

Z Rheumatol 2021 · 80:953–965
<https://doi.org/10.1007/s00393-021-01076-2>
Angenommen: 16. August 2021
Online publiziert: 12. Oktober 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Wissenschaftliche Leitung
J. Wollenhaupt, Hamburg (Leitung)
P. M. Aries, Hamburg
J. Leipe, Mannheim
O. Distler, Zürich
M. Fleck, Bad Abbach
J. Grifka, Bad Abbach



CME

Zertifizierte Fortbildung

Autoinflammation – Eine klinische und genetische Herausforderung

Gerd Horneff^{1,2} · Catharina Schütz³ · Angela Rösen-Wolff³

¹ Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin, Sankt Augustin, Deutschland

² Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Köln, Köln, Deutschland

³ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Deutschland

Zusammenfassung

Die klinisch-rheumatologische Praxis ist in den letzten 2 Jahrzehnten mit einer stets steigenden Anzahl autoinflammatorischer Erkrankungen konfrontiert, deren immunologische Pathomechanismen aufgeklärt wurden und die sich teilweise klinisch gut einordnen lassen. Diente die gezielte genetische Diagnostik bislang der Bestätigung der klinischen Diagnose, so hat sich heute die genetische Sequenzierungstechnik verbessert. Die Hochdurchsatzsequenzierung z. B. durch Panelsequenzierung, Whole-Exom- und Whole-Genom-Sequenzierung ermöglicht einen völlig neuen diagnostischen Ansatz. Die Entscheidung zur klinischen und/oder genetischen Diagnosestellung ist damit zur täglichen Herausforderung geworden. In dieser Arbeit werden die klinischen, immunologischen und genetischen Aspekte der autoinflammatorischen Erkrankungen gegenübergestellt.

Schlüsselwörter

Next-Generation-Sequenzierung · Panel-Sequenzierung · Whole-Exom-Sequenzierung · Whole-Genom-Sequenzierung · Hochdurchsatzsequenzierung

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- können Sie die autoinflammatorischen Erkrankungen nach ihren klinischen Leitsymptomen einteilen,
- haben Sie die bekannten treibenden immunologischen Mechanismen der autoinflammatorischen Erkrankungen kennengelernt,
- erfassen Sie die Bedeutung der genetischen Diagnostik und ihre Limitationen,
- kennen Sie die Unterschiede und den Nutzen der Sanger-Sequenzierung und der Next-Generation-Sequenzierung.

Einleitung

In den letzten 2 Jahrzehnten haben die Erkenntnisse zur Autoinflammation erheblich zugenommen. Erfolge wurden bei der Aufdeckung immunologischer Mechanismen und auf dem Gebiet der genetischen Diagnostik und nicht zuletzt bei den therapeutischen Optionen zu einem gezielten Eingriff in den Pathomechanismus erzielt, dies zum Nutzen der Patienten. Anamnese, Symptomatik und klinische Diagnostik können für die Diagnose ausreichend sein. **Genetische Analysen** können jedoch unterstützend für eine definitive Diagnose und Behandlung beitragen.

Seit der genetischen und pathophysiologischen Charakterisierung der ersten autoinflammatorischen Erkrankungen 1997 – familiäres Mittelmeerfieber (FMF) und TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS) – sind weitere genetische und klinische Erkenntnisse Hand in Hand mit grundlegenden Entdeckungen von angeborenen Immunsensoren und Entzündungswegen vorangeschritten, die die Signalerkennung mit der Produktion und Freisetzung von wichtigen proinflammatorischen Zytokinen verbinden ([1]; **Abb. 1**). So wurden zunächst Mutationen in 4 Inflammasom-assemblierenden Proteinen mit autoinflammatorischen Phänotypen in Verbindung gebracht:

- dem NOD-like-Rezeptor(NLR)-Gen *NLRP3*, das bei einer Gain-of-Function-Mutation zum Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrom (CAPS) führt,
- im *MEFV*-Gen, das für Pyrin kodiert und zum FMF führt,
- Gain-of-Function-Mutationen des NLRP1-Inflammasoms und
- des NLRC4-Inflammasoms und dem angeborenen Immunsensor NOD2.

Diese betreffen jeweils ein IL(Interleukin)-1-aktivierendes Inflammasom und lassen die Bedeutung der **IL-1-Aktivierung** erkennen [2].

Zeitlich nachfolgend, wurden intrazelluläre Wege, die zur vermehrten Produktion von **Typ-I-Interferonen** (IFN) (z. B. IFN- α)

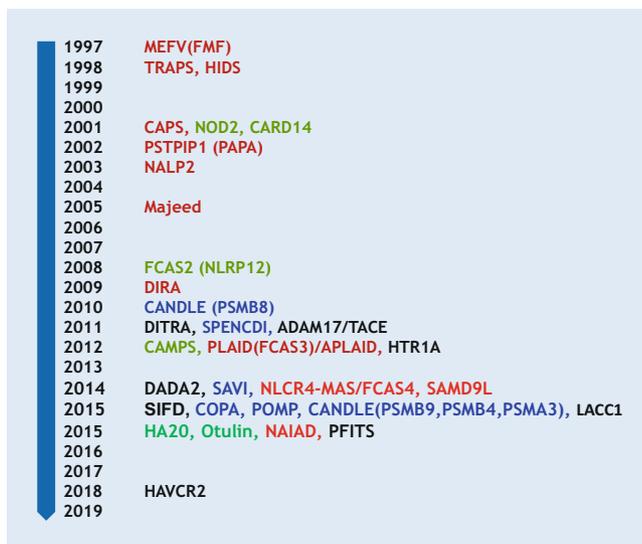


Abb. 1 ▲ Zeitstrahl der genetischen Aufklärung. Rot: Interleukin-1-getriebene Erkrankungen, blau: Interferon-Typ-1-getriebene Erkrankungen, grün: NF-kB-getriebene Erkrankungen, schwarz: anderer oder unklarer Mechanismus

Autoinflammation—A clinical and genetic challenge

In the last two decades clinical rheumatological practice has been confronted with a steadily increasing number of autoinflammatory diseases, the immunological pathomechanisms of which have been elucidated and in part can be clinically well classified. Whereas targeted genetic diagnostics previously served to confirm a clinically suspected diagnosis, genetic sequencing technology has much improved and enables a new diagnostic approach via high-throughput sequencing, e.g., panel sequencing, whole exome and whole genome sequencing. Thus, the decision to make a diagnosis clinically and/or genetically, has become a daily challenge. This article contrasts the clinical, immunological and genetic aspects of autoinflammatory diseases.

Keywords

Next-generation sequencing · Panel sequencing · Whole exome sequencing · Whole genome sequencing · High-throughput sequencing

führen, als Ursache für weitere autoinflammatorische Phänotypen identifiziert [3, 4, 5, 6, 7]. Diese Erkrankungen sind eine Untergruppe einer größeren Gruppe von Erkrankungen mit angeborener und adaptiver Dysregulation des Immunsystems, die als **Interferonopathien** bezeichnet werden [8].

Gemeinsamkeit dieser Erkrankungen ist die Störung wichtiger angeborener Immunmechanismen, die z. B. die Produktion der Zytokine IL-1 β und der Typ-I-Interferone regulieren. Die damit verbundene Pathogenese dieser „autoinflammatorischen Erkrankungen“ legte nahe, diese Zytokine als Targets für wirksame Behandlungsstrategien anzugreifen und eine Kategorisierung der zunehmenden Anzahl genetisch definierter autoinflammatorischer Erkrankungen vorzunehmen [9, 10].

Autoinflammation klinisch

Klinische Leitsymptome autoinflammatorischer Erkrankungen können diagnostisch wegweisend sein: Hierzu gehören wiederholte Fieberschübe ohne zugrunde liegende Infektion, anhaltend erhöhte Entzündungszeichen, das Vorliegen einer oder mehrerer Symptome wie Exantheme, Urtikaria, Aphthen, Pustulose, Osteitis/Arthritis, Schwerhörigkeit und/oder Uveitis. Ein **genetischer Hintergrund** wird vermutet, wenn mehrere Mitglieder einer Familie betroffen sind, bei Konsanguinität oder bei bestimmter geografischer Herkunft der Familie. Der klassische Weg der Diagnosefindung beruht somit auf der klinischen Präsentation nach Leitsymptomen.

Leitsymptom Fieberschübe

Erkrankungen mit wiederkehrenden Fieberschüben waren die ersten klinisch und genetisch charakterisierten Entitäten. Die erkennbare familiäre Häufung und die auffällige regionale Herkunft der Patienten war namengebend z. B. für das FMF oder auch das Hyper-Ig(Immunglobulin)D-Syndrom, das als Dutch-Fever, und das „TNF-receptor-associated periodic syndrome“ (TRAPS), das zunächst als Hibernian-Fever bekannt wurde [11]. Sie zeigen regelhaft ein signifikantes klinisches Ansprechen auf eine Interleukin-1(IL-1)-inhibierende Therapie.

