

12-jähriges Mädchen mit juveniler idiopathischer Arthritis und Cheilitis granulomatosa – wie reimt sich das zusammen?

Die Cheilitis granulomatosa ist eine granulomatöse Entzündung mit rekurrender Schwellung der Lippen, seltener der Wangen. Die genaue Ätiologie ist bislang unklar. Beschrieben sind sowohl idiopathische Formen als auch Manifestationen im Rahmen von Systemerkrankungen (beispielsweise bei Morbus Crohn oder der Sarkoidose).

Wir berichten im Folgenden über ein 12-jähriges Mädchen, welches seit dem 3. Lebensjahr an einer seropositiven Polyarthritiden leidet. Im Verlauf entwickelte das Mädchen eine rezidivierende Schwellung der Oberlippe. Klinisch wurde die Diagnose einer Cheilitis granulomatosa gestellt. Eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) konnte ausgeschlossen werden. Im Dihydrorhodamin(DHR)-Test fanden sich 2 Populationen neutrophiler Granulozyten: die wesentlich kleinere mit normaler Burst-Aktivität, die größere ohne Burst. Bei Verdacht auf eine ungünstige Lyonisierung bei Trägerschaft einer septischen Granulomatose veranlassten wir eine molekulargenetische Analyse. Diese zeigt eine Deletion (c.1150_1151 + 2delAAGT) im Exon 9 des *CYBB*-Gens. Somit kann bei dem Mädchen die Diagnose einer Trägerschaft der septischen Granulomatose (CGD) mit ungünstiger X-chromosomaler Inaktivierung bestätigt werden.

Anamnese

Ein 12-jähriges Mädchen wird seit dem 3. Lebensjahr aufgrund einer seropositiven Polyarthritiden (ANA [1:320, homogen], RF [172 IU/mL] und CCP-Antikörper-positiv [473 CU]), kinderrheumatologisch betreut. Initial erfolgte eine Therapie mit Methotrexat, die im Verlauf um Etanercept ergänzt wurde. Hierunter konnte eine Remission erreicht werden. Im Alter von 10 Jahren berichtete das Mädchen über eine rezidivierende Schwellung der Oberlippe (► **Abb. 1a**). Rezidivierende Infektionen oder chronische Diarrhöen werden von der Patientin verneint. Auch ist die Familienanamnese bezüglich immunologischer Erkrankungen leer.



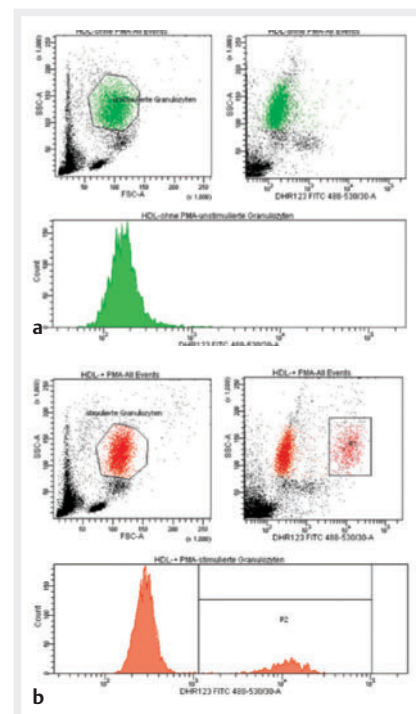
► **Abb. 1** Leitsymptom: **a** Cheilitis granulomatosa vor Therapiebeginn; **b** Lokalbefund 4 Wochen nach Therapiebeginn mit Anakinra.

Aufnahmebefund

Die Patientin stellte sich in exzellentem Allgemeinzustand vor. Gewicht 44,9 kg (61. P.), Körperlänge 144,1 cm (11. P.) Der internistische und neurologische Untersuchungsbefund war unauffällig. Lokal fiel eine deutliche Schwellung der Oberlippe mit leichten Ulzerationen im Bereich der äußeren Oberlippe im Sinne einer Cheilitis granulomatosa auf. Der Gelenkstatus war symmetrisch unauffällig, bis auf ein dezentes residuelles Extensionsdefizit des linken Handgelenks nach stattgehabter Arthritis.

Funktionelle und genetische Befunde

Aufgrund des typischen Befundes einer Cheilitis granulomatosa wurde auf eine Lippenbiopsie verzichtet. Zum Ausschluss anderer zugrundeliegender Erkrankungen erfolgte eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung. So konnte eine allergische Genese durch die mitbetreuenden Allergologen ausgeschlossen werden. Bei unauffälliger Anamnese bezüglich gastrointestinaler Symptome sowie normwertigem Calprotectin im Stuhl war eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) als Ursache der Cheilitis unwahrscheinlich.

