautkapillaren. Eine Vaskulitis wurde ausgeschlossen, und fibrinoide Nekrosen oder entzündliche Gefäßwandinfiltrate lagen nicht vor. Immunhistologisch waren keine Ablagerungen von Komplementfaktoren oder

Immunglobulinen nachweisbar. Es ergab sich kein Hinweis auf ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom.

Bildgebung

Eine pathologische Fraktur sowie eine Osteomyelitis wurden radiologisch und durch die Skelettszintigraphie ausgeschlossen.

Diagnose

Differenzialdiagnosen nekrotischer Hautulzera umfassen Infektionen wie nekrotische Faszitis, Sepsis (z. B. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) oder auch Pyoderma gangraenosum, Vaskulitiden (z. B. leukozytoklastische Vaskulitis, mikroskopische Polyangiitis, Morbus Wegener) und Kalziphyllaxie. Diese wurden ausgeschlossen. Embolische Ereignisse schienen wegen der Verteilung der Läsionen beidseits, an oberen und unteren Gliedmaßen unwahrscheinlich. Anzeichen einer gestörten Perfusion distal der Läsionen waren nicht nachweisbar. Eine Kryoglobulinämie oder Vaskulitis konnte ausgeschlossen werden. Als seltene Differenzialdiagnose musste die Livedovaskulopathie in Betracht gezogen

Abb. 1 ▲ Erstbefund nach lokaler Wundbehandlung: konfluierende Hautulzera der unteren Extremitäten vor Behandlung mit PGE₁

Abb. 2 ▲ Unvollständige Abheilung nach 6 Monaten intermittierender PGE₁-Infusionen

Abb. 3 ◀ Kompletter und permanenter Verschluss der Hautläsionen nach 1 Jahr intermittierender PGE₁-Infusionen

werden. Auch hierfür gab es histologisch keine Hinweise.

Da die Hautläsionen eine rasche Progression von spontanen Erythemen zu Hautnekrosen zeigten und resistent gegen konservative Behandlung waren, nahmen wir eine Nebenwirkung der multimodalen Pharmakotherapie als Hauptgrund für die Symptomatik an.

Therapie und Verlauf

Die Patientin wurde initial bei klinischem Verdacht auf eine Autoimmunvaskulitis und zur Verhinderung einer Infektion mit Polyglobulin N (20g), Piperacillin und Gentamycin behandelt. Die Behandlung mit Azathioprin, Prednison und Naproxen wurde fortgesetzt. Trotz lokaler Behandlung mit Hydrokolloidbandagen und Wundtoilette konnte eine Ausbreitung der Nekrosen nicht verhindert werden. Nach Ausschluss der

wichtigsten Differenzialdiagnosen wurde als damalige Ultima Ratio eine intravenöse Applikation mit Prostaglandin E₁ (PGE₁, Alprostadil) in einer Dosierung von 6 µg/kg/24h über 5 Tage eingeleitet. Danach wurden eine verstärkte Perfusion der Wundränder und eine signifikante Verbesserung der Wundheilung für 3 Wochen beobachtet. Anschließend verlangsamte sich der Heilungsprozess, was eine Wiederholung der Infusionstherapie nötig machte. Im Laufe des folgenden Jahres wurden intermittierend identische Infusionen in Abständen von 4 bis 6 Wochen wiederholt. Unter dieser Behandlung konnte nach 6 Monaten ein unvollständiger (■ Abb. 2) und nach 1 Jahr ein dauerhafter, reizloser Verschluss der Hautläsionen beobachtet werden (■ Abb. 3). Etwa 7 Jahre nach der erfolgreichen Therapie ist die Patientin im Rahmen einer Aspirationspneumonie verstorben.