Tab. 1 Autoinflammatorische Erkrankungen mit dem Leitsymptom Fieberschübe			
Erkrankung	Protein/Gen/Vererbungsmodus	Fieberdauer	Begleitsymptome
Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	Pyrin/ <i>MEFV</i> /AR	1 bis 3 Tage	Pleuritis, Peritonitis, erysipelartige Erytheme, (Mon-)Arthritis
PFAPA	Nicht bekannt	3 bis 5 Tage, periodisch	Aphthen, zervikale Lymphknotenschwellung, Pharyngitis, Tonsillitis
„Neonatal-onset multisystemic inflammatory disease“ (NOMID/CINCA)	Cryopyrin (<i>NLRP-3</i>)/ <i>CIAS-1</i> /AD	Kontinuierlich	Exanthem, chronische Meningitis, Osteo- und Arthropathie, z. T. mit chronischer Uveitis und progredienter Innenohrschwerhörigkeit
Muckle-Wells-Syndrom (MWS)	Cryopyrin (<i>NLRP-3</i>)/ <i>CIAS-1</i> /AD	Tage/Wochen	Urtikaria, Arthritis, Innenohrschwerhörigkeit, Niereninsuffizienz, Bauchschmerz
Familiäre Kälteurtikaria (FCAS-1)	Cryopyrin (<i>NLRP-3</i>)/ <i>CIAS-1</i> /AD	Stunden/Tage	Kälteinduzierte Fieberschübe, Urtikaria, Konjunktivitis, Exanthem
Familiäre Kälteurtikaria (FCAS-2)	<i>NLRP2</i> /AR	Stunden/Tage	Kälteinduzierte Fieberschübe, Myalgien und Arthralgien
Familiäre Kälteurtikaria (FCAS-3)/„Phospholipase-Cy2-associated antibody deficiency and immune dysregulation“ (PLAID)	<i>PLCG1</i> -Gen/AD	Stunden/Tage	Kälteinduzierte Urtikaria oder Erytheme mit Pruritus, Eiswürfeltest positiv, Hypogammaglobulinämie
TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)	<i>TNFR1</i> / <i>TNFRSF1A</i> /AD	Tage/Wochen	Arthritis, Pleuritis, Konjunktivitis, schmerzhafte Erytheme, Myalgien
Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinasemangel (MKD)	Mevalonatkinase/ <i>MVK</i> /AR	3 bis 7 Tage	Makulopapulöses polymorphes Exanthem
AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, PFAPA periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis, CINCA „chronic infantile neurologic cutaneous and articular“, TNF Tumor-Nekrose-Faktor, IgD Immunglobulin D			

Tab. 2 Erkrankungen mit psoriasiformen Hauterscheinungen		
Erkrankung	Protein/Gen	Klinik (Auswahl)
Defizienz des IL-1-Rezeptorantagonisten (DIRA)	IL-1 RA/ <i>IL1RN</i>	Generalisierte Pustulose, Osteitis, Periostitis, kein Fieber
Defizienz des IL-36-Rezeptorantagonisten (DITRA)	IL-36-Rezeptorantagonist	Fieber, Gedeihstörung, Psoriasis pustulosa oder palmoplantare Pustulose, Arthritis
Keratinozytenspezifische CARD14-Hyperaktivität (CAMPS)	CARD14	Familiäre schwere pustulöse oder Plaquesoriasis, Nagelbefall, Fieberschübe
Majeed-Syndrom (Sonderform der CRMO)	Lipin2/ <i>LPIN2</i> -Komplex	Sterile Osteitis, kongenitale Dyserythropoese, palmoplantare Pustulose
AP1S3-Mutation-assoziierte pustulöse Psoriasis	<i>AP1S3</i>	Palmoplantare Pustulose
IL Interleukin, CRMO chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis		

Zusätzlich sind im Fieberschub auftretende **urtikarielle Hauterscheinungen** zu beachten, die wegen der Häufung in der kälteren Jahreszeit auch familiäre Kälteurtikaria genannt werden. Erytheme im Fieberschub finden sich beim FMF und beim TRAPS. Schon früh im Säuglingsalter auftretende exanthematöse Hauterscheinungen sind typisch für das Hyper-IgD-Syndrom und NOMID („neonatal-onset multisystemic inflammatory disease“)/CINCA („chronic infantile neurologic cutaneous and articular“). Klinische Charakteristika sind in **Tab. 1** dargestellt.

Schließlich muss auch das sehr häufige PFAPA(periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis)-Syndrom zu den autoinflammatorischen Erkrankungen mit ungeklärter Ätiologie gezählt werden. Ein hilfreicher diagnostischer Score zur Abgrenzung von PFAPA zu anderen autoinflammatorischen Erkrankungen kann unter https://www.printo.it/eurofever/periodic_fever berechnet werden.

Leitsymptom psoriasiforme Hauterscheinungen

Kardinalsymptom dieser Erkrankungsgruppe ist ein pustulöser oder psoriasisartiger Ausschlag (**Tab. 2**). Hierzu zählt die Defizienz des

Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (DIRA) durch eine autosomal-rezessiv vererbte **Loss-of-Function-Mutation** im Gen für den Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1RA). Somit fehlt dieser als Gegenspieler des proinflammatorischen IL-1 β [12]. Gleiches gilt für den autosomal-rezessiv vererbten Mangel an IL-36-Rezeptorantagonisten („deficiency of the IL-36 receptor antagonist“ [DITRA]) [13].

Auch bei der keratinozytenspezifischen CARD14-Hyperaktivität („CARD14 mediated psoriasis“ [CAMPS]) kommt es zu früh einsetzender generalisierter pustulöser und Plaquesoriasis [14]. Das **Majeed-Syndrom** beschreibt eine früh einsetzende, nichtinfektiöse Osteomyelitis mit einer dyserythropoetischen, hypochromen, mikrozytären Anämie und neutrophiler Dermatoe. Es wird durch Mutationen in *LPIN2* verursacht [15].

Leitsymptom knotige Hautveränderungen

Bei weiteren autoinflammatorischen Erkrankungen sind andersartige Hauterscheinungen prominent. Diese können knotig/nodulär sein, ulzerierend, Livedo-artig oder auch nekrotisch. Das CANDLE(chronische atypische neutrophile Dermatoe

mit Lipodystrophie und erhöhter Temperatur)-Syndrom oder PRAAS(Proteasom-assoziiertes autoinflammatorisches)-Syndrom ist eine seltene Funktionsstörung der **Proteasomen** verursacht durch Mutationen im *PSMB8*-Gen oder zusätzlichen Proteasomkomponenten (*PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *POMP*) [3]. Das **CANDLE-Syndrom** beginnt früh, im 1. Lebensjahr mit Fieberschüben und knotigen Hautveränderungen. Zusätzlich können Gelenkkontrakturen, Muskelatrophie, Lipatrophie, Schwellungen an Fingern und Zehen, generalisierte Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und Gedeihstörung bestehen.

Das „autoinflammation panniculitis dermatosis syndrome“ (AIPDS) – oder auch Otulinopathie (ORAS, „OTULIN-related autoinflammatory syndrome“) genannt – beginnt ebenso im Neugeborenenalter mit Fieberschüben, Pannikulitis und Lipodystrophie. Ursächlich ist eine gestörte Ubiquitinierung mit Veränderungen im *FAM105B*-Gen, aus der eine Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs resultiert.

Das „early-onset immune-dysregulatory syndrome of neutrophilic panniculitis, interstitial lung disease and cytopenias“ bezeichnet eine Erkrankung mit neutrophiler Pannikulitis, fazialer Lipodystrophie, Lungenbeteiligung, (Pan-)Zytopenie und variabler Veränderung der weißen Substanz in der zerebralen Magnetresonanztomographie (MRT). Das betroffene Gen, *SAMD9L*, kodiert für ein Protein mit Bedeutung bei der Endosomenfusion. Die Deletion eines Allels von *SAMD9L* (Haploinsuffizienz), auch der Verlust des Chromosoms 7, auf dem sich *SAMD9L* befindet (Monosomie 7), sind assoziiert mit **Myelodysplasie**. Missense-Mutationen sind beim Ataxie-Panzytopenie-Syndrom beschrieben.

Die **infantile Polyarteriitis nodosa**/Defizienz der Adenosin-Deaminase 2 (*DADA2*) ist eine systemische, nekrotisierende Vasculitis kleiner und mittelgroßer Arterien, die sich an der Haut als Knoten oder Livedo reticularis zeigt. Neurologische Manifestationen sind ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle sowie periphere Neuropathien. Die Erkrankung beginnt in der Regel vor dem 10. Lebensjahr (77%), 24% sind jünger als 1 Jahr. Andere Gewebe können ebenso durch eine Ischämie betroffen sein, insbesondere gastrointestinal, renal und kardial. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt; es handelt sich um Loss-of-Function-Mutationen im Gen *CECR1*, dem Gen, das für Adenosin-Deaminase 2 (*ADA2*) kodiert [16]. Das Fehlen von *ADA2* bewirkt, dass sich Makrophagen und Monozyten zu proinflammatorischen Zellen differenzieren, was zu Schäden und Entzündungen des vaskulären Endothels führt [17]. TNF-Inhibitoren scheinen protektiv gegenüber dem Auftreten von hämorrhagischen und ischämischen Insulten zu wirken [18].

