



NEUROLOGISCHE MANIFESTATIONEN BEI AUTOINFLAMMATORISCHEN SYNDROMEN

PD DR. LISA ANN GERDES

**INSTITUT FÜR KLINISCHE NEUROIMMUNOLOGIE
KLINIKUM GROBHADERN
LMU-MÜNCHEN**

Autoinflammatorische Syndrome (früher auch Hereditäre Periodische Fiebersyndrome)

- *seltene, genetisch-bedingte Erkrankungen mit episodenhaft auftretenden Fieberschüben und multisystemischen Entzündungsreaktionen ohne infektiöse Genese und ohne Anhalt für zugrunde liegende Infekte, Allergien, Immundefekte oder Autoimmunerkrankungen*

Autoimmunerkrankung

- *Gestörte Toleranz des Immunsystems (B- und T-Lymphozyten) mit u.a. Bildung von Autoantikörpern*

Autoinflammation



Autoimmunität

Monogen

Inflammasomopathien, Pyrinopathien
gestörte Proteinfaltung
Interferonopathien.....

„innates“ Immunsystem

neutrophile Granulozyten, Makrophagen,
Mastzellen...

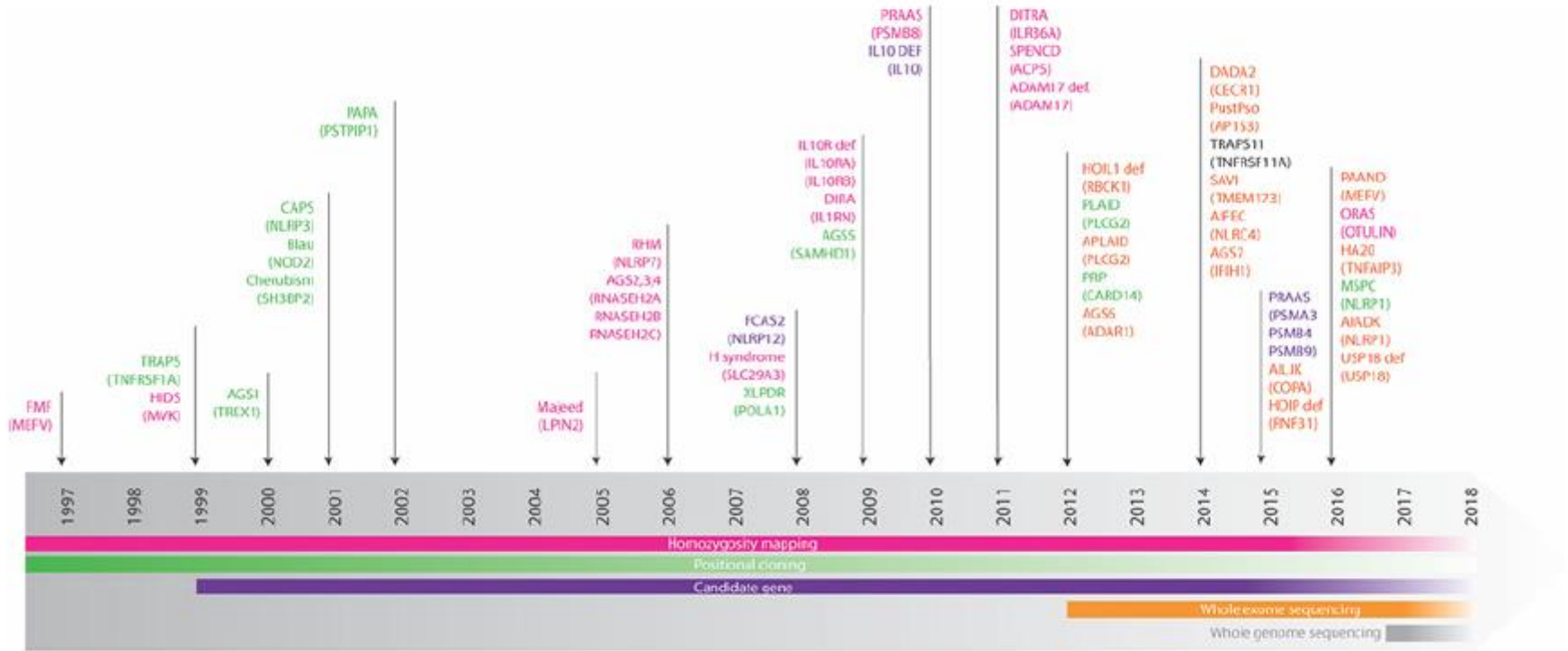
Polygen

Multiple Sklerose, RA,
SLE, Hashimoto

„adaptives“ Immunsystem

B- und T-Lymphozyten
Antikörper

Autoinflammatorische Syndrome (AUIS): Entwicklung in den letzten 20 Jahren



Autoinflammatorische Syndrome (AUIS)

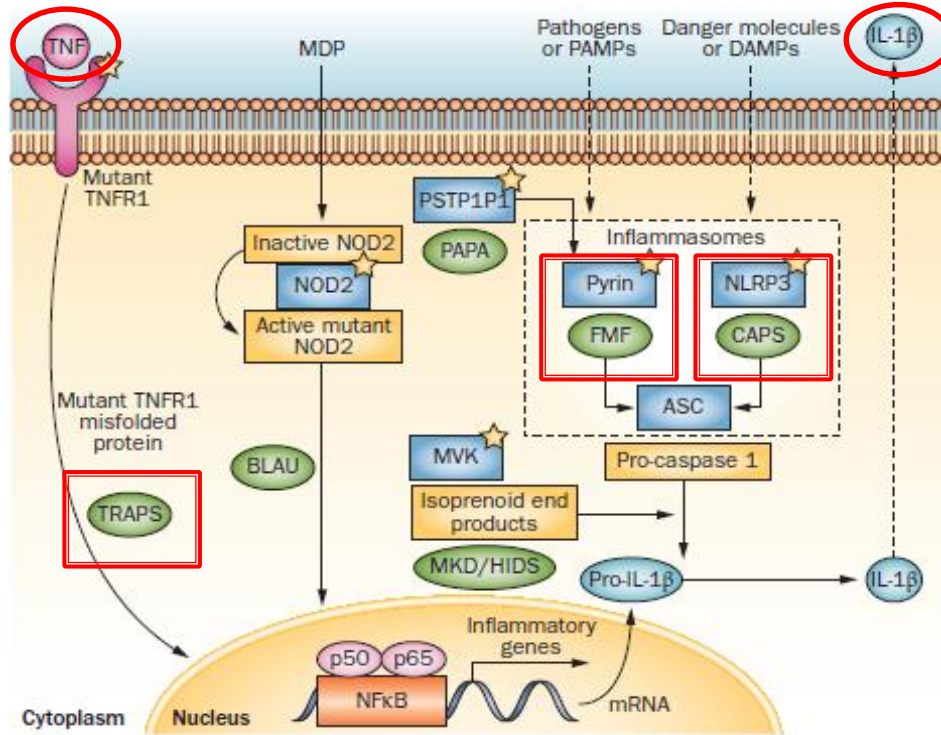
TRAPS = **T**umor-necrosis-factor-**R**eceptor-1-**A**ssociated **P**eriodic **S**yndrome (***TNFRSF1A***)