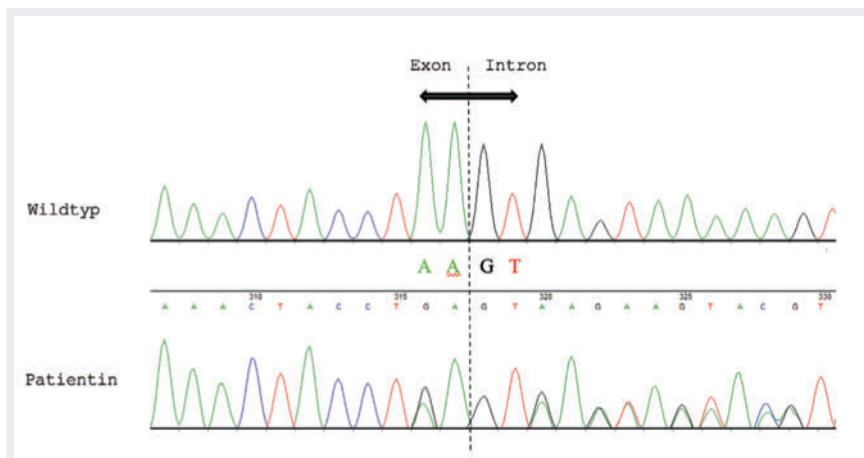


► **Abb. 2** DHR-Test der Patientin: **a** Unstimuliert. **b** Nach Stimulation können 2 Granulozyten-Populationen unterschieden werden. Nur die kleine Population zeigt einen oxidativen Burst.

Eine Analyse der Granulozytenfunktion im Dihydrorhodamin-Test zeigte überraschenderweise 2 Populationen von Granulozyten, von denen die größere (84 %) eine sehr geringe Funktion aufwies (► **Abb. 2**). Molekulargenetisch gelang der Nachweis einer Deletion im Exon 9 im *CYBB*-Gen (► **Abb. 3**). Somit ist die Patientin Trägerin der X-chromosomal vererbten septischen Granulomatose (CGD) mit ungünstiger X-Chromosom-Inaktivierung (Lyonisierung).

Cheilitis granulomatosa

Die Cheilitis granulomatosa ist eine seltene granulomatöse Entzündung mit chronisch rekurrender Schwellung der Lippen und – seltener – der Wangen. Die Erkrankung betrifft Kinder und Erwachsene beider Geschlechter (Frauen > Männer) und tritt gehäuft zwischen der 2. und 3. Lebensdekade auf [1]. Die Schwellung der Lippen führt häufig zu einer kosmetischen Beein-



► **Abb. 3** Genetische Analyse: Elektropherogramm der Wildtyp- bzw. Patientensequenz mit einer heterozygoten 4-Basendeletion im Exon 9 des *CYBB*-Gens (c.1150_1151 + 2delAAGT).

trächtigung und psychosozialen Belastung, weniger zu einer funktionellen Einschränkung. Die Ätiopathogenese ist unklar. Manifestationen im Rahmen von granulomatösen Systemerkrankungen wie dem Morbus Crohn, der Sarkoidose oder Tuberkulose sollten ausgeschlossen werden, ebenso wie eine allergische Kontaktdermatitis [2].

Histologisch findet sich meistens eine nicht verkäsende granulomatöse Entzündungsreaktion, sodass eine histologische Sicherung bei typischem klinischem Befund nicht unbedingt verlässlich ist [1].

Die Erkrankung zeigt häufig einen schwierigen Therapieverlauf. Zudem existieren keine standardisierten Behandlungsempfehlungen [1, 2]. In Fallserien konnte ein Ansprechen auf Steroide (intralesional oder systemisch) gezeigt werden, jedoch sind Rebound-Phänomene häufig. Ein Ansprechen auf antibiotische oder immunmodulierende Therapeutika wie Dapson, Hydroxychloroquin (HCQ), Methotrexat (MTX) oder Azathioprin konnte bei einzelnen Patienten gezeigt werden [1, 2].

Weitere Fallserien berichten über einen positiven Effekt einer TNF-Inhibition (TNF-i), wie Infliximab oder Adalimumab. Pathophysiologischer Hintergrund für das Ansprechen der TNF-i könnte die Schädigung der orofazialen Mukosa durch erhöhte TNF-alpha-Level sein [2].

