

Autoinflammation – genetische Erkrankungen des Immunsystems

Prof. Dr. Gerd Horneff
Kinderrheumazentrum Sankt Augustin
Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Asklepios Klinik Sankt Augustin



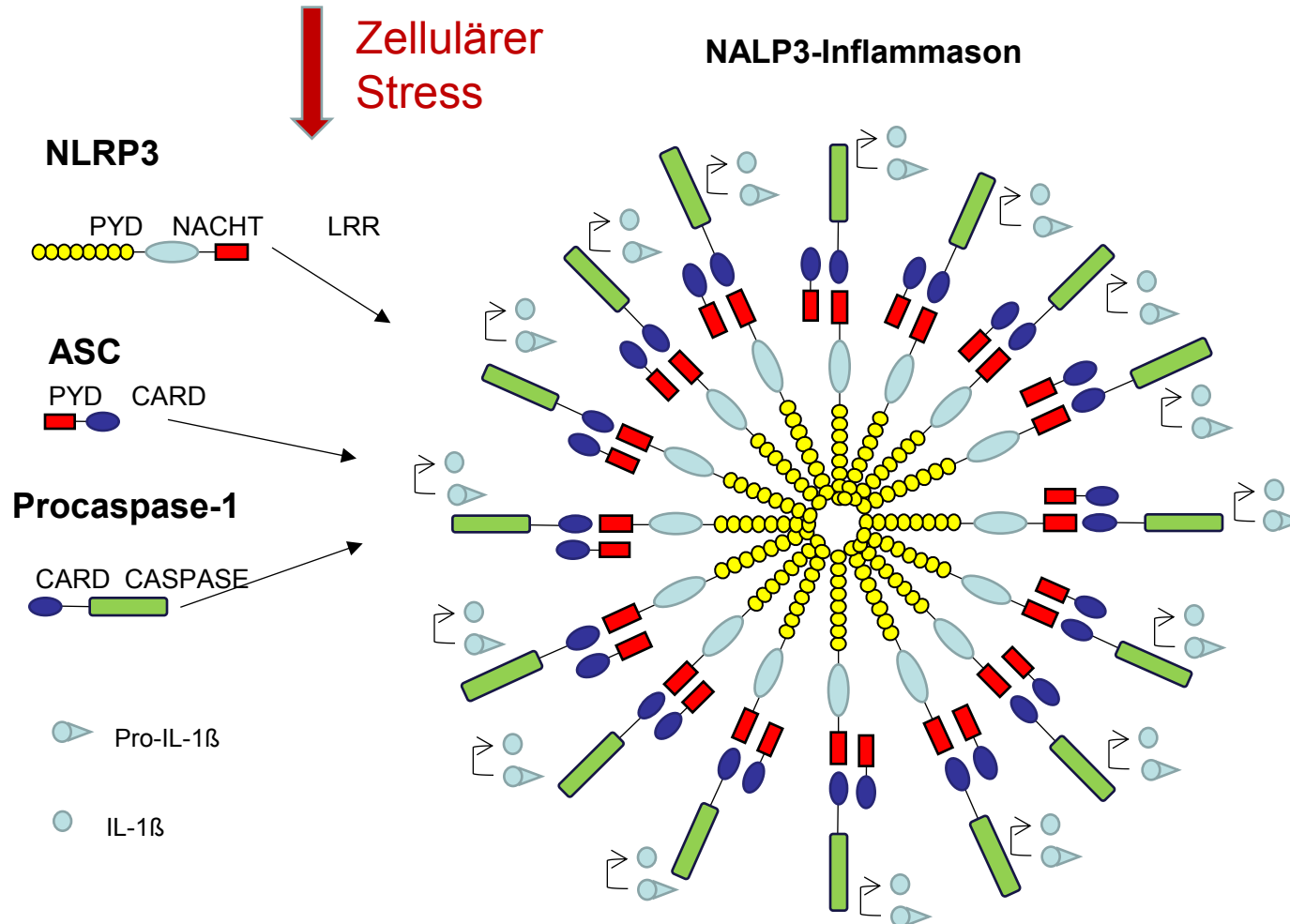
Autoinflammatorische Erkrankungen: Pathogenetische Konzepte

- Monogene autoinflammatorische Erkrankungen können als eine Gruppe von Immundefekten definiert werden.
- Kennzeichen ist eine übermäßige Entzündung.
- Gesteigerte Reaktivität gegenüber bekannten und unbekanntem Auslösern durch Zellen und Moleküle des **angeborenen Immunsystems**.
- Auftreten typischerweise in der Kindheit.
- Kein Keimnachweis, keine maligne Entartung.
- **Keine Autoantikörper, keine autoreaktiven T-Zellen.**

Erste Erfolge – „alte“ Krankheiten

- Die Entdeckung von Einzel-Gen-Defekten im IL-1-Signalweg:
 - 1997 Familiäres Mittelmeerfieber
 - 1998 TNF-receptor associated periodic syndrome (TRAPS)
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)
 - 2001/ 2002 Cryopyrinopathien oder Cryopyrinassoziierte periodische Syndrome (CAPS)
 - 2009 Mangel des IL-1-Rezeptor-Antagonisten (DIRA)
- **zentrale Rolle von IL-1 => Therapieansätze**

Inflammasom - Inflammasomopathien



Fieber als Leitsymptom

Erkrankung	Protein/Gen	Erbgang	Dauer	Klinik (Auswahl)
Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	Pyrin/MEFV	AR	1-3 Tage	Fieber , (Mon)Arthritis, Pleuritis, Peritonitis, erysipelartige Erytheme
Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)	Mevalonatkinase/MVK	AR	3-7 Tage	Fieber , Polyarthritis, Lymphadenopathie, makulopapulöses Exanthem
TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)	TNFR1/TNFRSF1A	AD	Tage/Wochen	Fieber , Arthritis, Pleuritis, Konjunktivitis, schmerzhafte Erytheme, Myalgien
Neonatal-onset-multisystemic-inflammatory disease (NOMID/CINCA)	Cryopyrin (NLRP-3)/CIAS-1	AD	Kontinuierlich	Fieber , Exanthem, chronische Meningitis, Osteo- und Arthropathie, z.T. mit chronischer Uveitis und Innenohrschwerhörigkeit.
Muckle-Well-Syndrom (MWS)	Cryopyrin (NLRP-3)/CIAS-1	AD	Tage/Wochen	Fieber , Urtikaria, Arthritis, Innenohrschwerhörigkeit, Niereninsuffizienz, Bauchschmerz
Familiäre Kälteurtikaria (FCAS-1)	Cryopyrin (NLRP-3)/CIAS-1	AD	Stunden/Tage	Fieber , kälteinduzierte, Urtikaria, Konjunktivitis

AR= autosomal rezessiv, AD= autosomal dominant

Familiäres Mittelmeerfieber

- **Klinik**
- Akute selbst-limitierende Fieberepisoden
Fieberdauer 1-3 Tage
- Bauchschmerzen (Peritonitis), Pleuritis
- Arthritis
- Erysipel-artige Hauterscheinungen
- Amyloidose: Hauptkomplikation in 30-60 %
- **Labor**
- Akute Phase Reaktanten (CRP,SAA)
- **Genetik**
- Autosomal rezessive Erkrankung => positive Familienanamnese/Konsanguinität
- Mutation im MEFV-Gen auf Chromosom 16 (Genlocus 16p13.3) Proteinprodukt: Pyrin