Diskussion

Wir beschreiben einen Fall von CINCA-Syndrom mit der seltenen Komplikation von therapieresistenten Hautulzerationen der oberen und unteren Extremitäten. Diese sind nicht Teil des typischen klinischen Erscheinungsbildes des CINCA-Syndroms; klassische Hautmanifestationen sind makulopapulöse oder urtikarielle, partiell juckende Hauteffloreszenzen ohne Nekrosen [1]. Die unterschiedlichen autoinflammatorischen Erkrankungen führen typischerweise zu einem urtikariellen Hautausschlag, der in der Regel nach 24–48h entweder narbenlos oder mit einer geringen Hyperpigmentierung abheilt, daraus entstehende Nekrosen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben [2, 3]. CINCA/NOMID („neonatal onset multisystem inflammatory disease“) gehört zusammen mit FCAS („familial cold autoinflammatory syndrome“) und MWS („Muckle-Wells-syndrom“) zu den Cryopyrin-assoziierten periodischen Fiebersyndromen (CAPS). Grundlage dieser Erkrankungen ist eine Mutation im *CIAS1/NLRP3*-Gen, das zu einem veränderten Cryopyrin-Genprodukt mit konsekutiver Aktivierung des Inflammasoms führt [4]. Dadurch ist unter anderem die Produktion von IL-1β über den veränderten „NF-κB-pathway“ gesteigert. Diese erhöhte Produktion von IL-1β kann ähnlich wie bei bestimmten Formen des Pyoderma gangraenosum und seltenen NF-κB1-Mutationen zu einer vermehrten Rekrutierung und

Aktivierung von neutrophilen Granulozyten in der Haut führen. Die Folge können hier ausgedehnte Hautulzerationen sein, die sehr gut zur Pathogenese der Ulzera in diesem Fall passen. Als Therapieoption stand damals eine zielgerichtete Therapie mittels IL-1-Blockade (Anakinra, Canakinumab) noch nicht zur Verfügung.

Bei therapierefraktären und sich ausbreitenden Hautulzera wurde als damalige Ultima Ratio die Infusion von PGE₁ (Alprostadi) zur Stimulation der Angiogenese und zur optimierten Sauerstoffversorgung der Haut gewählt. Als Arbeitshypothese wurde eine Störung der Angiogenese aufgrund der Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden und NSARs angenommen.

Mit der Anwendung von Glukokortikoiden und NSAR wurden 2 Substanzklassen verwendet, welche die Wundheilung und Angiogenese negativ beeinflussen: Steroide beeinträchtigen die Wundheilung, die Fibroblasten- und Mitoseaktivität sowie die Kollagensynthese [5,6]. Glukokortikoide hemmen die Angiogenese durch Verminderung der VEGF-Expression [7]. So beobachteten Luo et al. eine verstärkte Expression von VEGF und erhöhte Prostaglandinspiegel an den Rändern von Magengeschwüren im Tiermodell [8]. Die Anwendung von Dexamethason sorgte für eine Heilungsverzögerung mit konsekutiver Abnahme von Prostaglandin E und VEGF. Eine Behandlung mit PGE konnte die hemmende Wirkung von Dexamethason auf die VEGF-Expression abschwächen und die Zahl der Blutgefäße am Ulkusrand und der Ulkusbasis wieder erhöhen [6]. Dies deutet darauf hin, dass PGE₂ die Expression von VEGF in mikrovaskulären Endothelzellen stimuliert, was mit früheren Beobachtungen übereinstimmt [8,9]. PGE₂ aktiviert über verschiedene Rezeptoren intrazelluläre Second-Messenger-Systeme. Insbesondere für den EP₃-Rezeptor wurde gezeigt, dass er für Hochregulation von VEGF wichtig ist [8,10]. Umgekehrt konnten experimentelle Daten demonstrieren, dass eine Hemmung der Cyclooxygenasen und damit der Prostaglandinsynthese die Angiogenese und damit die Wundheilung unterdrückt [5].