FMF = **F**amilial **M**editerranean **F**ever (***MEFV***, **P**yrinopathie)

CAPS = **C**ryopirin-**A**ssociated **P**eriodic **S**yndrome (***NLRP3***, **I**nflammasomopathie)

- **Inflammasomopathien: NLRP3-assoziiert, NLRC4 assoziiert**
- **Hyper IgD Syndrom (MEVK-Gen)**
- **Blau Syndrom (Sarkoidose ähnliches Syndrome, NOD2/CARD15 Gen)**
- **DIRA= Deficiency of Interleukin-1-Rezeptor Antagonist, (IL-1RA Gen)**
- **STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI, TMEM173 Gen)**
- **NF-kB-related autoinflammatory diseases („Relopathien“)**

AUIS: Entzündungsmediatoren



Autoinflammatorische Syndrome Multisystemerkrankung

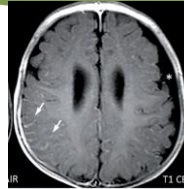


Auge



Organbeteiligung
Herz, Niere, Milz

Muskel
Gelenke
Knochen



ZNS

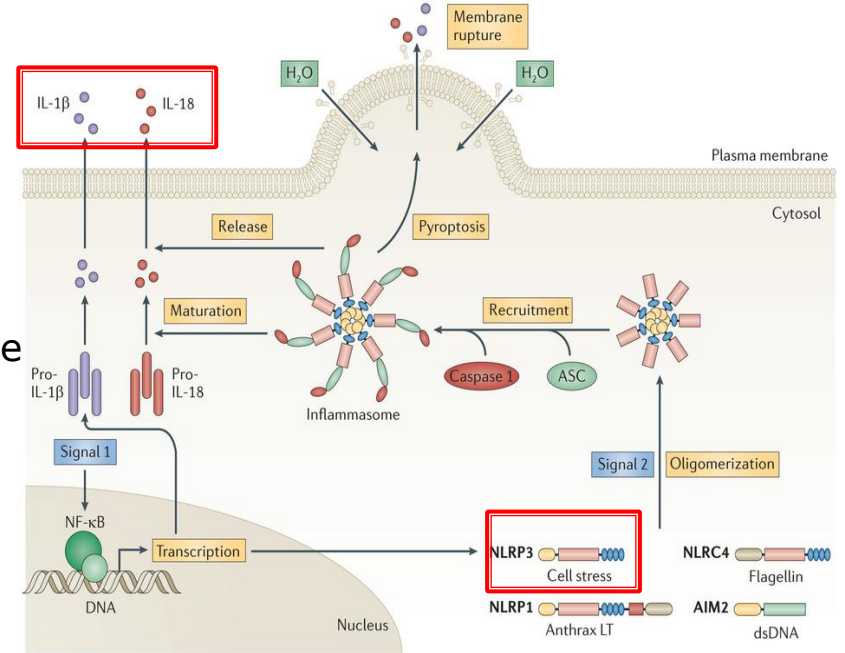


Haut
Schleimhäute
Serosa

CAPS: Cryoporin assoziiertes periodisches Syndrom

CAPS-Cryopyrin assoziiertes periodisches Syndrom

- Genlokalisierung auf Chromosom 1 im *NLRP3* Gen (Gain of function)
- 3:1.000.000
- autosomal dominant (wenige somatische Mutationen)
- *NLRP3*-Gen kodiert für Cryopyrin, Komponente des Inflammasoms (Multiproteinkomplex)
- Aktivierung führt zu vermehrter Interleukin-1 und Interleukin 18 Ausschüttung
- Verschiedene Phänotypen



Inflammasom

CAPS-multiple Phänotypen

Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)

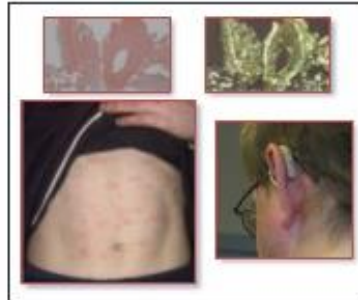
- Autosomal dominant
- Cold-induced
 - Urticarial rash
 - Arthralgia
 - Conjunctivitis



MILD

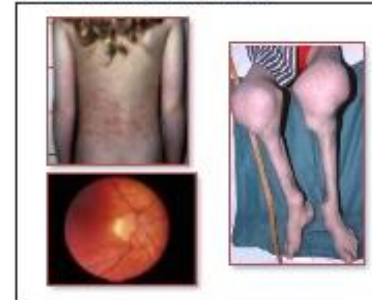
Muckle–Wells syndrome (MWS)

- Autosomal dominant
- Urticarial rash
- Sensorineural deafness
- AA amyloidosis (in 25% of patients) leading to renal failure



NOMID/CINCA

- Progressive chronic meningitis
- Urticarial rash
- Deafness
- Visual and intellectual damage
- Destructive arthritis