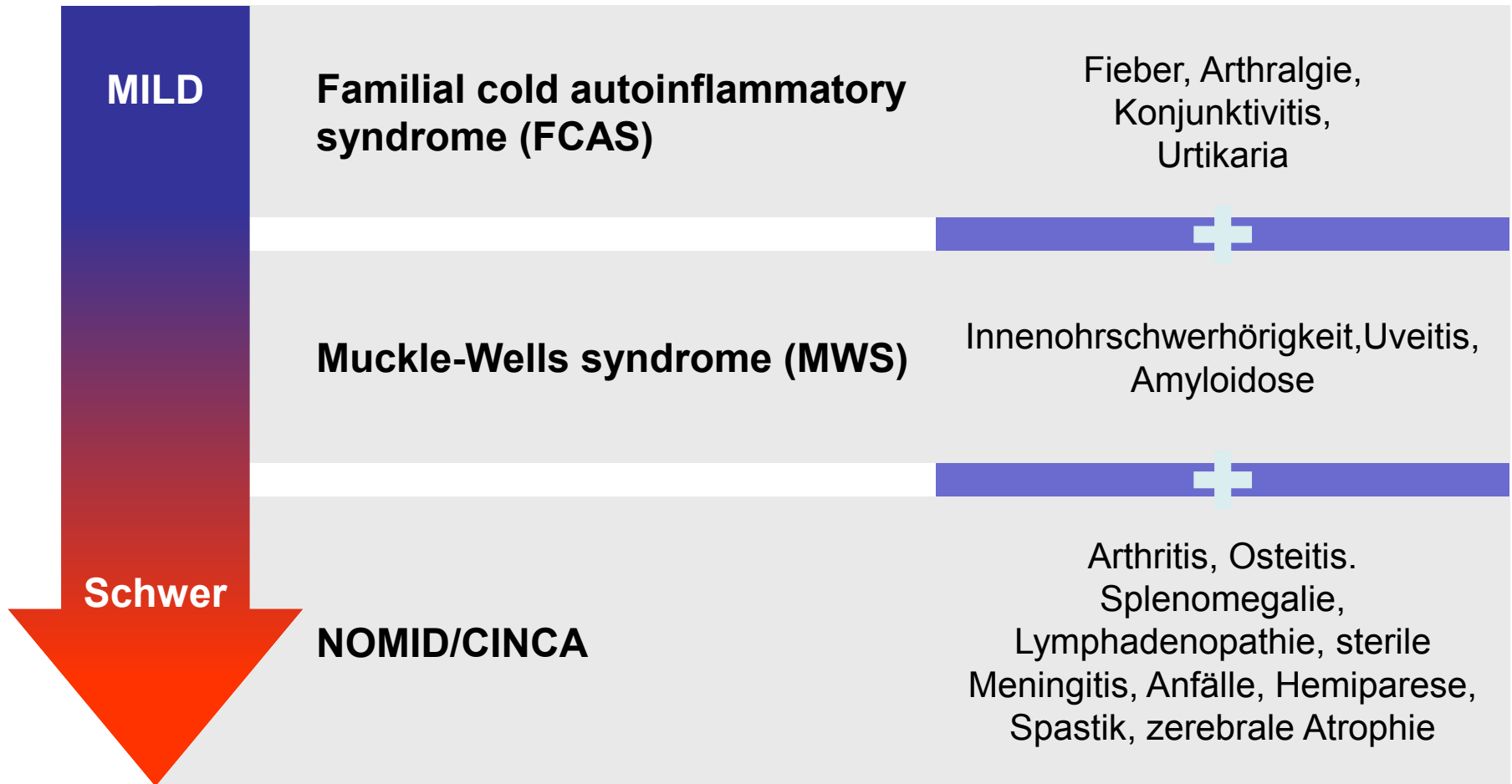
Urtikaria + Fieber + muskuloskeletale Entzündung



- **6 Monate:** Uni-Hautklinik-Allergologie: V.a. Urtikaria (CRP 38 mg/l)
 - Empfehlung: Cetirizin
 - **4 Jahre:** Z.n. Coxitis, jetzt Schmerzen im Kniegelenk, Fieber 38,5°, BSG↑, Leukozytose, CRP ↑, immer wieder Urtikaria
 - **6 Jahre:** Osteomyelitis rechter Calcaneus (Leukozyten 17.000, CRP 46,8 mg/l, BSG 40 mm/h) Fieber 38,5°C, Skelettszintigrafie positiv
 - Vorstellung mit Fieber und Urtikaria in der Kinderrheumaambulanz
- Fieber + Urtikaria + Osteitis + Fam. Anamnese Hörstörungen: V.a. Muckle-Wells-Syndrom => Heterozygote Mutation im Exon 3 des NALP3-Gens



Cryopyrin-associated-periodic Syndrome (CAPS)



NOMID, neonatal-onset multisystem inflammatory disease; CINCA, chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome.