Leitsymptom Autoinflammation und Autoimmunität

In frühen Abhandlungen der autoinflammatorischen Erkrankungen standen Autoimmunität und Autoinflammation in einem Gegensatz, sodass das Fehlen von Autoantikörpern als ein Charakteristikum genetisch bedingter Autoinflammation galt [19]. Dieses Paradigma wurde revidiert, da einige der Erkrankungen auch Autoantikörper aufweisen und mit klassischen Autoimmunerkrankungen wie einem systemischen Lupus erythematodes oder klassischen Vasculitiden wie der Polyarteriitis nodosa verwechselt werden kön-

nen. Dies trifft insbesondere für die **Typ-1-Interferonopathien** zu, die auch als monogenetischer Lupus bekannt sind. Hierzu zählen z. B. die STING-assoziierte Vasculopathie mit infantilem Beginn (SAVI), das Aicardi-Goutières-Syndrom (Typ 1–7), die X-chromosomale retikuläre Pigmentstörung (XLRPD), der USP 18-Mangel, die chronische atypische neutrophile Dermatitis mit Lipodystrophie (CANDLE), das Singleton-Merten-Syndrom und die Spondyloenchondrodysplasie mit Immundysregulation (SPENCDI).

Bei „STING-associated vasculopathy with onset in infancy“ (**SAVI**) besteht früh eine schwere Vasculitis/Vasculopathie, die kleine Hautgefäße betrifft, am stärksten in den distalen Extremitäten, was zu Vasookklusion und akralen Nekrosen führt. Einige Patienten entwickeln auch eine progressive, vital bedrohliche interstitielle Lungenerkrankung. Autoantikörper (ANA [antinukleäre Antikörper], ENA [extrahierbare nukleäre Antikörper], ANCA [antineutrophile zytoplasmatische Antikörper], Antiphospholipidantikörper) sind mehrheitlich nachweisbar. Immunologisch besteht eine Typ-1-Interferon-Aktivierung aufgrund einer Gain-of-Function-Mutation in *TMEM173*-Gen, das für STING („stimulator of interferon genes“) kodiert. Dessen Aktivierung führt zur Induktion Interferon-abhängiger Gene und selbst auch zur Interferoninduktion [20].

Beim **Aicardi-Goutières-Syndrom** (AGS) treten in der frühen Kindheit in der Regel neurologische Symptome auf, die in Zusammenhang mit einer subakuten Enzephalomyelitis mit Liquorpleozytose stehen. Im Verlauf zeigen sich Basalganglienverkalkung, Spastizität, Parästhesien und langfristige neurologische und kognitive Defekte mit Verlust zuvor erworbener Fähigkeiten. In der Bildgebung können Basalganglienverkalkungen detektiert werden. Neben der ZNS(Zentralnervensystem)-Manifestation werden Chilblains-ähnliche Hautveränderungen oder eine Livedo reticularis beschrieben, des Weiteren Zytopenien, insbesondere Thrombozytopenien. Autoantikörper werden ebenso beobachtet. Bei frühzeitiger Diagnose, d. h. vor irreversibler Schädigung, sollte eine Indikation zur antientzündlichen (Dauer-)Therapie zur Vermeidung der fortschreitenden neurologischen Schädigung gestellt werden.

Patienten mit **COPA-Syndrom** fallen durch eine früh auftretende Polyarthrit auf: Häufig betroffen sind die Knie- und die Interphalangealgelenke der Hände; 76% der Patienten erkranken im Alter von unter 5 Jahren. Daneben kommt es zu einer Lungenbeteiligung mit chronischer folliculärer Bronchiolitis oder auch akuten Lungenblutungen. Eine renale Beteiligung kann im späten Teenageralter hinzutreten. Neben erhöhten Entzündungsmarkern finden sich häufig eine Hypergammaglobulinämie, Rheumafaktoren und Anti-CCP(zyklische citrullinierte Peptide)-Antikörper.

Die Spondyloenchondrodysplasie mit Immundysregulation (**SPENCDI**) ist eine syndromale Erkrankung mit Kleinwuchs, Kontrakturen, Platypondylie und metaphysärer Dysplasie. Röntgenuntersuchungen zeigen einen typischen Befund mit gestörter kartilaginärer Ossifikation. Neurologische Störungen sind Spastik, Entwicklungsverzögerung, Ataxie, geistige Behinderung und in der Bildgebung eine Basalganglienverkalkung. Immunologisch zeigt sich eine Immundefizienz mit Infektionen, Thrombozytopenie, hämolytischer Anämie, Hypothyreose und SLE(systemischer Lupus erythematodes)-ähnlichen Erscheinungen, sodass die Erkrankung auch zu den monogenetisch vererbten Lupus-erythematodes-Formen zählt. Ursächlich ist eine Mutation im *ACP5*-Gen auf Chro-

Tab. 3 NF- κ B-abhängige autoinflammatorische Erkrankungen		
Erkrankung	Protein/Gen	Klinik (Auswahl)
Blau-Syndrom/frühkindliche Sarkoidose	NOD2/CARD15	Arthritis, Uveitis, granulomatöse Dermatitis, Beugekontrakturen von Finger- und Zehengelenken
Haploinsuffizienz A20 (HA20), familiäres Behçet-like autoinflammatorisches Syndrom (AISBL)	„Tumor necrosis factor α induced protein 3“	Wiederkehrende schmerzhafte Ulzera an mindestens 2 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, chorioretinale Vernarbung und Makulafibrose
Familiäre Kälteurtikaria Typ 2 (FCAS 2)	NLRP2	Urtikaria, Fieberschübe, Myalgien und Arthralgien
Keratinozytenspezifische CARD14-Hyperaktivität (CAMP5)	CARD14	Familiäre schwere pustulöse oder Plaquesoriasis, Nagelbefall, Fieberschübe
„Autoinflammation panniculitis dermatosis syndrome“ (AIPDS)-Otulinopathie	Otulin	Pannikulitis, Lipodystrophie, neutrophile Dermatose, Arthritis

mosom 19p13.2. Das kodierte Enzym ist eine Tartrat-resistente saure Phosphatase [7, 21].

Autoinflammation immunologisch

Das Verständnis der Pathophysiologie und die daraus abzuleitenden Therapieoptionen lassen auch eine immunologische Klassifikation der autoinflammatorischen Erkrankungen zu.

Inflammasomopathien – Interleukin-1 β -vermittelte Erkrankungen

Inflammasome sind Multiproteinstrukturen, die Caspase-1 enthalten, das Interleukin-1-Converting-Enzym (ICE). Wird dieses aktiviert, so erfolgt die Umwandlung von Pro-IL-1 β zu IL-1 β , das sezerniert wird und in einem autokrinen Regelkreis die eigene Produktion verstärkt. IL-1 β ist das stärkste endogene Pyrogen und ein wirksamer Aktivator von Neutrophilen und Makrophagen. Es wird aus Pro-Interleukin-1 β durch proteolytische Spaltung durch Caspase-1, dem Interleukin-1-Converting-Enzym (ICE), generiert.

Aber auch die vermehrte Sekretion anderer proinflammatorischer Zytokine, z.B. IL-18, und der inflammatorische programmierte Zelltod, die Pyroptose, werden induziert. Verschiedene Inflammasome werden namensgebend nach den Nukleotid-bindenden und Leucin-reichen Repeat(LRR)-haltigen Proteinen (NOD-like-Rezeptor[NLR]-Familie) unterschieden, so NLRP1-, NLRP3- und NLRC4-, sowie die Absent in Melanoma 2(AIM2)- und Pyrin-Inflammasome. Gain-of-Function-Mutationen in Genen, die für diese Sensoren kodieren, sind ursächlich für diese monogenetischen Autoinflammationserkrankungen mit dem Leitsymptom „Fieber“ (Tab. 1). Pyrin ist das Proteinprodukt des *MEFV*-Gens. Mutationen führen nicht nur zum FMF [22], sondern sind auch mit einer anderen entzündlichen Erkrankung, der Pyrin-assoziierten Autoinflammation mit neutrophiler Dermatose, assoziiert [23].

Das **NLRP3-Inflammasom** ist das bei Weitem am besten charakterisierte Inflammasom. Es kann durch vielfältige Gefahrensignale stimuliert werden, darunter K⁺-Ausstrom, mitochondrialen Stress, Produktion reaktiver Sauerstoffradikale und auch Harnsäurekristalle wie bei der Gicht [24]. Dabei interagieren die Pyrimindomänen des

NLRP3-Oligomers mit den Pyrimindomänen des Adapterproteins ASC. Dieser Prozess löst eine Kaskade von ASC-Polymerisation aus, die ASC zu großen Fasern zusammenfügt. Durch CARD-CARD-Wechselwirkungen rekrutieren und aktivieren ASC-Polymere mehrere Pro-Caspase-1-Moleküle. Dies führt zur Aktivierung der Caspase-1 und ermöglicht die Spaltung von inaktivem Pro-IL-1 β in seine aktive Form IL-1 β .

Auch Mutationen im **NLRC4-Inflammasom** sind mit Autoinflammation assoziiert. Klinisch bestehen wiederkehrendes Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS), familiäre Kälteurtikaria, eine neonatale Enterokolitis sowie periodische systemische Entzündungsschübe [25, 26]. Eine Mutation im Gen für das **NLRP1-Inflammasom** führt zu einem Syndrom, das als NLRP1-assoziierte Autoinflammation mit Arthritis und Dyskeratose (NAIAD) bezeichnet wurde und mit 2 Hauterkrankungen assoziiert ist: multiples selbstheilendes Palmoplantarkarzinom und familiäre Keratosis lichenoides chronica [27].