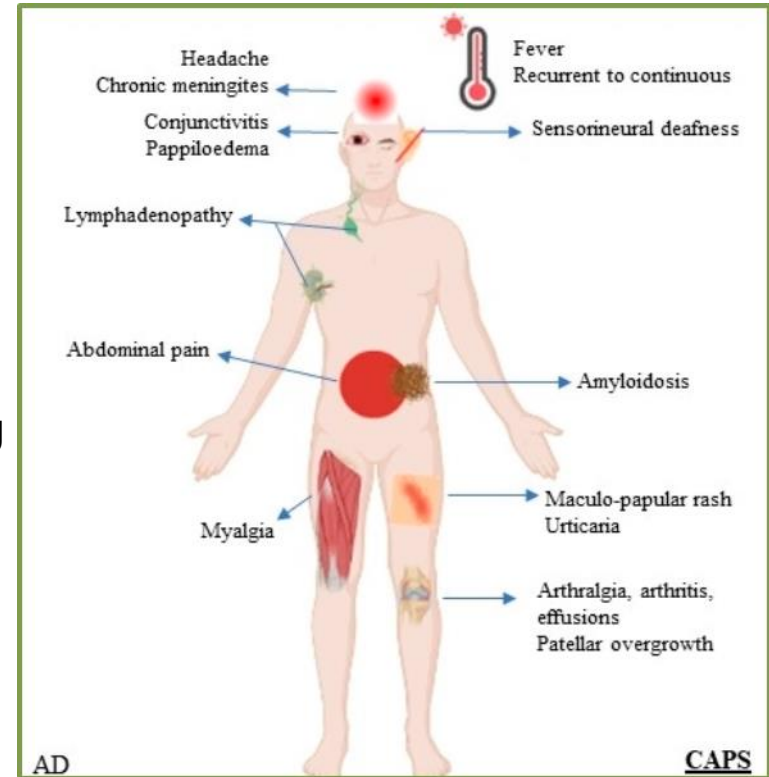
SEVERE

NOMID: Neonatal-onset multisystem inflammatory disease; CINCA: chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome
Image copyright: FCAS and MWS: HJ Lachmann; NOMID/CINCA: Club Rhumatismes et Inflammations. Available at http://www.cri-net.com/base_image/display_rub.asp?rub=periodique (Accessed 5 May 2009)

Diagnosekriterien CAPS

➤ Erhöhte Entzündungswerte (CRP/SAA) ➤ plus ≥ 2 Kriterien von 6

- urtikarieller Hautausschlag
- Kälte/Stress getriggerte Episoden
- sensorineuraler Hörverlust/Hörminderung
- Muskuloskeletale Symptome (Arthralgien/Myalgien)
- Chronisch - rezid. aseptische Meningitis
- Skelettdeformitäten



CAPS und ZNS-Beteiligung

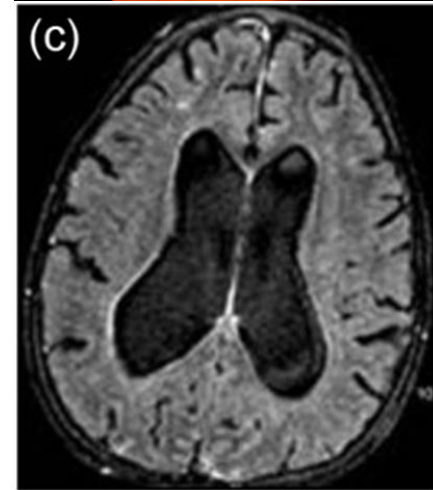
Table 1. Examples of papers describing neurological manifestations of CAPS (order of year of publication)

Citation	Study type	Key findings
[4]	Patient cohort national referral centre (UK) (<i>n</i> = 13)	<ul style="list-style-type: none"> • Headache present in 92% (77% had features of migraine) • Sensorineural deafness present in 54% • Myalgia reported in 69% • 46% had papilloedema and 15% had optic disc pallor
[8••]	Web-based Eurofever Registry (<i>n</i> = 136)	<ul style="list-style-type: none"> • 40% classified as having neurological features (morning headache, papilloedema and aseptic meningitis to seizures and hydrocephalus) • Ophthalmological involvement in 71% and sensorineural hearing loss in 42%.
[14]	Patient cohort (<i>n</i> = 17)—screening of 108 patients in neuroimmunology clinic (Germany)	<ul style="list-style-type: none"> • 65% had severe headache syndromes (55% were diagnosed with migraine) • 53% had a concomitant diagnosis of multiple sclerosis • 56% of those receiving treatment responded to anti-interleukin-1 therapy.
[15]	Single case report	<ul style="list-style-type: none"> • Chorea associated with chronic white matter lesions on FLAIR imaging with partial gadolinium enhancement • Good response to anakinra
[2••]	Patient cohort—national referral centre (UK) (<i>n</i> = 38) (expanded cohort from ref. [4])	<ul style="list-style-type: none"> • 84% had some form of headache • 66% sensorineural hearing loss • 60% myalgia • 34% papilloedema and 26% optic atrophy • 90% of patients with headache responded to IL-1 inhibition
[16]	Single case report	<ul style="list-style-type: none"> • Unilateral orbital pain and diplopia with granulomatous inflammation of both cavernous sinuses on brain MRI consistent with Tolosa-Hunt syndrome • CSF pleocytosis noted after lumbar puncture • Only partial response to prednisolone • Genetic testing revealed <i>NLRP3</i> mutation
[3]	Patient cohort—national referral centre (France) (<i>n</i> = 24)	<ul style="list-style-type: none"> • 17 patients (71%) had neurological involvement (predominantly headaches and hearing loss) • 11 adult patients (61%) and 3 children (50%) had school difficulties