Charakteristika bei Cryopyrin-assoziiertes periodischem Syndroms

Alter bei Beginn <1 Jahr

Schubartiges Fieber

Urtikarieller Hautausschlag

Durch Kälteeinwirkung ausgelöste Episoden

Augenbeteiligung/Konjunktivitis/Uveitis

Progrediente Schwerhörigkeit

Chronische Meningitis / Neurologische Beteiligung

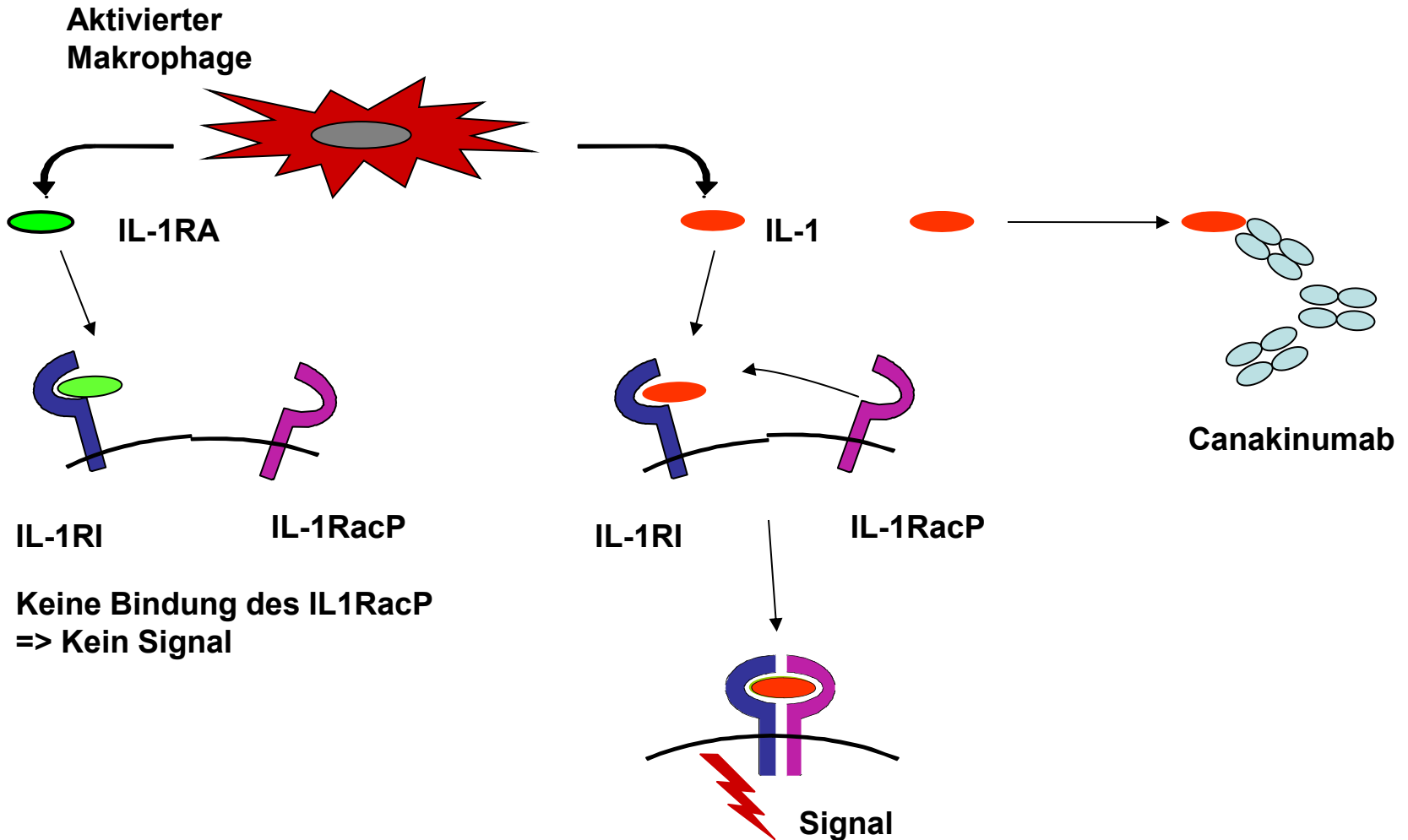
Arthralgie/Arthritis/Osteitis

Anstieg von CRP und Serum Amyloid A während des Fiebers

Positive Familiengeschichte (autosomal dominanter Erbgang)

Positive genetische Analyse für NLRP3-Gen

Intervention auf der IL-1/IL-1R



Anakinra bei CINCA/NOMID

Goldbach-Mansky et al., N Engl J Med. 2006

- Offene Studie 18 Patienten mit CINCA/NOMID
- unmittelbares klinisches Ansprechen bei allen Patienten
- Stopp => Hautauschläge, Konjunktivitis, Kopfschmerzen, Malaise
- Normalisierung von BSG, CRP- und SAA-Spiegel
- Protokollgemäße Therapiepause bei 11 Patienten von bis zu 7 Tagen => Krankheitsschub bei 10
- Lokalreaktionen bei 44% der Patienten

Patient 4: Janina

- Hörtest: beidseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit
- Augenarzt: Beidseitige Uveitis anterior
- => Therapie mit Anakinra, dann mit Canakinumab

Datum	Hb	BSG	CRP	SAA
28.11.06	10,5	75	37,2	446
13.1.07	11,5	16	0,6	13
25.1.07	11,4	20	0,09	7,7
9.3.07	11,6	10	0,56	3,2
24.4.07	11,5		0,13	6,5
21.6.07	12,7	10	14,4	116
13.11.07	13,4	8	0,08	4,7
21.2.08	12,9	8	0,05	2,8
27.5.08	12,5	11	1,21	9,2
19.8.08	11,7	15	1,43	13
18.12.08	12,7	7	1,64	7,0
16.6.09	12,4		0,13	3,3
22.9.09	11,9		0,23	8,7

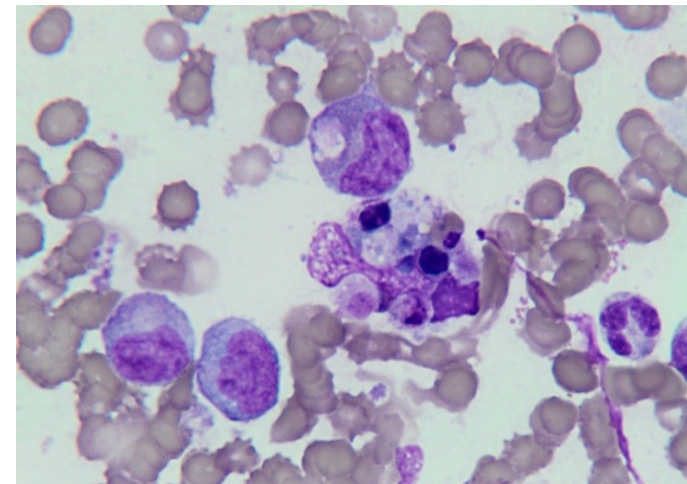
Fieberfrei, kein Exanthem,
Uveitis inaktiv