NF- κ B-vermittelte Autoinflammation

Der „nuclear factor κ B“ (NF- κ B) ist an einer Vielzahl von Entzündungs-, Stoffwechsel-, Proliferations- und Entwicklungssignalen beteiligt. Verschiedenste Reize wie Stress, Ausschüttung unterschiedlicher Zytokine, freie Radikale, UV-Bestrahlung, oxidierte Low-density-Lipoproteine sowie bakterielle und virale Antigene nutzen den aktivierenden **NF- κ B-Weg**. Die Erkrankungen sind klinisch sehr heterogen (Tab. 3).

Interferon-Typ-1-abhängige Autoinflammation

Typ-1-Interferone (**Interferon- α und - β**) haben proinflammatorische Eigenschaften und bewirken eine Aktivierung von T-Lymphozyten, verstärken die Antikörperproduktion und zeigen eine Antiviral- und Antitumorwirkung (Tab. 4). Sie binden an membranständige Interferonrezeptoren, was eine Signaltransduktion über die Kinasen JAK1 und TYK2 und wiederum STAT1 und STAT2 auslöst. Ein herausragendes Merkmal der **IFN-Antwort** ist ihre Vorwärtsverstärkung, d.h. eine autokrine Entzündungsverstärkung. Zu den Interferonopathien können verschiedene Krankheitsbil-

Tab. 4 Interferon-Typ-1-abhängige autoinflammatorische Erkrankungen		
Erkrankung	Protein/Gen	Klinik (Auswahl)
„STING-associated vasculopathy with onset in infancy“ (SAVI)	STING/ <i>TMEM173</i>	Seit dem Neugeborenen-/frühen Säuglingsalter systemische Entzündung, orale Ulzera, Teleangiectasien, Erytheme, Pusteln, Blasen, kutane Vasculopathie, akrale Nekrosen, interstitielle Lungenerkrankung, Hypergammaglobulinämie, Autoantikörper (ANA)
Chronische atypische neutrophile Dermatose mit Lipodystrophie und erhöhter Temperatur (CANDLE)	PSMB8	Fieber, Arthralgie, Pannikulitis, Lipodystrophie, Hypertrichose, Acanthosis nigricans, Alopecia areata, Episkleritis, Konjunktivitis, Chondritis der Nase und des Ohrs, aseptische Meningitis und Basalganglienverkalkung
„Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation“ (SPENCDI)	Tartrat-resistente saure Phosphatase/ <i>ACP5</i>	Immundefekt, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Hypothyreose, SLE, Kleinwuchs, Kontrakturen, Platypondylie, metaphysäre Dysplasie mit typischen Röntgenbefunden, Muskelspastizität, Ataxie, geistige Behinderung, Basalganglienverkalkung
Aicardi-Gutières-Syndrom (AGS) 1–9	Desoxyribonukleasen Ribonuclease, verschiedene RNS-Sensoren: <i>TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, ADAR1, IF1H1</i>	Neurologisch mit steriler Enzephalomeningitis, Basalganglienverkalkung, Spastik, Anfällen, an der Haut Chilblain-Lupus-ähnlich, Zytopenien
COPA-Syndrom	Cotamer-Protein Complex α Subunit	Polyarthritis, destruierend, interstitielle Lungenerkrankung, renale Beteiligung. Labormedizinisch chronische Inflammation, Hypergammaglobulinämie, Autoantikörper (ANA, ANCA, CCP-Antikörper, Rheumafaktoren)

SLE systemischer Lupus erythematoses, *ANA* antinukleäre Antikörper, *ANCA* antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, *CCP* zyklische citrullinierte Peptide

der gezählt werden mit sehr unterschiedlichen Aktivierungen des Interferonwegs. Intrazelluläre Stressoren, die Erkennung von DNA(Desoxyribonukleinsäure)- oder RNA(Ribonukleinsäure)-Molekülen durch Toll-like-Rezeptoren (TLR) 3, 7, 8 und 9 in Endosomen und durch zytosolische DNA- und RNA-Sensoren tragen physiologisch zur antiviralen Immunität bei. Diese zytosolischen Sensoren signalisieren dies durch das im endoplasmatischen Retikulum ansässige Protein STING und induzieren Interferon-abhängige Gene. Gleiches wird durch Gain-of-Function-Mutationen von STING selbst bewirkt. „STING-associated vasculopathy with onset in infancy“ (SAVI) wird durch eine solche Gain-of-Function-Mutation im Gen *TMEM173* verursacht.

Aicardi-Goutières-Syndrome (AGS) werden durch Veränderungen in verschiedenen Genen hervorgerufen, die Störungen im intrazellulären DNA- und RNA-Metabolismus hervorrufen. Beim AGS finden sich beispielsweise autosomal-rezessive Mutationen in der Exonuklease *TREX1* (Three-Prime-Repair-Exonuclease 1), den Ribonukleasen *RNASEH2A*, *RNASEH2B* und *RNASEH2C*, einem Gen für das Enzym mit Phosphohydrolase- und Nukleaseaktivität, *SAMHD1*, und für die ds(Doppelstrang)RNA-spezifische Adenosin-Deaminase *ADAR1*. Die resultierende Anhäufung von Nukleotiden führt zu intrazellulären Gefahrensignalen nicht unähnlich einer Virusinfektion: Dies führt zu Zellstress und löst eine Typ-I-Interferon-Produktion aus. Hohe **IFN- α -Spiegel** im Liquor während der Schübe sind Biomarker, die bei der Diagnosestellung hilfreich sind. Eine sog. positive „Interferon-Gensignatur“ ist jedoch auch aus peripheren Blutzellen messbar.

Andererseits können Gefahrensignale auch von **zytosolischen Proteinen** ausgehen, dies z.B. bei dem CANDLE(chronische atypische neutrophile Dermatose mit Lipodystrophie und erhöhter Temperatur)-Syndrom. Proteasomen sind für den kontrollierten Abbau von Proteinen aus dem Zellzytoplasma bedeutsam. Knock-out-Tiermodelle weisen auf die Bedeutung des Proteasoms und der

Beeinträchtigung der Zellhomöostase bei defekter Ausschleusung akkumulierter Proteine hin, was schließlich eine erhöhte Apoptosebereitschaft bewirkt [3]. Eine Funktionsstörung durch Mutationen in Proteasom-bildenden Proteinen (z. B. PSMB8, PSMA3 PSMB4, PSMB9, POMP) führt zu intrazellulärem Stress [28]. Histologisch zeigen sich in der Dermis ein neutrophiles Infiltrat und eine deutliche Erhöhung des IFN- γ -induzierten Proteins (IP-10) mit einer prominenten IFN-induzierten Gensignatur. Autoantikörper wie ANA, ENA-Antikörper (Anti-SSA, Anti-RNP) und ANCA sowie Antiphospholipidantikörper können vorkommen und vermitteln trügerischerweise den Eindruck einer erworbenen Autoimmunerkrankung.

Auch beim autosomal-dominant vererbten **COPA-Syndrom** zeigt die Analyse des peripheren Blutes eine Aktivierung des Typ-1-Interferon-Signalweges, aber auch vermehrte Th17-Zellen und eine proinflammatorische Zytokinexpression einschließlich IL-1 β , IL-6, IL-17 und IL-23. Genetisch liegt eine heterozygote Missense-Mutation im *COPA*-Gen (speziell in der WD40-Domäne der Coatomer-Untereinheit alpha, COP α -Protein) mit variabler Expressivität vor. Das *COPA*-Gen kodiert für die Untereinheit des Coatomer-Protein-Komplexes, einem für den retrograden Proteintransport vom Golgi zum endoplasmatischen Retikulum (ER) erforderlichen Trägerkomplex. Pathogenetisch ist der Rücktransport von Proteinen aus dem Golgi-Apparat zum endoplasmatischen Retikulum gestört. Dieses Proteindefizit wird durch eine erhöhte m(„messenger“)RNA-Proteintranslation kompensiert, die wiederum den ER-Stress erhöht und zu einer abnormalen zellulären Autophagie (Abbau zelleigener Materials) führt. Einige Hinweise deuten darauf hin, dass diese gestörte Autophagie auch die IL-1 β -Antwort heraufregulieren kann [29, 30].

Tab. 5 Autoinflammatorische Erkrankungen mit granulomatöser Entzündung		
Krankheitsentität	Gen	Klinik
Blau-Syndrom	<i>NOD2</i>	Trias aus symmetrischer granulomatöser Polyarthrit mit ausgeprägten Ergüssen und Zysten, granulomatöser Uveitis und (nicht verkäsender) granulomatöser Dermatitis (ekzematös, ichthyosiform oder lichenoid). Beugekontrakturen der Finger und Zehen (Kamptodaktylie)
PLAID/APLAID („PLCG2 related antibody deficiency with immune dysregulation/ autoinflammation PLCG2 related antibody deficiency with immune dysregulation“)	<i>PLCG2</i>	Monogene Still-Krankheit mit potenziell granulomatöser Darmentzündung
„Phospholipase-Cy2-associated antibody deficiency and immune dysregulation“ (PLAID) bzw. „familial cold-induced autoinflammatory syndrome-3“ (FCAS-3)	<i>PLCG2</i>	Monogene Still-Krankheit mit potenziell granulomatöser Darmentzündung Fieberschübe mit kälteinduzierten Urtikaria, Erythem und Pruritus und variable zusätzliche immunologische Defekte, Antikörpermangel, B-Zellen-Mangel und -Dysfunktion und ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen Hier kann ein Eiswürfeltest positiv sein
„Autoinflammation and PLAID“ (APLAID)	<i>PLCG1</i>	Erytheme und vesikopustuläre Läsionen mit Arthralgien, Korneaerosionen und interstitieller Pneumonie

Granulomatöse Erkrankungen

Diese Krankheiten sind durch Granulombildung und Autoinflammation gekennzeichnet. Granulome stellen den Versuch von Makrophagen dar, infektiöse Organismen einzukapseln. Die chronische granulomatöse Gewebeerkrankung ist eine Form der Makrophagendysfunktion.