Chirurgische Maßnahmen kommen allenfalls in Einzelfällen und als Ultima Ratio in

Betracht, wenn behandelbare Differenzialdiagnosen ausgeschlossen sind [2].

Septische Granulomatose (CGD)

Die septische Granulomatose (CGD) ist eine hereditäre Störung des Immunsystems, bei der ein Defekt der Phagozytose besteht. Ausgelöst wird dieser Defekt durch Mutationen in Genen, welche für die Untereinheiten des NADPH-Oxidase-Komplexes kodieren: *CYBA*, *CYBC1*, *NCF1*, *NCF2* und *NCF4*, sowie *CYBB*. Dieser ist essenziell für die Generation von Superperoxiden [3, 4]. Die Patienten haben keine voll funktionstüchtigen Fresszellen (Phagozyten): Von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen phagozytierte Organismen können bei defizientem „Oxidative Burst“ nicht regelhaft eliminiert werden [5, 6]. Dies führt zur Anfälligkeit für invasive Infektionen durch Bakterien und Pilze [7]. Durch die gestörte Autophagie kommt es zudem zu einer erhöhten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α und IL-1 β . Die Folge ist eine unkontrollierte Entzündungsreaktion, verbunden mit Granulom-Bildung [8, 9].

Klinisch manifestieren CGD-Patienten mit akuten bakteriellen Infektionen, z. B. Pneumonien, Lymphadenitiden oder Hautabszessen. Zu dem Erregerspektrum gehören typischerweise *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus species* und *Staphylococcus aureus* [7, 10]. Des Weiteren treten bei Betroffenen Kolitiden mit unterschiedlicher Histopathologie oder seltener

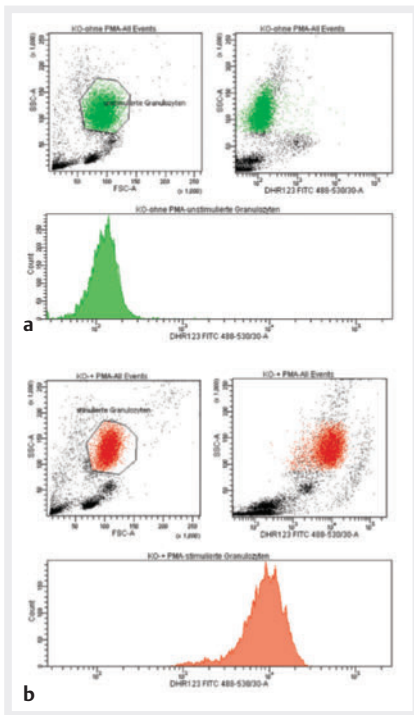
Autoimmunphänomene wie der systemische Lupus erythematoses (SLE), eine Glomerulonephritis, Dermatomyositis, rheumatoide Arthritis oder Autoimmunhepatitis auf [4, 7, 8]. Dabei können entzündliche Manifestationen, wie eine CED, auch isoliert auftreten [11].

Der Vererbungsmodus ist abhängig von der Mutation, häufiger X-chromosomal (*CYBB*) oder seltener autosomal rezessiv (*CYBA*, *CYBC1*, *NCF1*, *NCF2* und *NCF4* [6]). Patienten mit X-linked CGD (XL-CGD) zeigen häufiger Autoimmunphänomene als Patienten mit der autosomal-rezessiv vererbten Form [10].

Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass Trägerinnen der XL-CGD durch die zufällige X-Chromosom-Inaktivierung (früher Lyonisierung) klinisch gesund bleiben. Inzwischen wird vermutet, dass verschiedene Faktoren wie Alter und Art der Genvariante einen Einfluss auf die Inaktivierung des jeweiligen X-Chromosoms haben. Dies resultiert in günstigeren oder ungünstigeren Lyonisierungen, welche die Intensität der Symptome bestimmt [3, 7]. Wie bei unserer Patientin findet man bei Trägerinnen durch die X-Chromosom-Inaktivierung 2 Populationen von Granulozyten: eine funktionstüchtige und eine defekte [5].

Beide Populationen lassen sich im Granulozytenfunktionstest (DHR-Test) nachweisen. Für diesen Test werden nach Dextran-sedimentierung und Erythrozytenlyse die Granulozyten kurz mit Phorbol 12-Myristat 13-Azetat (PMA) und anschließend zusätzlich mit dem nichtfluoreszierenden Farbstoff Dihydrochlorid (DHR123) inkubiert. Die reaktiven Sauerstoffmetabolite, welche durch die Nicotinamidadenindinucleotidphosphat(NADPH)-Oxidase in PMA-stimulierten Granulozyten freigesetzt werden, verwandeln das DHR123 in das stark fluoreszierende Rhodamin 123. Dieser Farbumschlag kann durchflusszytometrisch erfasst und quantifiziert werden und erlaubt die Quantifizierung des Sauerstoff- oder oxidativen Bursts.