Tonaudiometrie
normalisiert

Patient: türkisches Mädchen, 12 Jahre

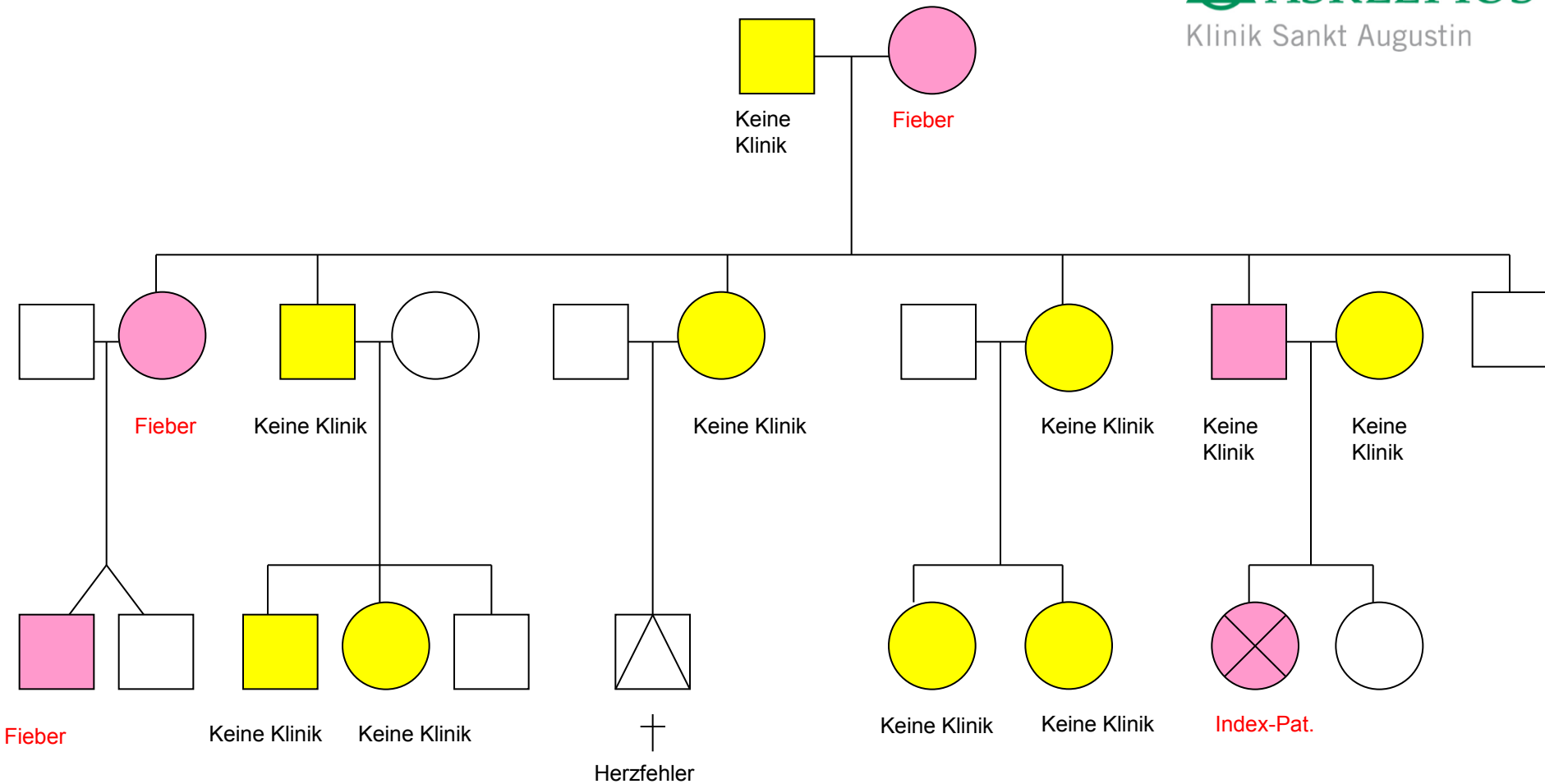


- Beginn mit Beinschmerzen, anhaltendes Fieber, Exanthem, CRP ↑ (193 mg/l), Ferritin ↑ (8030 ng/ml)
- V.a. Kawasaki: ASS und ivIG (2x)
- Hepatosplenomegalie, respiratorische Insuffizienz => Intensivmedizin
- Thrombozytopenie & IL2R↑
- => Knochenmark: Hämophagozytose
- => Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom





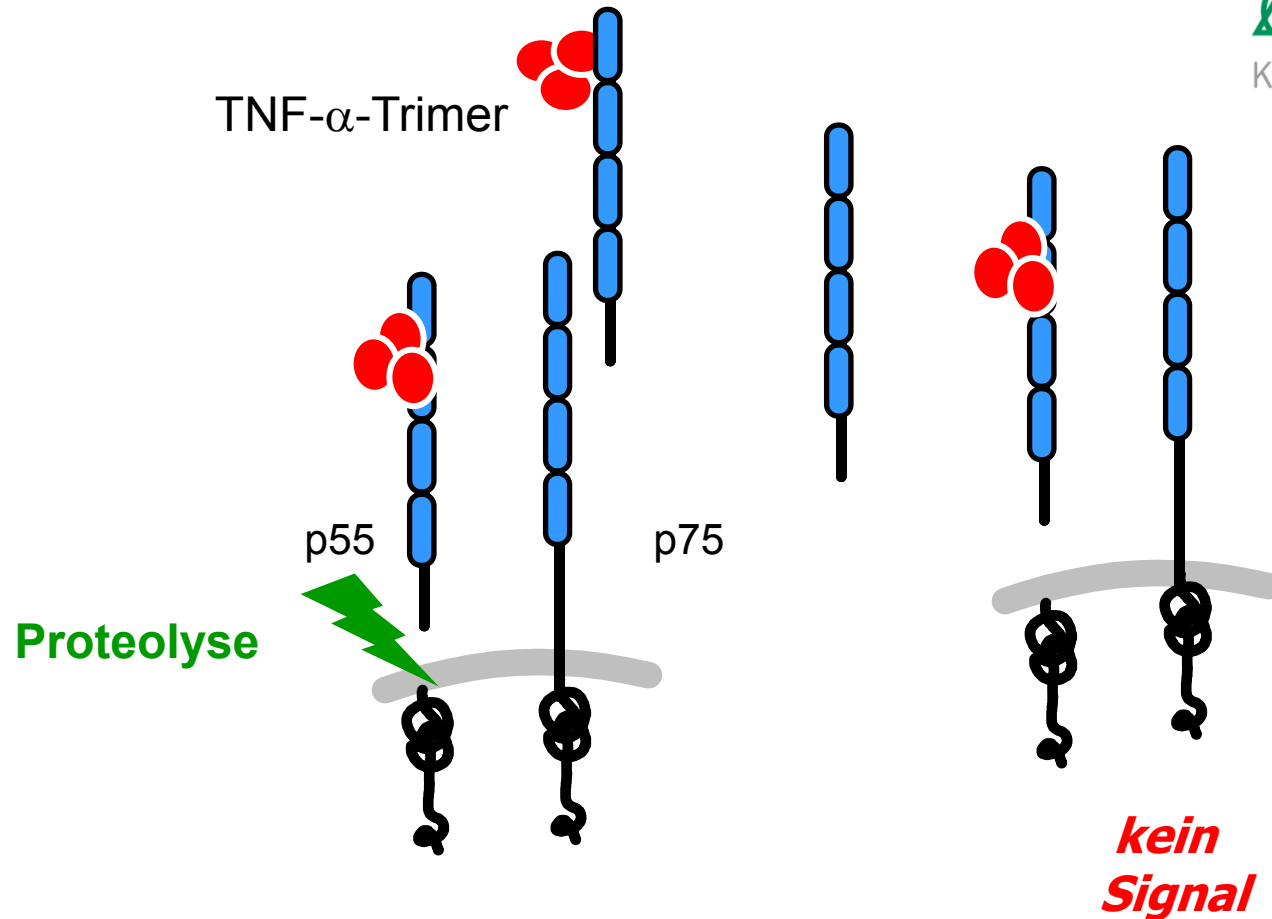
Patient: Zeynep 13 Jahre wbl.

- 1. Diagnose: MAS bei systemischer JIA (Still-Syndrom)
- Dexamethason, VP16 und CSA => Remission
- 1 Jahr später V.a. Rezidiv der „sJIA“, Steroidgabe und Vorstellung in Kinderrheumatologie (rasche Entfieberung, kein MAS-Rezidiv, normale NK-Zellfunktion und Perforinexpression)
- Verlauf mit rez. Fieberschüben (Dauer 5-7 Tage-gutes Ansprechen auf intermittierende Steroide) und polytope Schmerzen
- Familienanamnese positiv!
- => Molekulardiagnostik (FMF?, HyperIgD?, TRAPS?)



Nachweis einer E56D (Glutamin [GAG]-Asparaginsäure[GAC]) Substitution im Exon 3 des TRAPS-Gens

Mutation 
 Keine Mutation 



Die TNFRI Signaltransduktion wird beendet durch proteolytische Spaltung der extrazellulären Domäne und Freisetzung eines löslichen Fragments (sTNFRI), die TNF neutralisiert

Charakteristika bei TNF-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndrom

Rezidivierende, länger anhaltende Fieberschübe, unregelmäßige Intervalle

Fieber von mehr als 7 Tagen

Periorbitales Ödem

Ausschlag, migrierend

Bauchschmerzen

Myalgien

Anstieg von CRP und Serum Amyloid A während des Fiebers

Positive Familiengeschichte (autosomal dominanter Erbgang)

Positive genetische Analyse für TNFRSF1A-Gen

Erkrankungen mit psoriatiformen Hauterscheinungen

Erkrankung	Protein/Gen	Vererbung	Klinik (Auswahl)
Defizienz des IL-1 Rezeptor-antagonisten (DIRA)	IL-1 RA/ IL1RN	AR	Beginn im Neugeborenenalter, generalisierte Pustulose, Osteitis, Periostitis, kein Fieber
Defizienz des IL-36 Rezeptorantagonisten (DITRA)	IL36 Rezeptor Antagonist	AR	Fieber, palmoplantare Pustulose, Arthritis
Keratinozyten-spezifische CARD14-Hyperaktivität (CAMPS)	CARD14	AD	Familiäre schwere pustulöse oder Plaque-Psoriasis, Nagelbefall, Fieberschübe.
Majeed-Syndrom (Sonderform der CRMO)	Lipin2/LPIN2 Komplex	AR	Sterile Osteitis, congenitale Dyserythropoese, palmoplantare Pustulose