Nichtinfektiöse Granulome werden im Zusammenhang mit autoinflammatorischen Erkrankungen gesehen, die durch Mutationen in *NOD2*, *PLCG2* und *LACC1* verursacht werden und das Blau-Syndrom, „PLCG2 related antibody deficiency with immune dysregulation/autoinflammation PLCG2 related antibody deficiency with immune dysregulation“ (PLAID/APLAID) bzw. eine Form der monogenen Still-Krankheit mit potenziell granulomatöser Darmentzündung verursachen (Tab. 5) [31].

Die am meisten verbreitete Erkrankung ist das **Blau-Syndrom**, eine infantile familiäre Sarkoidose, die mit der Trias aus symmetrischer (histologisch granulomatöser) Polyarthrit, granulomatöser Uveitis und (nicht verkäsender) und ekzematöser, ichthyosiformer und lichenoider Dermatitis auffällt [32].

Die autosomal-dominante Gain-of Function-Mutation in der NACHT-Domäne des Nukleotid-bindenden Oligomerisierungsdomäne 2 (*NOD2*)-Gens führt zur vermehrten Aktivierung von NF- κ B, einem intrazellulären Signaltransduktor [33]. Interessanterweise sind Funktionsverlust („loss-of function“)-*NOD2*-Mutationen stark mit einer Morbus-Crohn-Krankheit assoziiert, ebenso mit granulomatöser Entzündung.

Autoinflammation genetisch

Genetische Diagnostik hat die Aufklärung der Ursachen zahlreicher Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten revolutioniert. Sowohl Keimbahnmutationen, Keimbahnmosaiken als auch somatische Mutationen können Erkrankungen hervorrufen. Die Kenntnis über das Vorliegen solcher Veränderungen kann nicht nur eine eindeutige Diagnose liefern, sondern auch für Therapieentscheidungen essenziell sein.

Eine Liste von Mutationen, die mit autoinflammatorischen Störungen in Verbindung gebracht werden, finden Sie unter <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>.

► Merke

Genetische autoinflammatorische Erkrankungen sind selten.

► Merke

Die klinische Symptomatik dient der Einteilung, die immunologische Kategorisierung dem pathogenetischen Verständnis.

► Merke

Die molekulargenetische Diagnostik soll die klinische Diagnostik ergänzen und dazu beitragen den Diagnoseprozess zu verkürzen.

Sanger-Sequenzierung

Die klassische Sequenzierung nach Sanger beruht auf der Vervielfältigung eines von Primern, kurzen DNA-Oligonukleotiden, flankierten Genabschnitts. Bei der **Polymerasekettenreaktion** wird, ausgehend vom an die DNA bindenden Primer, der DNA-Strang von einer DNA-Polymerase abgelesen und eine komplementäre Kopie angefertigt. Aus Original und Kopie werden in Zyklen weitere Kopien vervielfältigt. Die Bestimmung der Basensequenz (Sequenzierung) erfolgt nach dem Prinzip des Kettenabbruchs nach Einbau des letzten markierten Nukleotids (früher radioaktiv, heute mit Fluoreszenzfarbstoffen markiertes Didesoxynukleosidtriphosphat) [34]. Für seine Leistung erhielt Sanger 1980 den Nobelpreis für Chemie.

Die Sequenz des mithilfe der Polymerasekettenreaktion entstandenen DNA-Segments wird automatisiert gelesen, dies ist in der Regel aber auf 200 bis 1000 Basenpaare beschränkt. Die Sanger-Sequenzierung ist damit eine relativ zeitaufwendige Methode, aber die Methode der Wahl bei hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines bekannten Gendefektes oder bei Familienuntersuchungen. Die **Gen-für-Gen-Sequenzierung** ist aber ein teurer diagnostischer Ansatz und wenig geeignet für Patienten mit unklaren autoinflammatorischen Erkrankungen bei immer größerer Anzahl von monogenen Krankheiten mit zunehmend überlappenden Phänotypen. Allerdings dient die Sanger-Sequenzierung weiterhin der Verifizierung von Befunden der Hochdurchsatzsequenzierung, wie z. B. dem Next-Generation-Sequencing.

Next-Generation-Sequencing

Die **Hochdurchsatzsequenzierung** erlaubt eine komplette Genomsequenzierung (Whole-Genom-Sequencing [WGS]), komplette Exomsequenzierung (Whole-Exom-Sequencing [WES]) oder ausgedehnte Genpanelsequenzierung und hat die genetische Diagnostik in vielen Bereichen der Medizin erweitert und sich in Teilen der klinischen Routine etabliert. Zu diesen gehören die Untersuchungen von Immundefekten, aber auch der autoinflammatorischen Erkrankungen. Diese Methoden erlauben einen zügigen Nachweis bekannter Mutationen und sind zudem Methode der Wahl, um neue genetische Varianten zu entdecken.

Zunächst werden **DNA-Fragmente** erzeugt, die an komplementäre, fixierte Oligonukleotide gebunden werden. Anschließend erfolgt die Amplifikation der DNA-Fragmente. Dabei werden Cluster identischer DNA generiert, an denen eine parallele Sequenzierung abläuft. Die erhaltenen Daten werden in Form eines DNA-Chips gespeichert und bioinformatisch analysiert. Die Datenmengen können dabei über 200 GB erreichen.

Bislang wurden verschiedene Verfahren zum NGS (Next-Generation-Sequencing) vorgestellt. Bei der **Pyrosequenzierung** ist Pyrophosphat an die Nukleotide gebunden und wird nach der Basenpaarung freigesetzt, was mithilfe einer enzymatischen Reaktion zu Adenosintriphosphat umgewandelt und im Luciferase-System photometrisch erfasst wird. Bei der **Illumina-Sequenzierung** sind die Nukleotide an einen fluoreszierenden Farbstoff gebunden. Die Basenpaarung führt zu Anregung des Farbstoffs, die von einem Detektor registriert wird.

Die **SOLID-Sequenzierung** basiert auf dem Prinzip des Sequencing-by-Ligation. Hierbei kommen 16 verschiedene, sog. Oligonukleotidsonden zum Einsatz. Jede dieser Sonden trägt einen spezifischen Farbstoff und besteht aus 2 spezifischen und 6 weiteren Basen. An den oben erwähnten Adapter wird ein spezifischer Primer gebunden. Mithilfe einer Ligase wird eine passende Oligonukleotidsonde angelagert. Anschließend wird das Signal des Farbstoffs ausgelesen.

Bei der **Halbleitersequenzierung** wird die pH-Änderung durch die H⁺-Ionenfreisetzung bei der Basenpaarung genutzt.

Die Genauigkeit „pro Buchstabe“ ist bei der NGS allerdings geringer als bei der Sanger-Sequenzierung, was durch die Mehrfachlesung der Sequenzen ausgeglichen werden kann. Die Gerätekosten sind höher, und zudem müssen aufwendige Rechenleistung und eine bioinformatische „Infrastruktur“ berücksichtigt werden. Panelbasierte Hochdurchsatzsequenzierungen erfordern zudem eine vorherige Auswahl eines Genpanels. Theoretisch können gleichzeitig bis zu 80 bis 100 Gene analysiert werden, dieses ist allerdings durch die Kostenübernahme seitens der Kostenträger auf eine bestimmte Menge von Basenpaaren limitiert.

Diagnostischer Nutzen von Next-Generation-Sequencing-Genpanels

Bei klinischem Verdacht auf eine autoinflammatorische Erkrankung bietet sich aufgrund überschneidender klinischer Manifestationen eine **Paneldiagnostik** an, bei der standardisierte Genlisten zur Untersuchung kommen. Diese kann sich nach Leitsymptomen richten,

z. B. Fieber. Hier werden Panel vorgeschlagen (z. B. *HTR1A*, *MEFV*, *MVK*, *NLRC4*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NTRK1*, *OTULIN*, *PLCG2*, *SLC29A3*, *TNFRSF1A*, *WDR1*) wie auch bei Inflammation mit Leitsymptomatik im Binde- und Stützgewebe (*ADA2*, *ADAM17*, *AP1S3*, *ARPC1B*, *CARD11*, *CARD14*, *CCN6*, *HAVCR2*, *IL1RN*, *IL36RN*, *LPIN2*, *NFKB1*, *NLRP1*, *NOD2*, *OTULIN*, *POMP*, *PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB8*, *PSMB9*, *PSTPIP1*, *STING1*, *TNFAIP3*) und für die Interferonopathien (*ADAR*, *C1QA*, *C1QB*, *C1QC*, *C1R*, *C1S*, *C2*, *C3*, *DNASE1*, *DNASE1L3*, *IFIH1*, *ISG15*, *POMP*, *PRKCD*, *PSMA3*, *PSMB10*, *PSMB4*, *PSMB8*, *PSMB9*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *STING1*, *TREX1*, *USP18*).