► **Abb. 4** zeigt den Granulozytenfunktionstest (DHR) einer gesunden Kontrollprobe: Hier liegt der Anteil der fluoreszierenden Zellen nach Stimulation bei > 70%, d. h. die



► **Abb. 4** DHR-Test einer gesunden Kontrolle: **a** Unstimuliert. **b** Nach Stimulation zeigt sich eine funktionstüchtige Granulozyten-Population.

neutrophilen Granulozyten haben eine normale Burstaktivität.

► **Abb. 2** zeigt den DHR-Test unserer Patientin, der typisch für eine XL-CGD Trägerschaft ist: Die Neutrophilen mit Inaktivierung auf dem mutierten (*CYBB*)-Gen haben eine normale Superperoxid-Reaktion, während die Neutrophilen mit Inaktivierung auf dem gesunden Chromosom einen defekten oxidativen Burst zeigen [8]. Dies ist die einfachste funktionelle Methode, um die Diagnose einer Trägerschaft der XL-CGD zu stellen. Diese muss allerdings stets genetisch verifiziert werden [6].

Durch die Restfunktion der gesunden neutrophilen Granulozyten fallen die Trägerinnen meist nicht mit CGD-typischen Infektionen auf. Berichtete Manifestationen sind hingegen der diskoidale SLE oder andere Autoimmunphänomene wie eine CED, eine Uveitis oder eine rheumatoide Arthritis [5, 12, 13].

Therapie

Die Therapie von Trägerinnen der XL-CGD hängt von der Restfunktion der neutrophilen

len Granulozyten und von dem klinischen Phänotyp ab. So ist bei einem Anteil von weniger als 20 % der neutrophilen Granulozyten von einem erhöhten Infektionsrisiko auszugehen [4, 8]. Daher wird eine antibakterielle bzw. eine antimykotische Prophylaxe für diese Patienten ebenso wie für Patienten mit rezidivierenden Infektionen empfohlen. Die Anfälligkeit für autoimmune oder entzündliche Manifestationen scheint dagegen unabhängig von der verbliebenen Restfunktion der neutrophilen Granulozyten zu sein. Das Auftreten dieser autoimmunen Manifestationen erfordert häufig sogar eine immunsuppressive Therapie.

Grundsätzlich stellt die CGD keine Kontraindikation für eine solche Therapie dar. Jedoch ist insbesondere bei Kombination unterschiedlicher immunsuppressiver Medikamente Vorsicht bezüglich einer möglichen Erhöhung des Infektionsrisikos geboten [14].

Während die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) als die einzige kurative Therapie bei der klassischen CGD etabliert und indiziert ist, bleibt diese lediglich Trägerinnen der X-linked-CGD mit schwersten Manifestationen vorbehalten [4, 15].

Unsere Patientin erhielt zunächst eine antiinflammatorische Therapie mit dem kurzwirksamen IL-1 β -Antagonisten Anakinra. Von einer intraläsionalen Steroid-Injektion nahmen wir auf Wunsch der Patientin Abstand. Die Therapie mit Anakinra führte jedoch nur zu einem geringen Therapieansprechen (► **Abb. 1b**). Es erfolgte daher die Umstellung auf den TNF-Inhibitor Adalimumab, welcher für die Therapie der JIA zugelassen ist und zudem eine Therapieoption der Cheilitis granulomatosa darstellt [2]. Auf eine zusätzliche Infektionsprophylaxe verzichteten wir zunächst. Darunter traten bisher keine Infektionen auf. Unter einer 2-monatigen Therapie mit Adalimumab ist der Befund bei dem Mädchen stabil ohne weitere Zunahme der Cheilitis. Auch bezüglich der JIA ist die Patientin in Remission. Der abschließende Therapieerfolg bleibt noch abzuwarten.

Auffallend war bei unserer Patientin die frühe Manifestation der Autoimmunphänomene, der RF-positiven Polyarthrit im

Besonderen, bei unauffälliger Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen oder Infekthäufung. Dieser klinische Phänotyp ist kompatibel mit dem publizierter Trägerinnen von pathogenen Varianten im *CYBB*-Gen.