AR= autosomal rezessiv, AD= autosomal dominant

CARD14-mediated psoriasis (CAMPS)

gain-of-function Mutation in *CARD14*



NF-κB Signale in Keratinozyten ↑



Freisetzung von IL-8, CCL20, IL-36



Einstrom von Neutrophilen und IL-17 und
23-sezern. Lymphozyten



Psoriasiformer Ausschlag, generalisierte
Pustulose, Plaquesoriasis,
Nagelbeteiligung



Ansprechen auf IL-17/23 - Inhibitoren

**Signaling molecule dysfunction triggers
autoinflammation and causes
immunodeficiency**

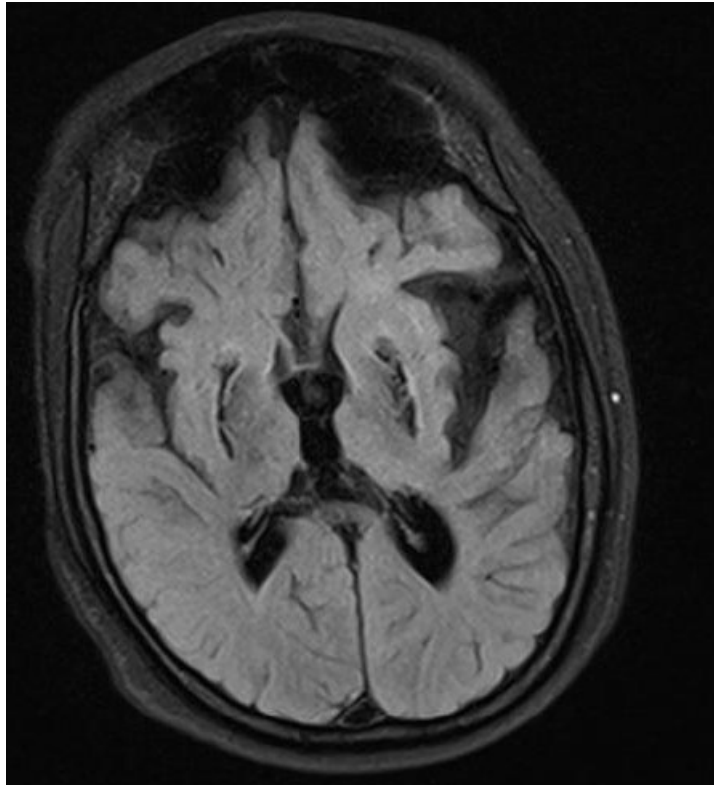
Canna SW, Goldbach-Mansky R,
Semin Immunopathol. 2015;37:387-94.

Interferon-Typ-1 Autoinflammation

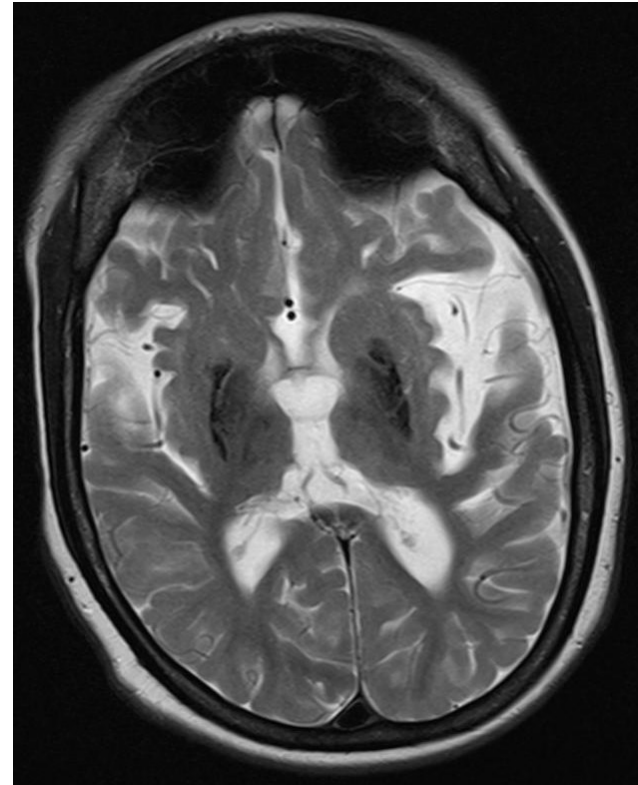
Erkrankung	Protein/Gen	Erb-gang	Klinik (Auswahl)
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)	STING/ TMEM173	AD	akrale Nekrosen, interstitielle Lungenerkrankung, Autoantikörper (ANA)
Chronische atypische neutrophile Dermatose mit Lipodystrophie und erhöhter Temperatur (CANDLE)	PSMB8	AR	Fieber, Pannikulitis, aseptische Meningitis, Basalganglienverkalkung
Spondyloenchondro-dysplasia with immune dysregulation (SPENCDI)	Tartrat-resistente saure Phosphatase / ACP5	AR	Immundefekt, Thrombozytopenie, Kleinwuchs, Kontrakturen, Platyspondylie, metaphysäre Dysplasie mit typischen Röntgenbefunden, geistige Behinderung, Basalganglienverkalkung
Aicardi-Gutière-Syndrome (AGS) 1-9	Desoxy-/Ribonuclease, RNS-Sensor/ TREX1, RNASEH2A,-2B, 2C, ADAR1, IF1H1	AD	Enzephalomeningitis, Basalganglienverkalkungen, Spastik, Chillblain-Lupus-ähnlich, Zytopenien
COPA-Syndrom	Cotamer-Protein Complex A Subunit	AD	Polyarthritits, interstitielle Lungenerkrankung, Autoantikörper (ANA, ANCA, CCP-Antikörper, Rheumafaktoren)

Aicardi-Goutières-Syndrom

- Basalganglienverkalkung



T1 Flair



T2

Patient, ml.

- 2. Kind nicht konsanguiner italienisch/sizilianischer Familie
- Fieberschübe und Hauterscheinungen durch Kälteexposition verschlimmert
- Alle Therapieversuche (inkl. Steroide, Immunsuppressiva, TNF-Hemmer, IL-1 Hemmer, Tocilizumab) erfolglos

STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)

