

Einführung

Fieber unklarer Genese (FUG):

- Höher als 38,3 °C
- Zu verschiedenen Zeitpunkten
- Dauer von 2-3 Wochen
- trotz intensiver Evaluation und diagnostischer Kontrolle nicht interpretierbar

Drei Kategorien möglicher Ursachen :

- Infektionen
- Malignome
- Kollagenosen bzw. systemisch entzündliche Erkrankungen

In den letzten Jahren wird außerdem die Signifikanz der verschiedenen periodischen Fiebersyndrome (FMF, PFAPA-, Blau-, Hyper- IgD Syndrom usw.) zunehmend angedeutet.

Case – Report

Ein 39-jähriger Patient wurde in unserer Klinik zur Abklärung von Fiebersymptomatik im 05/11 aufgenommen. Am Tag der Aufnahme berichtet er über vor kurzem aufgetretene Fieberschübe (bis 40 °C), die von Schüttelfrost, Müdigkeitsgefühl und Abgeschlagenheit begleitet waren. Die Temperatur sei immer abends erhöht. Das vom Patienten eingenommene ASS habe nur kurzfristig zu einer leichten Besserung der Symptome geführt.

Anamnestisch sei bei ihm die gleiche Symptomatik in den Jahren 1995 und 2000 aufgetreten. Während der damaligen Krankenhausaufenthalte konnte keine sichere Diagnose gestellt werden. Für die nächsten Jahren bis kurz vor der Aufnahme war der Patient Fieberfrei.

Die internistische Untersuchung ergab einen schlechten allgemeinen Zustand und normalen Ernährungszustand. An der Haut konnten multiple rot-bräunliche Exantheme im Bereich des linken Unterschenkels beobachtet werden. Das Abdomen war leicht angespannt ohne Druckschmerzen oder Resistenzen. Kardiologisch und pneumologisch konnte kein pathologischer Befund festgestellt werden. Die rheumatologische Untersuchung zeigte ebenso einen unauffälligen Befund im Bereich der oberen und unteren Extremitäten sowie in der Wirbelsäule.

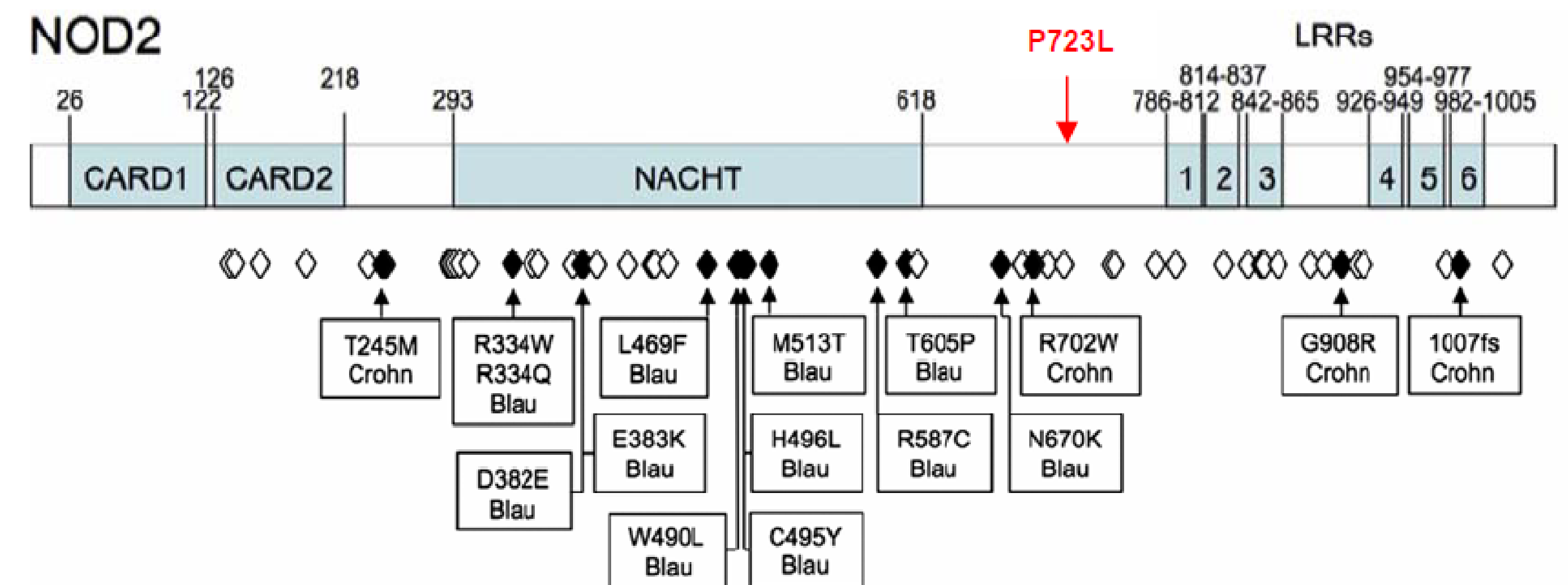
Röntgenologisch konnten an den Händen und Vorfüßen sowie im Thorax keine Auffälligkeiten gesehen werden. Der Ultraschall vom Abdomen ergab winzige, 1-2 mm im Durchmesser, betragende, im Vergleich zur Gallenblasewand, echogleiche Raumforderungen ohne dorsale Schallauslösung in Kombination mit einer Splenomegalie (15,5 x 5,7 cm). Sonographisch konnten im Bereich der Pleura und des Herzens keine Zeichen einer Serositis oder andere Pathologika dargestellt werden. Das durchgeführte dermatologische Konsil wies auf eine posttraumatische, fleckige Hyperpigmentierung über den Unterschenkeln ohne Zusammenhang mit der Symptomatik hin.