KERNAUSSAGEN/FAZIT

Die Cheilitis granulomatosa bedarf als granulomatöser Erkrankung immer einer breiten differenzialdiagnostischen Abklärung zum Ausschluss einer zugrundeliegenden Erkrankung. Insbesondere eine CED oder das Vorliegen (oder Trägerschaft) einer X-linked-CGD sollten ausgeschlossen werden.

Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Die Autorin bestätigt, dass eine schriftliche Genehmigung der Familie zur Veröffentlichung des Falls vorliegt.

Autorinnen/Autoren



Nina-Christine Knopf

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

UniversitätsCentrum Chronische Immundefizienzen, Universitätsklinikum CGC Dresden

Lissy Tille

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Sarah Koss

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Susanne Russ

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Roland Aschoff

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden

Min Ae Lee-Kirsch

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden
UniversitätsCentrum Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum CGC Dresden

Catharina Schuetz

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
UniversitätsCentrum Chronische Immundefizienzen, Universitätsklinikum CGC Dresden
UniversitätsCentrum Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum CGC Dresden

Normi Brück

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Korrespondenzadresse**Dr. med. Nina-Christine Knopf**

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fetscher Str. 74, 01307 Dresden
Deutschland
Nina-Christine.Knopf@ukdd.de

Literatur

- [1] Wehl G, Rauchenzauner M. A systemic review of the literature of the three related disease entities Cheilitis granulomatosa, Orofacial Granulomatosis and Melkersson-Rosenthal Syndrome. *Current Pediatric Reviews* 2018; 14: 196–203. doi:10.2174/1573396314666180515113941
- [2] Pathania YS. Current Treatment Modalities in Granulomatous Cheilitis. *Int J Dermatol* 2022; 61(6): 755–759. doi:10.1111/ijd.16126
- [3] Chiriaco M, Salfa R, Ursu GM et al. Immunological Aspects of x-linked chronic granulomatous disease female carriers. *Antioxidants* 2021; 10(891). doi:10.3390/antiox10060891
- [4] Tsilifis C, Torppa T, Williams EJ et al. Allogeneic HSCT for Symptomatic X-linked Chronic Granulomatous Disease Carriers. *J Clin Immunol* 2023; 43(8): 1964–1973. doi:10.1007/s10875-023-01570-z
- [5] Battersby AC, Cale CM, Goldblatt D et al. Clinical manifestations of disease in X-linked carriers of chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* 2013, 33: 1276–1284. doi:10.1007/s10875-013-9939-5
- [6] Hauck F, Koletzko S, Walz C. Diagnostic and treatment options for severe IBD in female X-CGD carriers with non-random X-inactivation. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016; 10(1): 112–115. Doi:10.1093/ecco-jcc/jjv186
- [7] Rawat A, Bhattad S, Singh S. Chronic Granulomatous Disease. *Indian J Pediatr* 2016; 83(4): 345–353. doi:10.1007/s12098-016-2040-3
- [8] Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2021; 61: 101–113. doi:10.1007/s12016-020-08800-x
- [9] Meissner F, Seger RA, Moshau D et al. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patient with chronic granulomatous disease. *Blood* 2010; 116(9): 1570–1573; doi:10.1182/blood-2010-01-264218
- [10] Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic granulomatous disease: epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease. *Journal of the Pediatric Infectious Disease Society* 2018; 7(S1): S2–S5. doi:10.1093/jpids/piy008
- [11] Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004; 114(2): 462–468. doi:10.1542/peds.114.2.462
- [12] Marciano BE, Zerbe CS, Falcone EL et al. X-linked carriers of chronic granulomatous disease: illness, lyonization, and stability. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 41(1): 365–371. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.035
- [13] Lee BW, Yap HK. Polyarthritides resembling juvenile rheumatoid arthritis in a girl with chronic granulomatous disease. *Arthritis Rheum* 1994; 37(5): 773–776
- [14] Freudenberg F, Wintergerst U, Roesen-Wolff A. Therapeutic strategy in p47-phox deficient chronic granulomatous disease presenting as inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(4): 943–946. doi:10.1016/j.jaci.2010.01.035
- [15] Trevisan M, Kang EM, CGD Consortium et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Late-onset X-linked Chronic Granulomatous Disease in a Female Carrier. *J Clin Immunol* 2022; 42(7): 1396–1399. doi:10.1007/s10875-022-01310-9

Bibliografie

arthritis + rheuma 2024; 44: 199–202

DOI 10.1055/a-2246-5133

ISSN 0176-5167

© 2024. Thieme. All rights reserved.

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