Fieberschübe

Hauterscheinungen

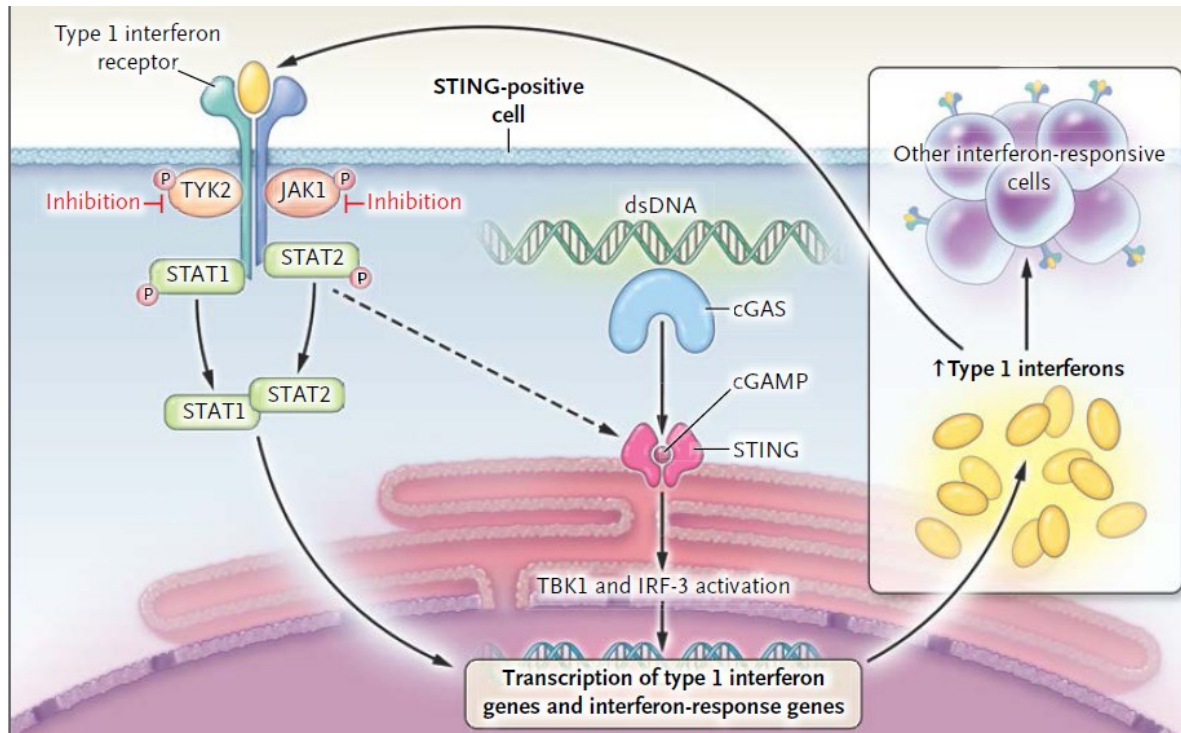
Vaskulitis (akral)

Gangrän

Lungenbeteiligung

Akute Phase Reaktion (CRP)

Kein (minimales) Ansprechen auf
Steroide, Immunsuppressiva
multiple Biologika



Gain-of-function-
 Mutationen in
TMEM173 führen
 zur konstitutiven
 Aktivierung von
 STING

JAK inhibition blocks the loop, resulting in a decrease in STAT1 phosphorylation and transcription of its target genes in vitro

N Engl J Med 371;6 nejm.org august 7, 2014

Patient ml



- Lippenkieferspalte
- Fieberschübe seit den ersten Lebensmonaten
- schubförmiges Auftreten von flächigen und knotigen, z.T. dolenten Hauterscheinungen,
- Gelenkschwellungen (Arthritis?), Myositis
- Besserung mit Kortikosteroiden
- => Kleinwuchs, Dystrophie
- Histologie: Pannikulitis
- => deskriptive Diagnose: febrile noduläre Pannikulitis Pfeiffer-Weber-Christian
- Therapieversuche über 17 Jahre:
- Kortikosteroide
- Dapson (Hautarzt)
- Cyclosporin A
- Anakinra
- Etanercept
- Tocilizumab
- **Thalidomid**
- Wachstumshormontherapie

Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE)

Liu et al.: Arthritis Rheum. 2012;64:895-907

Disease entities

- Early onset
- Fever
- Panniculitis
- Lipodystrophy
- Hepatomegaly/Splenomegaly
- Cardiac disease
/Hypertension
- Swelling of finger and toes
- Myositis/muscle atrophy
- Elevated acute phase reactants
- Elevated LFTs
- Basal ganglia calcification

Baricitinib bei CANDLE-Syndrom

Diagnose:

- CANDLE – genetisch gesicherte Mutation in beiden Allelen
- Diagnose angeborener autoinflammatorischer Erkrankung im Alter von 17 Jahren!

Therapiestudie mit Baricitinib (JAK-Kinase 1/2 Hemmer) am NIH
Gute Wirkung mit Erscheinungsfreiheit

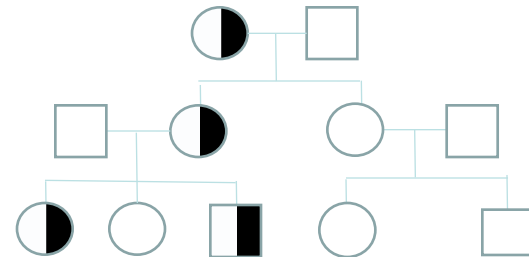


Fall: 7-jähriger Junge

- Histamin-Intoleranz und nicht-IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien
- Alter 4 Jahre: Schmerzen in den unteren Gliedmaßen => Kinderrheumatologe
- häufige Konjunktivitis, orale Aphthen und wiederkehrenden Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen, Durchfall, genitale Aphthen, Fieberepisoden, Asthenie, Arthralgie und Reizbarkeit
- Familiengeschichte: ähnliche Symptome bei einer Schwester, seiner Mutter und Großmutter
- V.a. M Behcet, Autoinflammation?
 - Behandlung mit Colchizin zeigte eine deutliche Besserung
 - Dosierung wurde erhöht und MTX wurde hinzugefügt.

Fall: 7-jähriger Junge

- Labor:
 - Immunglobuline und Komplemente normal
 - Negative ANA, Anti-Cardiolipin, HLA-B51
 - Keine Mutation im FMF-Gen
- TNFAIP3-Gen: Heterozygote Mutation p.W365R in Exon 7
- Diagnose: Haploinsuffizienz von A20
- Mutation bei allen betroffenen Verwandten



Pediatric Rheumatology 2018, 16(Suppl 2):P324

Erstbeschreibung 2016, Zhou et al

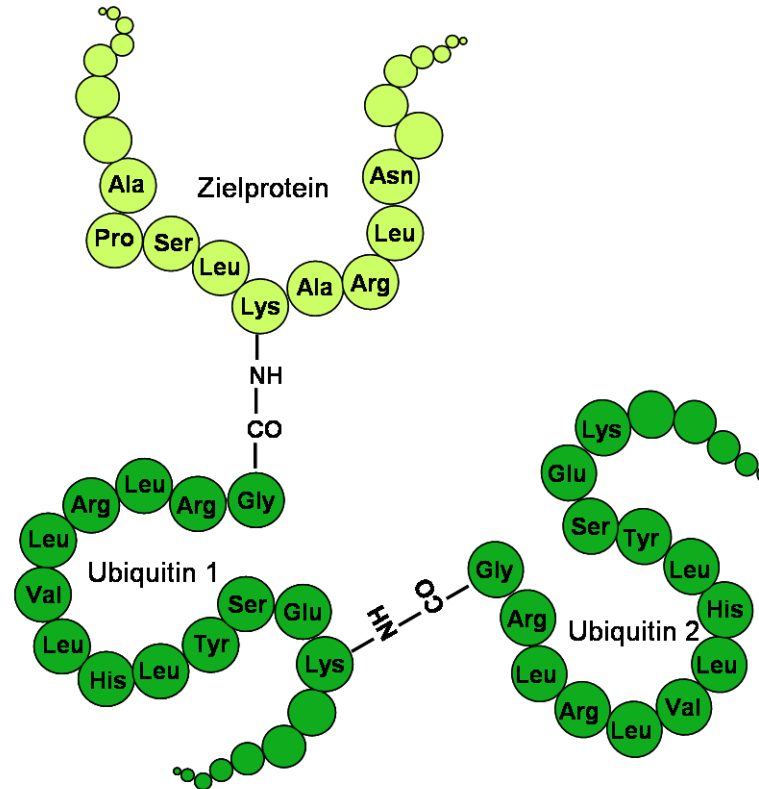
- 16 Patienten aus 7 nicht verwandten Familien
- Klinik heterogen, Erkrankungsalter und Schwere variabel innerhalb der Familien
- 56% rezidivierende Schleimhautulzera erstes Symptom (1. Diagnose Behçet)
- Weitere Diagnosen: JIA, RA bei Patienten mit Polyarthritits (25% der Patienten), SLE, früher Morbus Crohn und periodischem Fieber, aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis-Syndrom (PFAPA)
- Wiederkehrende schmerzhaft Ulzera an mindestens zwei Stellen: oral (100%), genital (94%) und / oder intestinal (66%).
- Muskuloskeletale Symptome, Arthritis
- Darmbeteiligung, blutiger Durchfall (56%)
- Kutane Manifestationen (50%): Pusteln, Follikulitis, Akne, Hautabszesse
- Therapierefraktäre Uveitis anterior (19%) oder retinale Vaskulitis, chorioretinaler Vernarbung und Makulafibrose.

Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. Nat Genet 2016; 48:67–73.

A20-Haploinsuffizienz

autosomal dominante Mutation TNFAIP3

Aktivierung des nukleären Faktor (NF)- κ B-Signalweges



A20-Haploinsuffizienz

autosomal dominante Mutation TNFAIP3

Aktivierung des nukleären Faktor (NF)- κ B-Signalweges

Ubiquitinierung

= posttranslationale Proteinmodifikation

- dynamisch und reversibel
- Regulation von Proteinabbau
- Deubiquitinasen (DUBs) entfernen Ubiquitin

TNFAIP3 kodiert A20 = DUB

A20 = negativer Regulator des NF- κ B-Wegs

- spaltet K63 und UB-Ketten von RIPK1 und IKK

- verminderte Expression von A20 führt zu einer beeinträchtigten Deubiquitinierung
- Phosphorylierung \uparrow des IKK-Komplexes und Abbau \uparrow des Inhibitors von κ B (I κ B).

=> Aktivierung des NF- κ B-Signalweges

=> erhöhte Expression proinflammatorischer Zytokine und systemische Entzündung

Variable Erkrankungen mit variablen Hauterscheinungen

Erkrankung	Protein/Genen	Haut- und Schleimhaut-symptome	Weiteres (Auswahl)
Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne (PAPA-Syndrom)	PSTPIP1	Akne, Pyoderma gangraenosum, Hautabszesse oder -ulzerationen	Pyogene (sterile) Arthritis
Haploinsuffizienz A20 (HA20), Behcet-like-Autoinflammatorisches Syndrom (AISBL)	TNF- α induced Protein 3	schmerzhafte Ulzera an >2 Stellen: oral (100%), genital (94%), intestinal (66%), Pusteln, Follikulitis, Akne, Hautabszesse	Muskuloskelettale Symptome, Arthritis Darmbeteiligung, blutiger Durchfall (56%) Uveitis anterior (19%), retinale Vaskulitis, chorioretinale Narben
Autoinflammation panniculitis dermatosis syndrome (AIPDS)-Otulinopathie	Otulin	Panniculitis, Lipodystrophie, neutrophile Dermatose	Arthritis
Early-Onset Immune-Dysregulatory Syndrome of Neutrophilic Panniculitis, Interstitial Lung Disease and Cytopenias (SHAMD9L)	SAMD9L	Neutrophile Pannikulitis, kutane Knoten	Interstitielle Lungenerkrankung, (Pan)-Zytopenien, Ataxie, Immundefekt mit T-Lymphozytopenie und Hypogammaglobulinämie

Panarteriitis nodosa und ADA2-Defizienz

Navon Elkan et al., New Engl J Med 2014; 370; 921-31

Hereditäre Form von klassischer PAN bei
12 Kindern georgisch-jüdischer, türkischer
u. deutscher Herkunft

Vaskulopathien auch bei weiteren Familienmitgliedern

Mutationen im CECR1 Gen → Adenosin-Deaminase 2-Defizienz

(Cat-Eye syndrome chromosome regions 1- Chr. 22q11)

Early-Onset Stroke and Vasculopathy Associated with Mutations in ADA2

Zhou et al, N Engl J Med. 2014; 370: 911–920 (9)

	Frequenz (n/total n)
Fieber	9/9
Livedo racemosa	8/9
Ischämischer Schlaganfall	8/9
Hämorrhagischer Schlaganfall	3/9
Augenbeteiligung	5/9
Hepatosplenomegalie	6/9
Dokumentierte Vaskulitis†	4/9
Polyarteriitis nodosa	2/9
ANA positiv	3/9
IgM im Serum vermindert	5/5

* ophthalmologisch: zentraler Netzhautarterienverschluss, Optikusatrophie, muskuläre Doppelbilder, Oculomotoriusparese, Strabismus
† enthält Polyarteriitis nodosa

DADA2 – CECR-1 Mutation

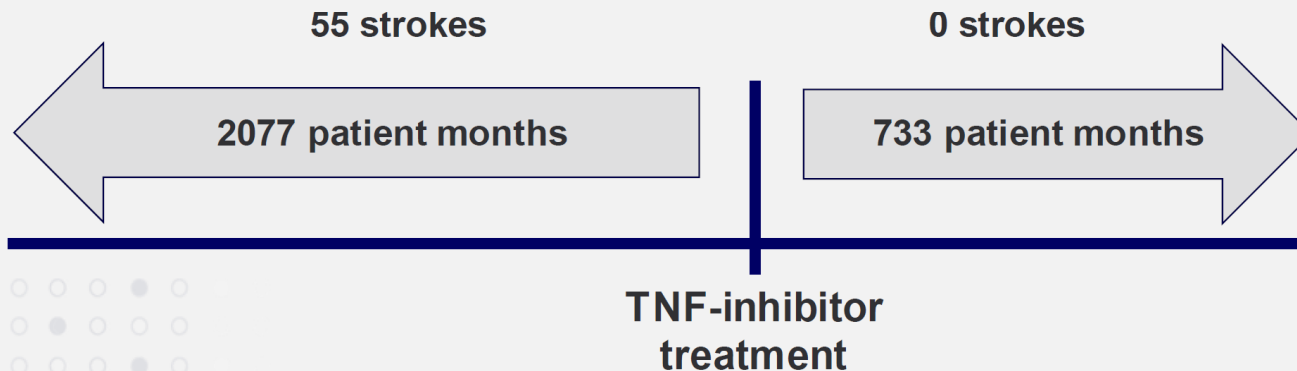
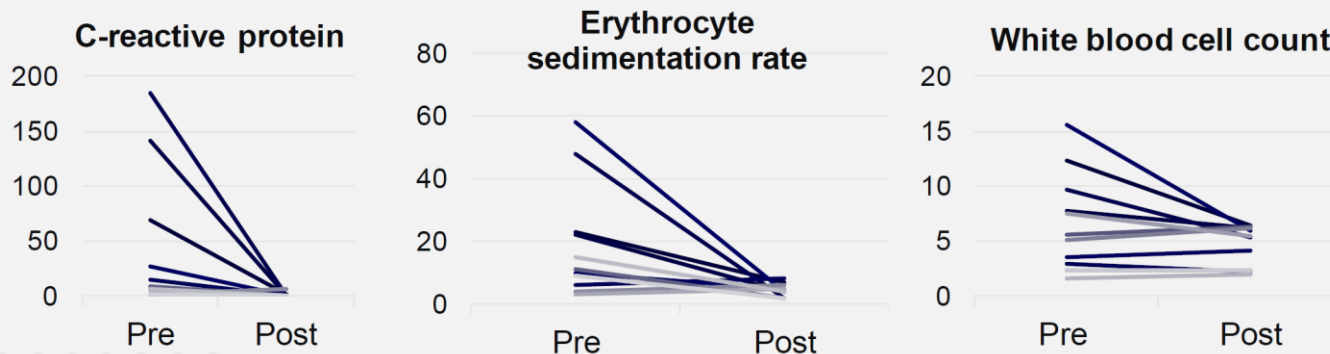
- Chronisch oder rezidivierende systemische Entzündung
- Fieber, Erhöhung der Akutphase
- Hautmanifestationen (hauptsächlich Livedo reticularis)
- ZNS-Beteiligung ist häufig mit ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen.
- Transiente periphere Mononeuritis / Opticusneuritis
- Glomerulonephritis, nekrotisierende Pneumonie
- klinisches Bild und histopathologische Merkmale der systemischen Polyarteriitis nodosa (PAN)
 - teilweise ist die Krankheit mild/auf Haut beschränkt
 - teilweise schwer, sogar tödlich mit Multiorganbeteiligung