Z Rheumatol 2018 · 77:633–636 <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0515-5>
© Der/die Autor(en) 2018

C. Brochhausen · M. Babel · V. H. Schmitt · D. Grevenstein · S. Schreml · C. Meyer-Scholten · G. Klaus

Kutane Ulzerationen bei CINCA-Syndrom und ihre erfolgreiche Behandlung durch Prostaglandin E₁

Zusammenfassung

Das chronische infantile neurokutaneoartikuläre Syndrom (CINCA) ist eine Erkrankung mit Defekt im *CIAS1* (*NLRP3*)-Gen, welches über das veränderte Genprodukt Cryopyrin zu einer Inflammassomaktivierung mit konsekutiv gesteigerter IL-1 β -Produktion führt. Auch der Aktivierungsweg des Transkriptionsfaktors NF- κ B wird beeinflusst, der u. a. bei der Angiogenese eine Rolle spielt. Bei einer Patientin mit CINCA-Syndrom, die unter the-

rapierefraktären Hautulzera litt, konnten wir unter der Rationale eines angiogenen Effektes von Prostaglandin E₁ nach periodischen Infusionen (6 μ g/kg/24 h/5 Tage) über den Zeitraum von 1 Jahr eine Wundheilung mit dauerhaftem Wundverschluss erreichen.

Schlüsselwörter

CINCA · Hautulkus · Prostaglandin E · Angiogenese · Wundheilung

Skin ulcerations due to CINCA syndrome and its successful treatment with prostaglandin E₁

Abstract

Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA) is a disorder with a defect in the *CIAS1* (*NLRP3*) gene and the altered gene product cryopyrin leads to inflammasome activation with increased IL-1 β synthesis. The activation pathway of the transcription factor NF- κ B is also affected, which plays a role in angiogenesis. With respect to the angiogenesis stimulating ability of prostaglandin E₁, we treated a female patient with CINCA syndrome and

conventionally non-responsive skin ulcers with prostaglandin E₁ infusions (6 μ g/kg bw/24 h/5 day) followed by wound healing lasting over 3 weeks. After 1 year of periodic infusions, the skin defects were permanently closed.

Keywords

CINCA · Skin ulcer · Prostaglandin E · Angiogenesis · Wound healing

Dieser Fall wird trotz der langen Vergangenheit seines Auftretens hier vorgestellt, da in den vergangenen Jahren zahlreiche experimentelle Daten Belege erbracht haben, welche die Arbeitshypothese für die Anwendung von Prostaglandin im Rahmen dieses individuellen Heilversuches unterstützen. Darüber hinaus zeigt eine aktuelle Untersuchung, dass die Hemmung der Cyclooxygenase zu einer Verlängerung des Glukokortikoid-effektes führt [11]. In diesem Zusammenhang sollte das mögliche Zusammenwirken von unerwünschten Wirkungen von gleichzeitig verordneten nichtsteroidalen Antiphlogistika und Glukokortikoiden, wie sie in der Rheumatologie nicht selten praktiziert wird, gerade vor dem Hintergrund möglicher Wundheilungsstörungen weiter untersucht werden.

Dennoch ist hier anzumerken, dass heutzutage bei den CAPS die IL-1 β -Blockade via Anakinra und Canakinumab die effektivsten Therapieoptionen darstellen. Insbesondere die möglicherweise IL-1-vermittelte Rekrutierung und Aktivierung von Neutrophilen in der Haut könnte, ähnlich wie bei bestimmten Arten des Pyoderma gangraenosum oder NF- κ B1-Mutationen, die bei der Patientin beobachteten Hautulzera erklären. Demnach wäre heute eine Therapie mit einem IL-1-Blocker (Anakinra, Canakinumab, evtl. Gevokizumab) eine potente Therapieoption, die zum damaligen Zeitpunkt allerdings nicht zur Verfügung stand.