ca. 40% CAPS + ZNS Affektion

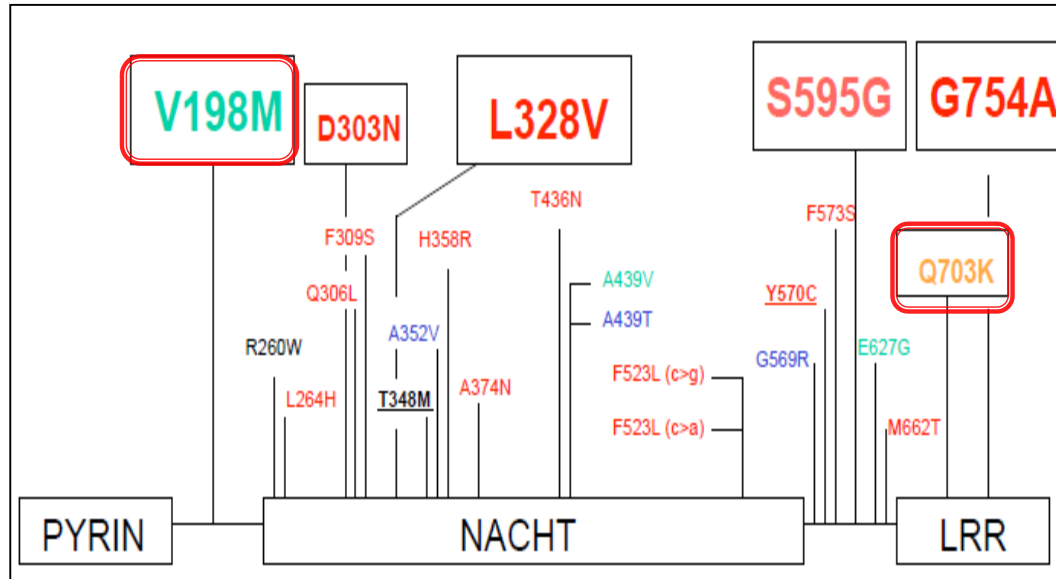
CAPS und ZNS Beteiligung

- Kopfschmerzen (70%)
- Papillenödem (52%), Atrophie des Sehnervs
- Cochlea Affektion (42%)
 - *sensorineurale Hörminderung (Hochton-Senke)*
- Leptomeningitis/rez. aseptische Meningitis (26%)
- intrakranielle Hypertension (18%)
 - *Hydrozephalus, Hirnatrophie*
- Entwicklungsverzögerung (16%)
- epileptische Anfälle (4%)
- sonstige Hirnnervenaffektionen



CAPS: Genmutationen im NLRP3 Gen

- verschiedene Mutationen im NLRP3 Gen: pathogene Mutationen vs. niedrig-Penetranz
- Rolle von niedrig-Penetranz/Polymorphismen Mutationen (**V198M**, **Q703K**) unklar



CAPS: Phänotyp mit niedrig-Penetranz Mutationen

Expanding spectrum of neurologic manifestations in patients with *NLRP3* low-penetrance mutations

OPEN

Elisabeth Schuh, MD
Peter Lohse, MD
Birgit Ertl-Wagner, MD
Matthias Witt, MD
Markus Krumbholz, MD
Marion Frankenberger,
PhD
Lisa-Ann Gerdes, MD
Reinhard Hohlfeld, MD
Tania Kümpfel, MD

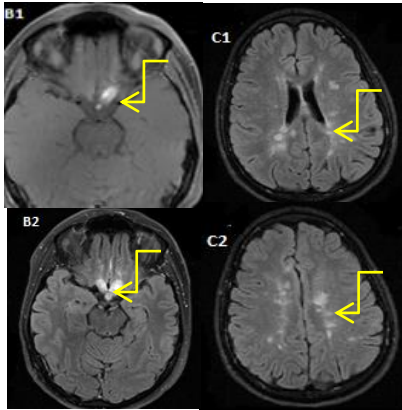
ABSTRACT

Objective: To evaluate the frequency of the cryopyrin/*NLRP3* low-penetrance mutations V198M and Q703K in patients who reported at least 2 symptoms compatible with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and to characterize the phenotype in mutation-positive patients.

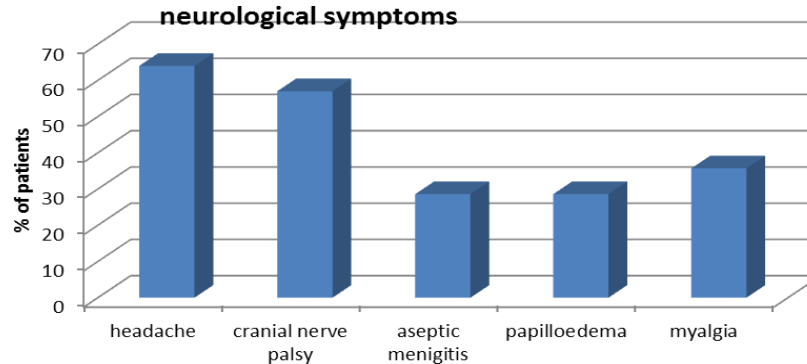
Methods: The frequency of the V198M and Q703K mutations was investigated in a selected cohort of 108 patients from our neuroimmunology department. We describe the clinical, neurologic, immunologic, and neuroradiologic features of the mutation carriers.

Results: Seventeen patients (16%) tested positive for either of the 2 mutations (V198M: n = 2; Q703K: n = 15). Eleven patients (65%) had severe headache syndromes. Six of these 11 patients were diagnosed with migraine. Nine patients (53%) had a concomitant diagnosis of multiple sclerosis (MS). In 3 patients, we identified additional family members with the respective mutation