Laborchemisch konnten keine Auffälligkeiten der rheumatologisch-spezifischen Parameter (ANA, ENA, ds-DNA-Ak, c-ANCA, p-ANCA, PR3, MPO, RF und CCP-AK) festgestellt werden. Es wurden allerdings eine Erhöhung des sIL2 R und der Entzündungswerte sowie eine LDH- Erhöhung und eine Leukopenie beobachtet.

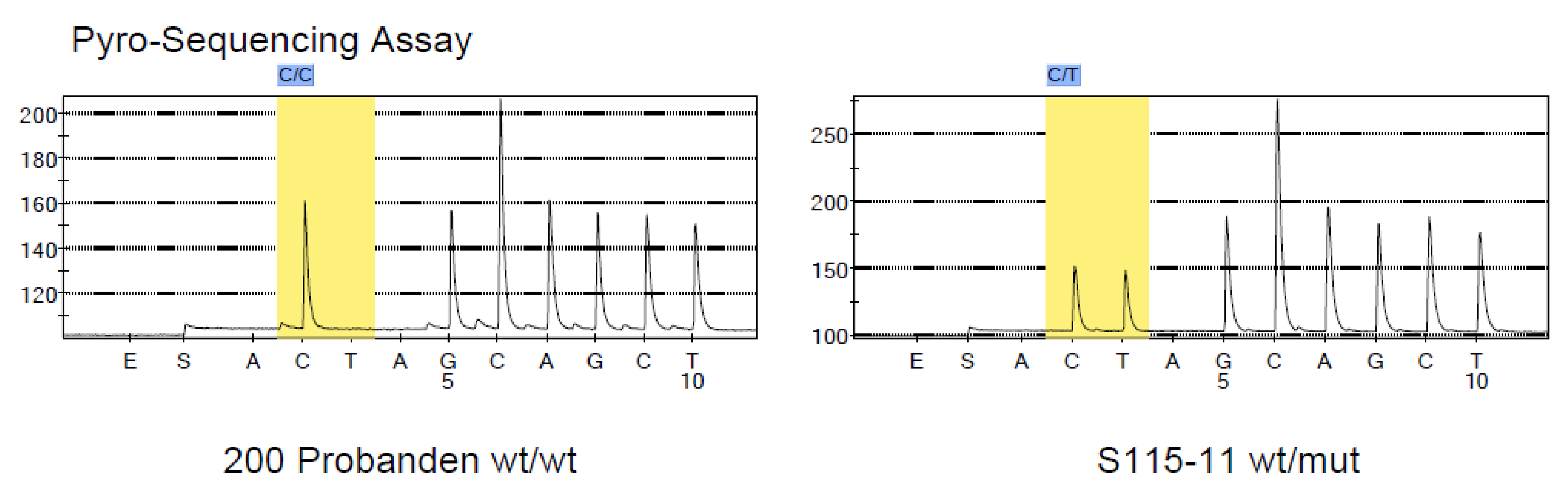
Abbildungen

c.2168C>T, p.Pro723Leu

Patient mit unregelmäßigen, rezidivierenden Fieberschüben mit erhöhtem CRP und sIL2R im Schub sowie Splenomegalie und Leukopenie.



Borzutzky et al. 2010 Clin Immunol.



Parameter	Index	Vater	Mutter	Bruder	Tante
NOD2 P723L	wt/mut	wt/mut	wt/wt	wt/wt	wt/wt
IgG (mg/dl)	normal	11,59	12,98	11,43	12,09
IgM (mg/dl)	106	1,08	0,89	0,62	1,85
IgA (mg/dl)	307	2,55	3,16	2,29	2,89
IL2R (kU/l)	631	499	399	470	2,35
LDH (U/l)	294	188	180	170	175
CRP (mg/l)	56	31	0,87	1,5	2,6
ACE (U/l)	normal	73	41	92	63
ASCA-A2 (U/ml)	-	63,2	11,1	14	12,8
ASCA-G2 (U/ml)	-	20,6	8,0	14,1	13,8

Gen. Untersuchung und Diskussion

Bei dem Patienten wurde im Exon 4 des NOD2-Gens die Mutation c.2168C>T, p.Pro723Leu in heterozygoter Ausprägung detektiert, die zu einem Aminosäure-Austausch an Position 723 des Proteins zwischen den Domänen NACHT und LRR1 führt. Eine pathologische Bedeutung des Basenaustausches ist sehr wahrscheinlich (Vorhersage-Algorithmen: SIFT, PolyPhen2; c.2168C>T konnte in einem Kollektiv von 191 Gesunden Kontrollpersonen nicht detektiert werden), aber letztendlich unklar, da in der für uns verfügbaren Literatur und dem verfügbaren Datenbanksystem bislang nicht beschrieben ist. Allerdings ist an Position 727 ein ähnlicher Basenaustausch beschrieben (c.2180>T, p.Pro727Leu), der mit dem Auftreten einer chronisch inflammatorischen Darmerkrankung vergesellschaftet ist (Lappalainen et. al., 2008 Inflamm Bowel Dis). Aufgrund der Lokalisation der Mutation wird ein typisches Blau-Syndrom eher für unwahrscheinlich gehalten. Für wahrscheinlicher halten wir das Auftreten z.B. einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Borzutzky et al., 2010, Clin Immunol), evtl. auch eines nicht klassifizierbaren Entzündungssyndroms, möglicherweise mit Fieberschüben.