Fazit für die Praxis

- Die negativen Effekte von NSAR und Glukokortikoiden auf die Wundheilung sind experimentell gut belegt.
- Die Verlängerung der Wirkung von Glukokortikoiden durch gleichzeitige Gabe von NSAR ist aus dem Tiermodell bekannt.
- Bei Patienten mit schwer heilenden, nicht anderweitig zu erklärenden Wunden ist neben einem Aggravieren der Nebenwirkungen von Glukokortikoiden und NSAR auch eine gesteigerte Aktivierung von Neutrophilen zu erwägen.
- Eine Antagonisierung des Effektes konnte im vorliegenden Fall durch intermittierende Gaben von PGE₁ (Alprostadil) ermöglicht werden.
- Heute wäre die Therapie mit einem IL-1-Blocker eine potente Therapieoption

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Brochhausen

Laboratory for Regenerative Pathology and Interface Research (REPAIRlab), Institut für Pathologie, Universität Regensburg
Franz Josef Strauss Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland
christoph.brochhausen@ukr.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Brochhausen, M. Babel, V.H. Schmitt, D. Grevenstein, S. Schreml, C. Meyer-Scholten und G. Klaus geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Feldmann J, Prieur A-M, Quartier P et al (2002) Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIA1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 71:198–203
2. Marzano AV, Damiani G, Genovese G et al (2018) A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 36(Suppl 110):32–38
3. Miyamae T (2012) Cryopyrin-associated periodic syndromes: diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 14:109–117
4. Kuemmerle-Deschner JB, Haug I (2013) Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 5:315–329
5. Jones M, Wang H, Peskar BM et al (1999) Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 5:1418–1423
6. Luo JC, Shin VY, Liu ES et al (2004) Dexamethasone delays ulcer healing by inhibition of angiogenesis in rat stomachs. *Eur J Pharmacol* 485:275–281
7. Sandulache VC, Parekh A, Li-Korotky H-S et al (2006) Prostaglandin E2 differentially modulates human fetal and adult dermal fibroblast migration and contraction: implication for wound healing. *Wound Repair Regen* 14:633–643
8. Yano A, Fujii Y, Iwai A et al (2006) Glucocorticoids suppress tumor angiogenesis and in vivo growth of prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 12:3003–3009
9. Pai R, Szabo IL, Soreghan BA et al (2001) PGE(2) stimulates VEGF expression in endothelial cells via ERK2/JNK1 signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 286:923–928
10. Kamoshita E, Ikeda Y, Fujita M et al (2006) Recruitment of a prostaglandin E receptor subtype, EP3-expressing bone marrow cells is crucial in wound-induced angiogenesis. *AJP Rep* 169:1458–1472
11. Gong R, Latif S, Morris DJ et al (2008) Co-localization of glucocorticoid metabolizing and prostaglandin synthesizing enzymes in rat kidney and liver. *Life Sci* 83:725–731

Goldstandard für die Messung von Schmerzen

Einsatz standardisierter Fragebögen zur Überprüfung des Therapieerfolgs

Künftig soll für die Beurteilung der Schmerztherapie aus Patientensicht nach Operationen und bei chronischen Schmerzen standardisierte Fragebögen eingesetzt werden, um den Therapieerfolg im klinischen Alltag sowie bei klinischen Studien kontrollieren zu können.

14 europäische Partner, bestehend unter anderem aus Hochschulen, Patientenorganisationen und Schmerz-fachgesellschaften, leiten einen internationalen Forschungsverbund zur Verbesserung von Schmerztherapien. Ziel des neu gestarteten Projektes PROMPT ist eine Vereinheitlichung der Vielzahl existierender Patientenbefragungsbögen und Messinstrumente in Kliniken und klinischen Studien, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Somit wären Ergebnisse aus klinischen Studien auch auf reale Klinikbedingungen übertragbar.

Innerhalb einer Beobachtungsstudie werden jeweils 1000 Patienten nach Operationen am Thorax, der weiblichen Mamma, bei Kniegelenkersatz und bei Endometriose befragt und bis zu sechs Monate postoperativ beobachtet. Ähnliche Analysen sind auch bei chronischen Schmerzpatienten geplant. Die Studienergebnisse werden verglichen und infolgedessen der Nutzen der Messinstrumente bewertet. Daraus hervorgehende Checklisten sollen zudem möglichst früh Hinweise auf problematische Schmerzverläufe nach Operationen geben und Risikopatienten identifizieren.

Quelle: Universitätsklinikum Jena, www.uniklinikum-jena.de