15 Patienten mit low-penetrance Mutation im NLRP3 Gen (Q703K, V198M)

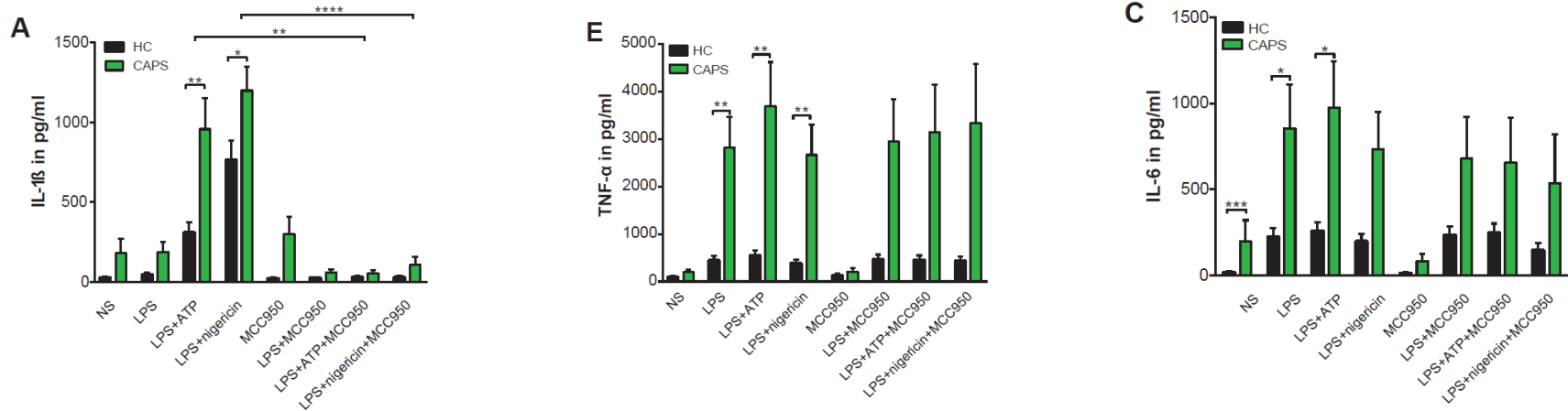


- teils schwere Meningoenzephalitis
 - häufig **Hirnnervenbeteiligung**
 - häufig Optikusneuritis, Uveitis
 - Kopfschmerzsyndrome
-
- 8 Patienten mit zusätzlicher gesicherter MS



niedrig-Penetranz Mutationen und Zytokinausschüttung

Stimulation von PBMC bei Kontrollen und Patienten mit Mutation +/-MCC950



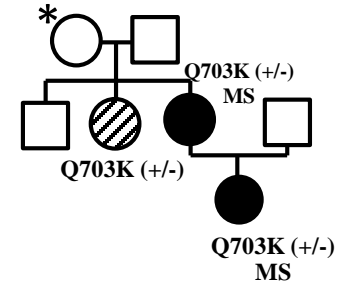
- **NLRP3 assoziierte Interleukin-1 Ausschüttung nach Stimulation**
- **MCC 950 („small molecule“) verhindert Inflammasome Aktivierung**
- **unabhängige Interleukin-6 und TNF- α Ausschüttung nach Stimulation**

CAPS und Multiple Sklerose

Varianten im NLRP3 Gen mit MS assoziiert?

Variants in NLRP3 and NLRC4 inflammasome associate with susceptibility and severity of multiple sclerosis. *Soares et al., MSRD 2019*

Multiple Sclerosis patients carry an increased burden of exceedingly rare genetic variants in the inflammasome regulatory genes. *Vidmar et al., Sci Rep 2019*



NLRP3 spielt eine Rolle in der EAE.....

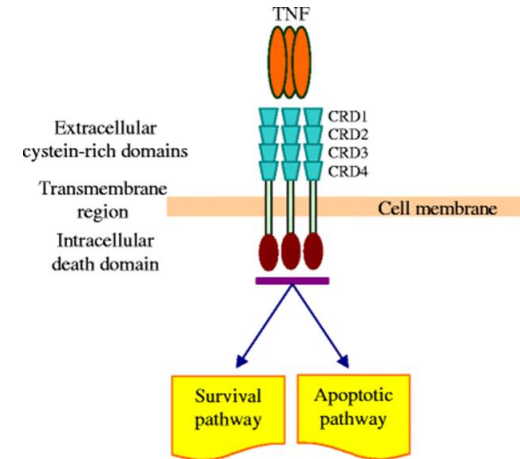
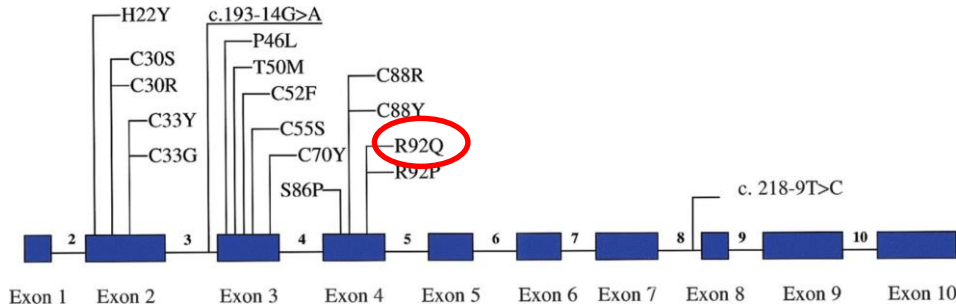
NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses. *Gris D et al., J Immunol. 2010;185:974-81*

NLRP3 inflammasome induces chemotactic immune cell migration to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Inoue M et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:10480-5*

TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziertes periodisches Syndrom

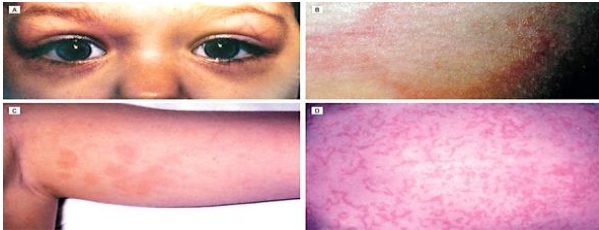
TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom

- 1998 Genlokalisierung auf Chromosom 12p13 im *TNFRSF1-A* Gen (*McDermott et al., 1999*)
- selten, autosomal dominant, über 50 Mutationen in Exon 2-4 und Exon 6 des *TNFRSF1A* Gen
- *TNFRSF1A*-Gen kodiert für p55, Tumornekrosefaktor (TNF)-Rezeptoren (TNFR1)
- Veränderte Bindung von TNF- α , IL-1 Ausschüttung