Dabei wird eine Vielzahl klinisch sehr unterschiedlicher Gendefekte erfasst. Der Nutzen kann dann sehr hoch sein, wenn das klinische Bild uneindeutig ist. Das Risiko besteht in der Vielzahl von Befunden, die nicht immer eindeutig einzuordnen sind. So sind keineswegs alle genetischen Varianten bedeutsam, Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP, Varianten mit 1 % oder höherer Häufigkeit in der Population) oder Mutationen mit geringer Penetranz bedeuten eben nicht immer, dass dadurch die entsprechende Diagnose auch gestellt werden kann.

Als Beispiel sei hier die genetische Diagnostik beim FMF angeführt. Die Diagnose des FMF beruht auf klinischen Aspekten, die molekulare Analyse des *MEFV*-Gens dient der genetischen Bestätigung. Allerdings wurden bislang über 200 („missense“) Mutationen im *MEFV*-Gen beschrieben [35]; 85 % der Patienten haben dabei eine der folgenden 5 Mutationen p.M680I, p.M694V, p.M694I und p.E726A im Exon 10 oder p.E148Q im Exon 2. Hieraus wurde die Empfehlung abgeleitet, insgesamt 14 Varianten zu testen: 9 Varianten sind als eindeutig pathogen definiert (M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, E167D, T267I und I692del), und 5 Varianten sind als von unbekannter Bedeutung definiert (K695R, E148Q, P369S, F479L und I591T) [36].

Es ist also wichtig, die **Bedeutung der Mutationen** einzuschätzen. In einer Analyse von insgesamt 316 *MEFV*-Genvarianten wurden neben den 5 als definitiv pathogen bekannten, 48 als wahrscheinlich pathogen, 96 als von unsicherer Bedeutung, 120 als wahrscheinlich gutartig, 10 als definitiv gutartig eingeschätzt, während dies bei 37 ungeklärt blieb [37].

Özen und Bilginer haben einen Algorithmus zur Analyse der Diagnose auf der Basis der genannten Mutationen vorgeschlagen [36]. Während 2 pathogene Mutationen die Diagnose eindeutig bestätigen, ist eine sorgfältige klinische Analyse gerechtfertigt, wenn eine (oder beide) Varianten von unbekannter Bedeutung sind. Im Falle von nur einer Mutation müssen auch andere autoinflammatorische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Die Gruppe „Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe“ (SHARE) hat ebenfalls Empfehlungen für die genetische Diagnose von FMF entwickelt [38]. Bei unklarer Einschätzung können Datenbanken wie ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), und InFever (<https://infervers.umai-montpellier.fr/>) genutzt werden, die stetig aktualisierte Einschätzung der pathogenetischen Bedeutung von Mutationen bieten, die als eindeutig pathogen, möglicherweise pathogen, unklar oder eindeutig nicht pathogen klassifiziert werden.

Erste Untersuchungen zur Nutzung von NGS-basierten Genpanels stehen zur Verfügung [39]. Omyoinmi et al. untersuchten 50

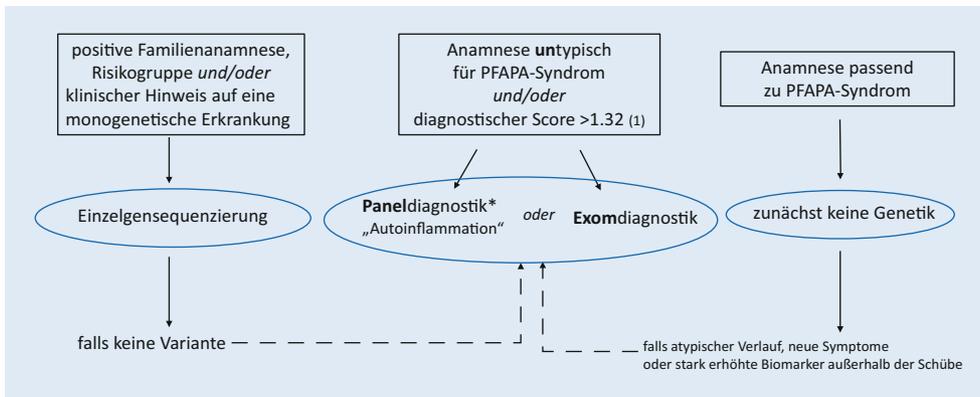


Abb. 2 ▲ Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Autoinflammationssyndrom. PFAPA periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis. *Asterisk* Panels müssen jährlich um neue Krankheitsentitäten ergänzt werden, damit sie möglichst alle tagesaktuellen kausalen Gene umfassen. (1) https://www.printo.it/eurofever/periodic_fever

prospektive autoinflammatorische und Vaskulitispatienten unter Verwendung von 2 Stufen von Sequenzierpanels mit zunächst 113 und dann 166 Genen. Sie entdeckten pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten bei 32 % der Patienten [40], während dieser Anteil in der Kohorte von Karacan bei 21 % lag [41]. In dieser Kohorte von 156 Patienten mit einer wahrscheinlichen klinischen Diagnose einer autoinflammatorischen Erkrankungen fanden sich bei 70 % genetische Befunde, 21 % hatten mindestens eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante, und die restlichen 50 % hatten mindestens eine gutartige, wahrscheinlich gutartige oder unklare Variante [41].

Das NGS-Panel-Screening ergibt eine höhere Diagnoserate im Vergleich zur Sanger-Sequenzierung von ausgewählten Exons in bekannten Genen. Gen-Screening-Studien mit sowohl Sanger- als auch mit NGS-Methoden zeigten, dass die Detektionsrate von pathogenen Varianten, die die klinischen Manifestationen erklären, aber gering blieb [42]. Bei Russo und Brogan hatten etwa 50 % der Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen keine bekannte genetische Ursache für die Erkrankung [43]. Unabhängig von der Sequenziermethode und Anzahl der analysierten Gene sind die diagnostischen Erfolgsraten des genetischen Screenings bei autoinflammatorischen Erkrankungen somit nicht ausreichend, was darauf hinweist, dass die Beteiligung zusätzlicher Gene oder exogener Faktoren eine Rolle bei der Pathogenese von autoinflammatorischen Erkrankungen spielen könnten.

Autoinflammatorische Erkrankungen sind klinisch heterogene Krankheiten, und **phänotypische Manifestationen** können das Ergebnis der individuellen Unterschiede in der genomischen Architektur sein. In den meisten Fällen manifestieren bekannte Defekte in ursächlichen Genen ähnliche Phänotypen, Genotyp-Phänotyp-Abweichungen kommen aber vor.

Beim Cryopyrin-assoziierten periodischen Fiebersyndrom (CAPS), zu dem das familiäre autoinflammatorische Kältesyndrom (FCAS), das Muckle-Wells-Syndrom und die neonatale Multisystementzündungserkrankung (NOMID/CINCA) gehören, wurden über 100 Mutationen identifiziert mit nur geringer Genotyp-Phänotyp-Assoziation. Dies könnte durch die Regulierung der **Inflammasomaktivierung** durch posttranslationale Modifikationen wichtiger

Inflammasomkomponenten bedingt sein. Phosphorylierungs-/Dephosphorylierungs- und Proteolyseprozesse haben gut dokumentierte Rollen bei der Inflammasomaktivierung. Andere Prozesse wie Ubiquitinierung/Deubiquitinierung, Nitrosylierung und Ribosylierung haben ebenfalls einen Einfluss auf die Inflammasomaktivierung, sind aber weniger gut definiert. Für einige Sensorproteine wie NLR4 und NLRP3 scheint die posttranslationale Modifikation ein Schritt von vielen zu sein, der letztendlich für die Inflammasomassemblierung erforderlich ist. Für andere, insbesondere Pyrin und NLRP1, scheinen posttranslationale Modifikationen der entscheidende Signalmechanismus zu sein, der zur Inflammasomaktivierung führt.

Die Breite des Einsatzes der NGS-Methode (massiv-parallele Sequenzierung ausgewählter Gene; WES; Whole Genome Sequencing [WGS]; oder gezielte Genpanelsequenzierung) hängt von der klinischen Indikation, den Kosten (der Kostenübernahme) und der Verfügbarkeit ausreichender Computerkapazitäten und bioinformatischer Expertise zur Handhabung der Datensätze ab [44]. Das Hauptargument für die Verwendung eines zielgerichteten Ansatzes in der klinischen Routineversorgung ist, dass er das ethische Problem der zufälligen Entdeckung von Mutationen in Genen minimiert, die in keinem Zusammenhang mit dem untersuchten klinischen Phänotyp stehen, wie die European Society of Human Genetics betont [45].