Mögliche Therapieansätze:

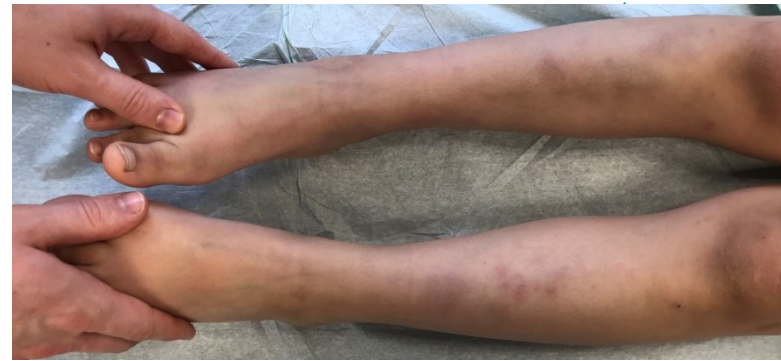
rekombinant ADA2, Fresh Frozen Plasma, Stammzelltransplantation, TNF-Hemmer empirisch hilfreich

Anti-TNF therapy in DADA2

- Significant reduction in inflammatory markers

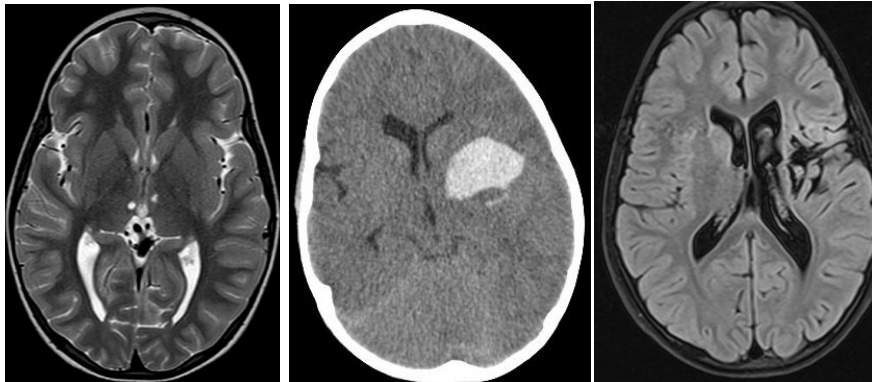


ACR2018_2790: Screening of Patients with Adult-Onset Idiopathic Polyarteritis Nodosa for Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (Oskar Schnappauf, NIH)



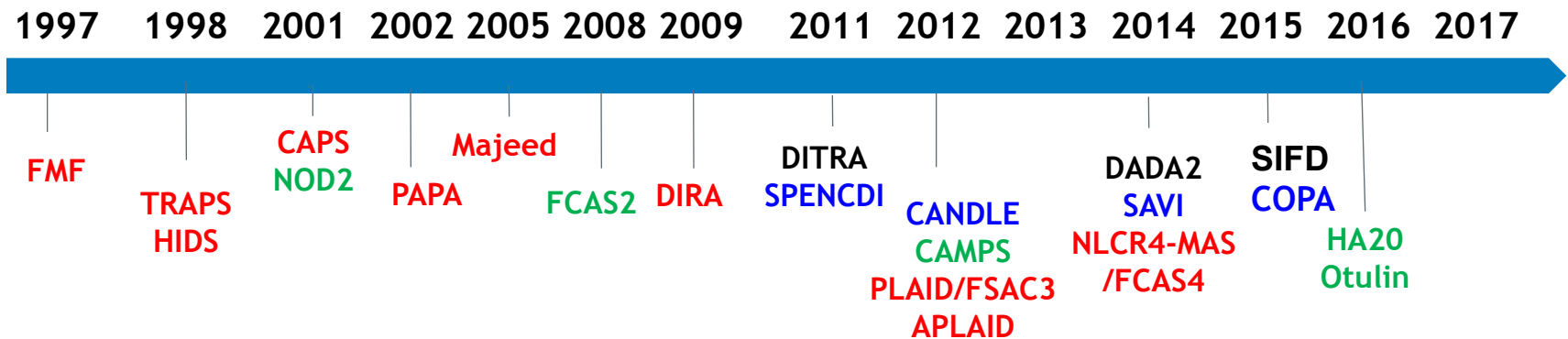
- 7 jähriger Junge (ausw. Still Syndrom)
- Homozygot Tyr453Cys in Exon 9 des CECR1
- => Entfieberung unter Steroiden
- Polyarthritits
- S100 A8/9 ↑ ↑ CRP ↑ ↑, BSG ↑ ↑
- Passagere Fazialisparese
- Hirnstamminfarkt
- Hirnblutung => Hemiparese

- 8 jähriger Junge
- Homozygot Gly47Arg; Exon 2
- Fieber
- Knotige Hauterscheinungen (PE=Vaskulitis)
- Abducensparese
- CRP ↑ ↑, BSG ↑ ↑
- Hirnstamminfarkt in MRT



> 20 Monate stabil mit Etanercept

Unmittelbar CRP ↓ (norm) mit Etanercept



Interleukin-1-getriebene Erkrankungen

Interferon-Typ-1 getriebene Erkrankungen

NF-kB- getriebene Erkrankungen

anderer oder unklarer Mechanismus

Autoinflammatorische Erkrankungen

Wann daran denken?

- Wiederholte Phasen unklaren Fieber
- Gleichförmige Krankheitsverläufe
- Anhaltende Entzündung (CRP, SAA)
- Familienanamnese (Autoimmunität, Herkunft)
- Gelenk- und Hautentzündungen
- Hauterscheinungen (insbesondere
Mucocutane Manifestationen, Aphthen)

Immer



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Prof. Dr. G. Horneff
Asklepios Klinik Sankt Augustin
g.horneff@asklepios.com