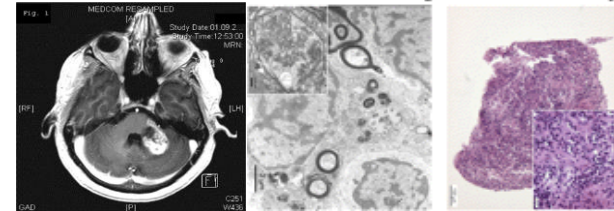
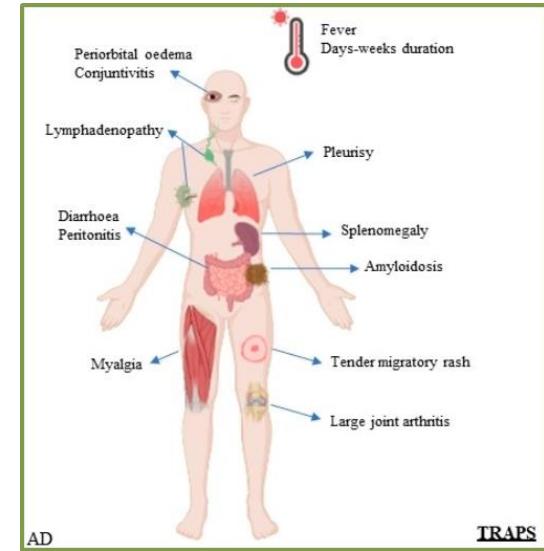
TRAPS – klinische Beschwerden

- episodenhaft Fieber, Bauchschmerzen, Konjunktivitis, periorbitale Schwellung, Arthralgien, Myalgien, Entzündungswerte (CRP, Serum Amyloid A = SAA → Nierenamyloidose)
- Hautausschläge: Pannikulitis, Fasziiitis



Toro, J. R. et al. Arch Dermatol 2000

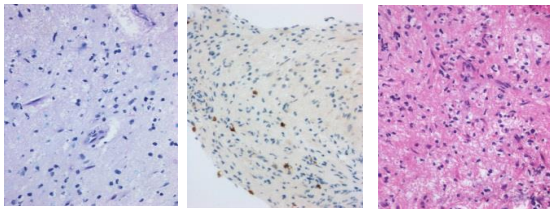
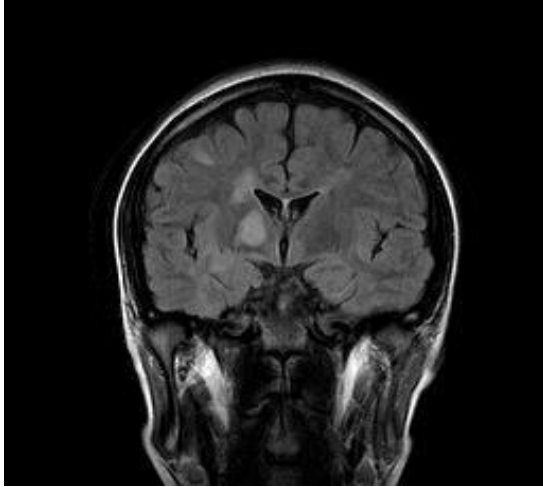
- Schübe 3-4 Tage, aber auch dauerhafte Episoden möglich
- Selten ZNS Beteiligung: Enzephalitis



ZNS-Manifestation mit singulärer cerebellärer Läsion bei Patient mit TRAPS (C55A Mutation)

Rudofsky et al., Nephrol Dial Transplant. 2006

TRAPS und Multiple Sklerose



Hoffmann et al., Neurology 2007

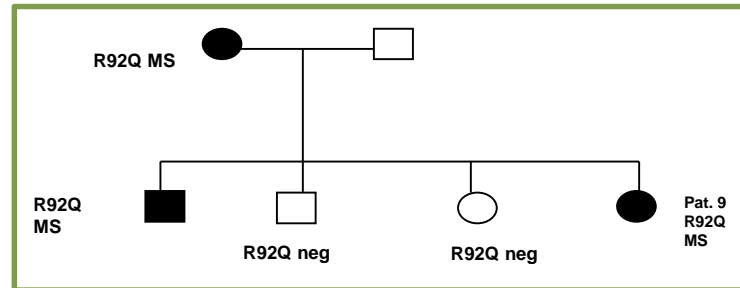
Multiple Sklerose und R92Q Mutation im *TNFRSF1A* Gen (SNP rs4149584)

Häufigkeit der R92Q-Mutation im *TNFRSF1A* Gen bei MS Patienten im Vrgl zu Kontrollen?

Untersuchung auf R92Q-Mutation bei 365 konsekutiven MS Patienten und bei 407 Kontrollen (Kaukasier)

⇒ Häufigkeit 4.66 % vs. 2.95 % ($p=0.112$, statistische Power nur 20%)

Bei 15 MS Patienten Familienuntersuchung ($n=33$), **Ko-Segregation mit MS**



R92Q "TRAPS" MUTATION IST MS RISIKO FAKTOR

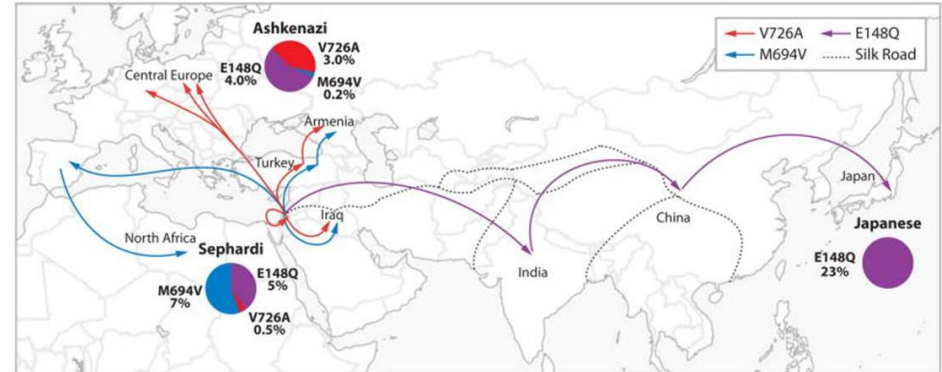
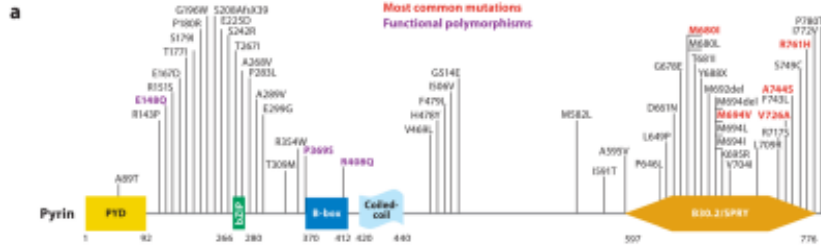
Meta-analysis of genome scans and replication identify *CD6*, *IRF8* and *TNFRSF1A* as new multiple sclerosis susceptibility loci