Kliniker sollten Panels mit Genen entwerfen, die für ihre klinische Praxis von Interesse sind: Panels bieten einen zielgerichteten Ansatz im Vergleich zu WES, eine höhere Sensitivität für die Erkennung von Varianten mit niedriger Allelfrequenz und sind eher in der Lage, klinisch verwertbare Ergebnisse auch zeitnah zu liefern [46]. Die **Abb. 2** fasst das mögliche diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf ein Autoinflammationssyndrom zusammen. Legen (Familien-)Anamnese und Befundkonstellation eine bestimmte monogene Erkrankung nahe, so soll zunächst eine **Einzelgensequenzierung** erfolgen. Bei typischer Präsentation eines PFAPA-Syndroms soll eine genetische Untersuchung nur bei atypischem Verlauf erfolgen. In anderen Fällen kann ein erhöhter diagnostischer Score für die Indikation zur **Panel- oder Exomdiagnostik** herangezogen werden.

Infobox 1

- Voraussetzungen für einen Gentests sind die ärztliche Indikation und die schriftlich dokumentierte Zustimmung nach dem Gendiagnostikgesetz. Eine vorherige Überprüfung der Kostenübernahme ist bei Selbstzahlern und Beihilferechtigten empfehlenswert.
- Soll bei symptomatischen Patienten eine „diagnostische“ Analyse erfolgen, ist es in der Regel sinnvoll, der Anforderung genetischer Untersuchungen aussagekräftige klinische Angaben beizufügen, um die Auswahl der Sequenzierstrategie und die Interpretation der genetischen Befunde zu erleichtern.
- Im Falle einer „prädiagnostischen“ Diagnostik im Zusammenhang mit einer familiären Situation sollte auch bei minimalen, uneindeutigen Symptomen eine genetische Analyse erwogen werden.
- Die Testung asymptomatischer Personen kann gerechtfertigt sein bei Erkrankungen mit dem Risiko einer irreversiblen Schädigung, wie z. B. Beteiligung des zentralen Nervensystems, bei einem Schlaganfallrisiko wie bei DADA2 oder bei Amyloidoserisiko.
- Eine pränatale Diagnostik kann derzeit nicht empfohlen werden. Die meisten autoinflammatorischen Erkrankungen sind erfolgreich behandelbar, bei autosomal-dominanter Vererbung ist zudem mit reduzierter Penetranz zu rechnen.
- Eine Präimplantationsdiagnostik ist aktuell in Deutschland nicht verfügbar.

Eine Einschränkung besteht allerdings darin, dass Genpanels nur auf bekannte Gene abzielen und nicht geeignet sind, neue genetische Assoziationen zu entdecken. Sie können allerdings stetig aktualisiert und erweitert werden, wenn **neue Gene** entdeckt werden. Das WES bietet die Möglichkeit zu einem genetischen Screening und der Kombination mit der Erforschung und Entdeckung neuer Gene. Der Zeit- und Kostenaufwand muss die direkten Kosten für die sequenzierten Gene berücksichtigen, die bei der Hochdurchsatzsequenzierung pro Gen niedriger sind als bei der konventionellen Sequenzierung, aber auch Kosten und Zeitaufwand, die für die Interpretation der Ergebnisse und die Berichterstellung entstehen. Dazu müssen **medizinethische Aspekte** berücksichtigt werden, weil auch genetische Befunde erhoben werden, die ohne (aktuelle) klinische Signifikanz sind oder die ernste, aber unheilbare Erbkrankheiten aufdecken oder Befunde, die nicht für den untersuchten Patienten, sondern für Familienmitglieder bedeutsam sind. Informationen und Aufklärung sind hier eine große Herausforderung (**Infobox 1**). Zudem kann die Erkennung von Befunden ohne medizinische Bedeutung (z. B. SNPs) eher zur Verunsicherung als zum Nutzen gereichen.

Fazit für die Praxis

- Bei klinisch eindeutiger Symptomatik, insbesondere bei Patienten aus Regionen mit hohen Trägerraten, sollte z. B. das *MEFV*-Gen-Screening Gentest der ersten Stufe sein.
- Gezielte NGS (Next-Generation-Sequencing)-Panels können die Diagnose von seltenen monogenetischen autoinflammatorischen Gendefekten erleichtern.
- Der klinische Nutzen von Multi-Gentests ist oftmals beschränkt. Umfangreiche genomweite familiäre Analysen in Kombination mit Whole-Exom-Screening würden zusätzliche genetische Faktoren aufklären, die die Krankheit verursachen.

- Ein Konsens zum Einsatz der erweiterten genetischen Diagnostik erscheint erforderlich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gerd Horneff

Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin
Arnold Janssen Str. 29, 53757 Sankt Augustin, Deutschland
g.horneff@t-online.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **G. Horneff:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung: MSD, Roche, Novartis. – Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Pfizer, MSD, Lilly, SOBO, Novartis. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Kinderarzt, Chefarzt, Asklepios Klinik Sankt Augustin. **C. Schütz:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: IIT Novartis: Studie zu Biomarkern (2019–2022), ERAPerMed TIPS: Studie zu SIRS im Kindesalter (2021–2024). – Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: SOBIAdboard 08.12.2020: „Overlaps in der Autoinflammation“. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leiterin, Bereich Pädiatrische Immunologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden (seit 11/2018) | Mitgliedschaften: Steering Committee ESID Registry, Pharmakotherapie/Leitlinienkoordination der GKJR, AG Neugeborenen-Screening der API, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie API, Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), European Society of Immunodeficiencies (ESID), Paediatric Rheumatology European Society (PRES). **A. Rösen-Wolff:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Deutsche Forschungsgemeinschaft Transregio 237 Teilprojekt B18. – Vortrag: Novartis Pharma Autoinflammations Workshop 2019 Frankfurt am Main. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leiterin, Klinische Forschung, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden (seit 1994), Forschungsdekanin Medizinische Fakultät, TU Dresden (2015–2020), Prorektorin Forschung, TU Dresden (seit 8/2020) | Mitgliedschaft: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL (2009) Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 27:621
2. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD (2001) Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 29:301–305
3. Liu Y, Ramot Y, Torrello A et al (2012) Mutations in proteasome subunit beta type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 64:895–907

4. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T et al (2011) Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:14914–14919
5. Kluk J, Rustin M, Brogan PA, Omoyinmi E, Rowczenio DM, Willcocks LC, Melly L, Lachmann HJ (2014) Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a report of a novel mutation and review of the literature. *Br J Dermatol* 170:215–217
6. DeMartino GN et al (2010) PSMB8 encoding the beta5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet* 87:866–872
7. Briggs TA, Rice GI, Daly S, Urquhart J, Gornall H, Bader-Meunier B et al (2011) Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet* 43:127–131
8. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R (2010) Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 140(6):784–790. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.002>
9. Goldbach-Mansky R, Kastner DL (2009) Autoinflammation: the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 124:1141–1149 (quiz 50–1)
10. Gonzalez-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E (2012) Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol* 12(22222875):125–135
11. Sag E, Bilginer Y, Ozen S (2017) Autoinflammatory diseases with periodic fevers. *Curr Rheumatol Rep* 19:41. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0670-8>
12. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ et al (2009) An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 360:2426–2437
13. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR et al (2011) Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 365:620–628
14. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R (2013) Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 147:155–174
15. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK et al (2005) Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 42:551–557
16. Nanthapaisal S, Murphy C, Omoyinmi E, Hong Y, Standing A, Berg S et al (2016) Deficiency of adenosine deaminase type 2: a description of phenotype and genotype in fifteen cases. *Arthritis Rheumatol* 68(9):2314–2322
17. Meyts I, Aksentijevich I (2018) Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J Clin Immunol* 38:569–578
18. Ombrello A, Stone D, Hoffmann P, Jones A, Barham B, Barron K et al (2015) The deficiency of adenosine deaminase type 2—results of therapeutic intervention. *Pediatr Rheumatol* 13:O40
19. McGonagle D, McDermott MF (2006) A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 3(8):e297–PMC1564298. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030297>
20. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE et al (2014) Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 371:507–518
21. Cheng MH, Anderson MS (2012) Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 30:393–427. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074953>
22. Agarwal AK, Xing C, French FMF Consortium (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 17:25–31
23. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, Martinez-Banaclocha H, Martinez-Garcia JJ, Mesa-Del-Castillo P, Baker PJ, Gargallo V, Mensa-Vilaro A, Canna S, Wicks IP, Pelegrin P, Arostegui JJ, Masters SL (2017) A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 76(12):2085–2094. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211473>
24. Omenetti A, Carta S, Delfino L, Martini A, Gattorno M, Rubartelli A (2014) Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis* 73:462–469
25. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M, Overton J, Meffre E, Khokha MK, Huttner AJ, West B, Podoltsev NA, Boggon TJ, Kazmierczak BI, Lifton RP (2014) Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet* 46(10):1135–1139. <https://doi.org/10.1038/ng.3066>
26. Raghawan AK, Sripada A, Gopinath G, Pushpanjali P, Kumar Y, Radha V, Swarup G (2017) A disease-associated mutant of NLRC4 shows enhanced interaction with SUG1 leading to constitutive FADD-dependent caspase-8 activation and cell death. *J Biol Chem* 292(4):1218–1230. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.763979>
27. Grandemange S, Sanchez E, Louis-Plence P, Mau-Them TF, Bessis D, Coubes C, Frouin E, Seyger M, Girard M, Puechberty J, Costes V, Rodière M, Carbasse A, Jeziorski E, Portales P, Sarrabay G, Mondain M, Jorgensen C, Apparailly F, Hoppenreijns E, Touitou I, Geneviève D (2017) A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with NLRP1 mutations: NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis). *Ann Rheum Dis* 76(7):1191–1198. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210021>
28. Arima K, Kinoshita A, Mishima H et al (2011) Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 108:14914–14919
29. Taveira-DaSilva AM, Markello TC, Kleiner DE, Jones AM, Groden C, Macnamara E et al (2018) Expanding the phenotype of COPA syndrome: a kindred with typical and atypical features. *J Med Genet*. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105560>
30. Volpi S, Tsui J, Mariani M, Pastorino C, Caorsi R, Sacco O et al (2018) Type I interferon pathway activation in COPA syndrome. *Clin Immunol* 187:33–36
31. Szymanski AM, Ombrello MJ (2018) Using genes to triangulate the pathophysiology of granulomatous autoinflammatory disease: NOD2, PLCG2 and LACC1. *Int Immunol* 30:205–213
32. Simonini G, Xu Z, Caputo R, De Libero C, Pagnini I, Pascual V, Cimaz R (2013) Clinical and transcriptional response to the long-acting interleukin-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis. *Arthritis Rheum* 65(2):513–8. <https://doi.org/10.1002/art.37776>
33. Ogura Y, Inohara N, Benito A et al (2001) Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- κ B. *J Biol Chem* 276:4812–4818
34. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR (1977) DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74(12):5463–5467. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
35. Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, Carbo EC, Slofstra M, Arostegui JJ, Sarrabay G, Rowczenio D, Omoyinmi E, Balci-Peynircioglu B, Hoffman HM, Milhavet F, Swertz MA, Touitou I (2018) New workflow for classification of genetic variants' hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet* 55(8):530–537. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105216>
36. Özen S, Bilginer Y (2014) A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 10:135
37. Van Gijn ME et al (2018) New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet* 55:530–537
38. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N et al (2015) Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 74:635
39. Rusmini M, Federici S, Caroli F, Grossi A, Baldi M, Obici L et al (2016) Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 75(8):1550–1557. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207701>
40. Omoyinmi E, Standing A, Keylock A, Price-Kuehne F, Melo Gomes S, Rowczenio D, Nanthapaisal S, Cullup T, Nyanhete R, Ashton E, Murphy C, Clarke M, Ahlfors H, Jenkins L, Gilmour K, Eleftheriou D, Lachmann HJ, Hawkins PN, Klein N, Brogan PA (2017) Clinical impact of a targeted next-generation sequencing gene panel for autoinflammation and vasculitis. *PLoS ONE* 12(7):e181874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181874>
41. Karacan İ, Balamir A, Uğurlu S, Aydın AK, Everest E, Zor S, Önen MÖ, Daşdemir S, Özkaya O, Sözeri B, Tufan A, Yıldırım DG, Yüksel S, Ayaz NA, Ömeroğlu RE, Öztürk K, Çakan M, Söylemezoğlu O, Şahin S, Barut K, Adrović A, Seyahi E, Özdoğan H, Kasapoğlu Ö, Turanlı ET (2019) Diagnostic utility of a targeted next-generation sequencing gene panel in the clinical suspicion of systemic autoinflammatory diseases: a multi-center study. *Rheumatol Int* 39(5):911–919. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04252-5>
42. De Pieri C, Vuch J, De Martino E, Bianco AM, Ronfani L, Athanasakis E, Bortot B, Crovella S, Taddio A, Severini GM, Tommasini A (2015) Genetic profiling of autoinflammatory disorders in patients with periodic fever: a prospective study. *Pediatr Rheumatol Online J* 13:11. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0006-z>
43. Russo RA, Brogan PA (2014) Monogenic autoinflammatory diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 53(11):1927–1939. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu17>
44. Zhang J, Chiodini R, Badr A, Zhang G (2011) The impact of next-generation sequencing on genomics. *J Genet Genomics* 38(3):95–109. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2011.02.003>
45. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV et al (2013) Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 21(6):580–584. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.46>
46. Kammermeier J, Drury S, James CT, Dziubak R, Ocaka L, Elawad M et al (2014) Targeted gene panel sequencing in children with very early onset inflammatory bowel disease—evaluation and prospective analysis. *J Med Genet* 51(11):748–755. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102624>



Autoinflammation – Eine klinische und genetische Herausforderung

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-zeitschrift-fuer-rheumatologie

- ?** In der Magnetresonanztomographie (MRT) eines 12-jährigen Patienten mit Akrozyanose, knotigen Hautveränderungen an den Fingern und leichter Thrombozytopenie werden eine Hirnatrophie und symmetrische Basalganglienverkalkungen dokumentiert. Welche Diagnose ist am wahrscheinlichsten?
- Lupusenzephalitis
 - Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
 - Aicardi-Goutières-Syndrom
 - Defizienz der Adenosin-Deaminase 2 (DADA2)
 - COPA-Syndrom
- ?** Für welche der nachfolgenden autoinflammatorischen Erkrankungen ist die Angabe der Konsanguinität von Bedeutung, da sie autosomal-rezessiv vererbt wird?
- Haploinsuffizienz(HA)20 – familiärer Morbus Behçet
 - Muckle-Wells-Syndrom
 - NOMID – „neonatal-onset multisystemic inflammatory disease“
 - Hyper-Ig(Immunglobulin)D-Syndrom/ Mevalonatkinasemangel
 - Familiäre Kälteurtikaria Typ 1
- ?** Bei Ihnen stellt sich ein 4-jähriger Junge türkischer Herkunft vor. Es treten Fieberschübe in 4-wöchigem Abstand auf. Die Episoden sind von zervikaler Lymphknotenschwellung und Aphthen, aber ohne Hautausschlag begleitet. Was ist die wahrscheinlichste Diagnose?
- PFAPA(periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis)-Syndrom
 - Familiäres Mittelmeerfieber
 - Behçet-Syndrom
 - Muckle-Wells-Syndrom
 - TRAPS (TNF[Tumor-Nekrose-Faktor]-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom)
- ?** Welche der nachfolgenden Erkrankungen werden zu den Interferonopathien gezählt?
- Infantile Sarkoidose durch NOD2-Mutation
 - Muckle-Wells-Syndrom
 - „STING-associated vasculopathy of infancy“ (SAVI)
 - Defizienz der Adenosin-Deaminase 2 (DADA2)
 - PFAPA(periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis)-Syndrom
- ?** Ein 3-jähriges Mädchen wird mit anhaltenden Fieberschüben, Dystrophie, knotigen Hautveränderungen an Armen, Beinen und Stamm bei erhöhten Entzündungsmarkern – Blutsenkungsgeschwindigkeit und CRP (C-reaktives Protein) – vorgestellt. Welches Vorgehen bezüglich genetischer Diagnostik ist anzuraten?
- Untersuchung des *MEFV*(Mediterranean fever)-Gens
 - Keine genetische Untersuchung
 - Paneluntersuchung von mit Pannikulitis-assoziierten Gendefekten
 - Einzeldiagnostik des *PSMB8*(Proteasome subunit beta type-8)-Gens
 - Sequenzierung des *NLRP3*(NLR Family Pyrin Domain Containing 3)-Gens
- ?** Bei einem 15-jährigen männlichen Patienten werden Fieberschübe, Gelenkentzündungen und Livedo-artige Hautveränderungen beobachtet. Entzündungsmarker, BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) und CRP (C-reaktives Protein) sind erhöht, Autoantikörper finden sich nicht. Anamnestisch wird der Verdacht auf eine transitorisch-ischämische Attacke erhoben. Welche genetische Diagnostik ist am ehesten sinnvoll?
- MEFV*(Mediterranean fever)-Gen
 - TNFRSF1A*(TNF receptor superfamily member 1A)-Gen

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

- *NLRP3*(NLR Family Pyrin Domain Containing 3)-Gen
- *TMEM173*(Transmembrane Protein 173)-Gen
- *CECR1*(cat eye syndrome chromosome region, candidate 1)-Gen

? Welche der nachfolgenden Erkrankungen zählt zu den Inflammasomopathien?

- CANDLE(chronische atypische neutrophile Dermatose mit Lipodystrophie und erhöhter Temperatur)-Syndrom
- Muckle-Wells-Syndrom
- „STING-associated vasculopathy of infancy“ (SAVI)
- Defizienz der Adenosin-Deaminase 2 (DADA2)
- COPA-Syndrom

? Bei der infantilen Panarteriitis nodosa sind zerebrale Blutungen und zerebrale Ischämien (Stroke) besonders häufig. Welche Therapieoption erwies sich als protektiv?

- Canakinumab
- Colchicin
- Tocilizumab
- Rituximab
- Adalimumab

? Welche der folgenden autoinflammatorischen Erkrankungen wird autosomal-dominant vererbt?

- Hyper-Ig(Immunglobulin)D-Syndrom (HIDS)
- „Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist“ (DIRA)
- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)
- TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)
- Defizienz der Adenosin-Deaminase 2 (DADA2)

? Bei einer pädiatrischen Patientin wurden bereits im frühen Säuglingsalter schuppige krustige Hautveränderungen, Schwellungen von Knochen und Gelenken und erhöhte Entzündungszeichen beobachtet. Welche der nachfolgenden Diagnosen ist am wahrscheinlichsten?

- „Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist“ (DIRA)
- „Neonatal onset multiinflammatory disease“ (NOMID)
- Infantile Sarkoidose
- Infantile Panarteriitis nodosa
- „STING-associated vasculopathy with onset in infancy“ (SAVI)