Philip L De Jager¹⁻³, Xiaoming Jia⁴, Joanne Wang^{5,6}, Paul I W de Bakker^{3,4}, Linda Ottoboni¹⁻³, Neelum T Aggarwal⁷, Laura Piccio⁸, Soumya Raychaudhuri^{3,9}, Dong Tran³, Cristin Aubin³, Rebecca Briskin², Susan Romano¹, International MS Genetics Consortium, Sergio E Baranzini⁵, Jacob L McCauley¹⁰, Margaret A Pericak-Vance¹⁰, Jonathan L Haines¹¹, Rachel A Gibson¹², Yvonne Naeglin¹³, Bernard Uitdehaag¹⁴, Paul M Matthews¹², Ludwig Kappos¹³, Chris Polman¹⁴, Wendy L McArdle¹⁵, David P Strachan¹⁶, Denis Evans⁷, Anne H Cross⁸, Mark J Daly^{3,17}, Alastair Compston¹⁸, Stephen J Sawcer¹⁸, Howard L Weiner¹, Stephen L Hauser^{5,6,19}, David A Hafler^{1,3,19} & Jorge R Oksenberg^{5,6,19}

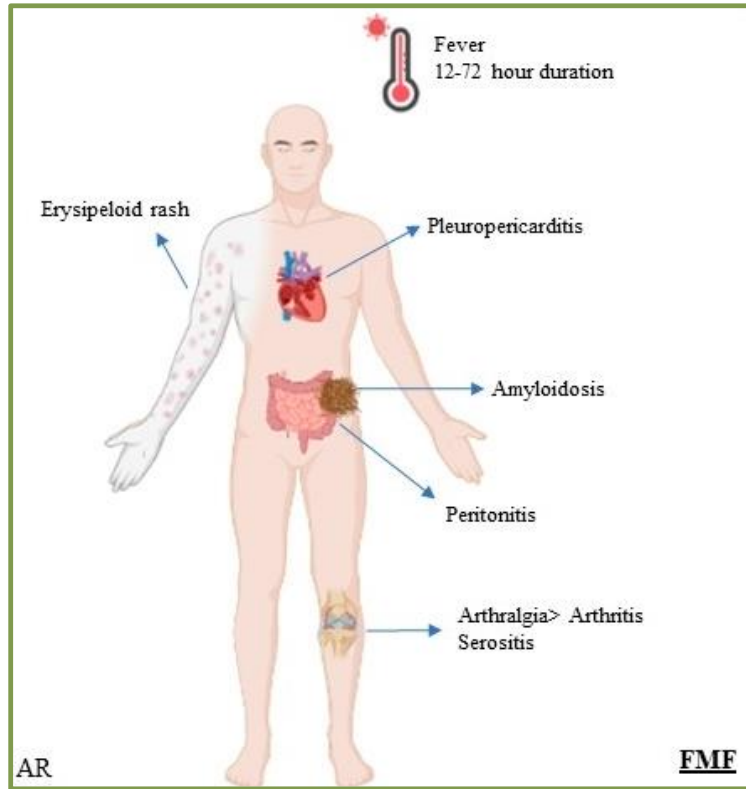
FMF: Familiäres Mittelmeerfieber

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

- Mutation im *MEFV* Gen (**M**editerranean **F**e**V**er)-Gen Chromosom 16p13.3, 1997),
- Autosomal rezessiv, über 50 Mutationen (Exon 10, Exon 2, 3)
- Proteinprodukt: **Marenostrin** (Mare nostrum) oder **Pyrin**_(781 AS)
- Expression auf Granulozyten, Monozyten, Fibroblasten, Peritoneum, Synovia
- Nicht mehr nur im Mittelmeerraum ! Prävalenz abhängig von Herkunft



FMF – klinische Beschwerden



- **Pyrin-Inflammasomaktivierung**
 - Interleukin-1 Ausschüttung
- rezurrenre Polyserositis: Bauchfell, Brustfell, Gelenke
- **Symptome:** Fieber, Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen, Hautausschläge, CRP/SSA erhöht
- Schübe 3-4 Tage, aber auch chronische Beschwerden
- MEFV Mutationen in Assoziation mit rheumatolog. Erkrankungen beobachtet

FMF – neurologische Manifestationen

- rezid. aseptische Meningitis (DD Mollaret Meningitis!)
- ZNS-Vaskulitis
- Kopfschmerzsyndrome
- Myalgien (teils schwer, bei bis zu 25%)



PAN and FMF, Aksu and Keser, 2011 Rheumatol Int

➤ protrahiertes fiebriges Myalgie-Syndrom mit massiven Muskelschmerzen und dadurch bedingte Gehunfähigkeit

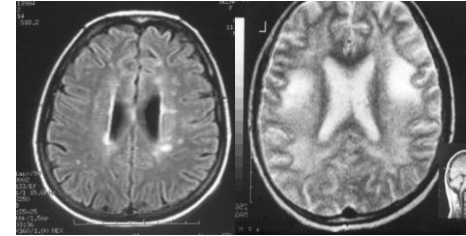
Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. Soylyu et al., J Clin Rheumatol 2006

- Fieber, "paralyzing myalgia",
- CK-Erhöhung, Muskelödeme
- Neutrophile Granulozyten in den Arteriolen

FMF und Multiple Sklerose

Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association?

Akman-Demir G et al., *J Neurol.* 2006,

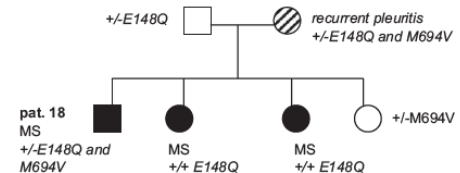


Familial Mediterranean fever (FMF) and multiple sclerosis: an association study in one of the world's largest FMF cohorts. Yahalom G et al., *Eur J Neurol.* 2011

- Frequency of MS 2 x higher than in the normal population

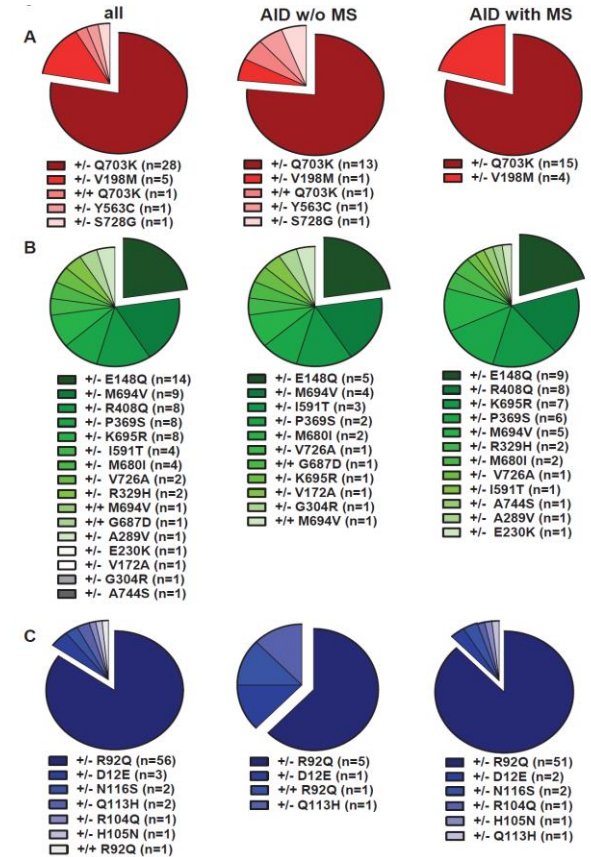
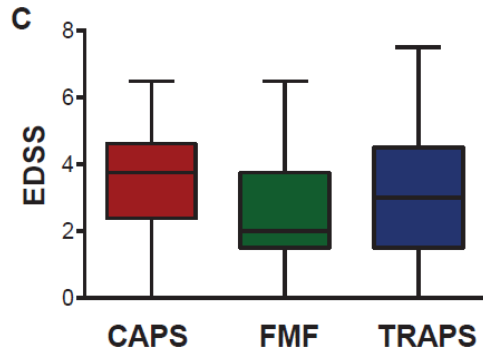
Familial Mediterranean fever-associated mutation pyrin E148Q as a potential risk factor for multiple sclerosis Kümpfel et al., *Mult Scler.* 2012

- Co-Segregation MS und FMF in Multiplex Familien



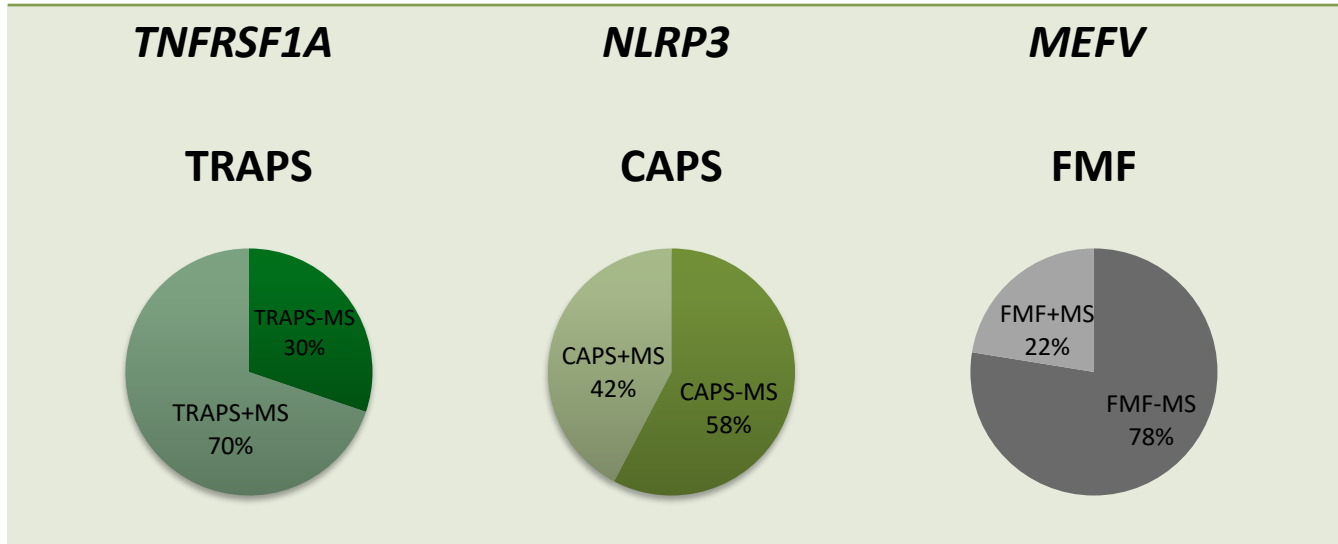
Autoinflammatorische Syndrome + MS

- **eigene Kohorte: 151 AUIS Patienten +/- MS**
- zahlreiche genetische Varianten (NLRP3-, MEFV- und TNFRSF1A Gen)
- MS Verlauf gleich zwischen Kohorten



Autoinflammatorische Syndrome und MS

AUIS Frequenz bei MSTNFRSF1A > NLRP3 > MEFV



Zusammenfassung – „take home“

an Autoinflammatorische Syndrome denken!

- unklare entzündliche ZNS-Erkrankungen
- plus Hinweise für multisystemische Entzündungszeichen
 - rez. aseptische Meningitis, Hirnnervenausfälle,
 - KS, (intracranielle Hypertension)
 - Fieberepisoden, rez. erhöhten Entzündungswerten (**SAA**)
- pos. Familienanamnese hinweisend auf autoinflamm. Syndrom
- bei MS Patienten mit unklaren „rheumatologischen“ Beschwerden

Zusammenfassung – „take home“

Interdisziplinäre Zusammenarbeit!

molekulargenetische Testung: Paneluntersuchung auf AUIS

<https://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>

Institute für klinische Neuroimmunologie

Prof. M. Kerschensteiner

Klinische Gruppe – Autoinflammation und ZNS

Tania Kümpfel
Lisa Ann Gerdes
Miriam Schlüter

Joachim Havla
Ingrid Meinel
Elisabeth Mulazzani (Alumni)